Olivier Fourcade
Thomas Geeraerts
Vincent Minville
Kamran Samii

Traité d'Anesthésie et de Réanimation

4e édition

Médecine Sciences Publications

Lavoisier

بسم الله

Traité d'Anesthésie et de Réanimation

Dans la collection « Traités »

Traité européen de psychiatrie et de psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent, par P. Ferrari et O. Bonnot
Traité d'addictologie, par M. Reynaud
Traité de psychiatrie, par M. Gelder, R. Mayou et P. Cowen
Traité de médecine et de chirurgie de l'obésité, par A. Basdevant, J.-L. Bouillot, K. Clément, J.-M. Oppert et P. Tounian
Traité de nutrition clinique de l'adulte, par A. Basdevant, M. Laville et É. Lerebours
Traité de diabétologie, par A. Grimaldi
Traité d'endocrinologie, par Ph. Chanson et J. Young
Traité des maladies et syndromes systémiques, par L. Guillevin, O. Meyer et J. Sibilia
Traité de prévention, par F. Bourdillon
Traité de santé publique, par F. Bourdillon, G. Brücker et D. Tabuteau
Manuel d'échocardiographie clinique, par A. Cohen et P. Guéret
Traité de médecine cardiovasculaire du sujet âgé, par P. Assayag, J. Belmin, J.-M. Davy, J.-N. Fiessinger, P. Friocourt, G. Jondeau, J. Puel et Ch. Tivalle
Traité de thérapeutique cardiovasculaire, par P. Ambrosi
Traité de pneumologie, par M. Aubier
Traité d'allergologie, par D. Vervloet et A. Magnan
Traité d'ORL, par D. Brasnu, D. Ayache, S. Hans, D.M. Hartl et J.-F. Papon
Traité de médecine hospitalière, par J.-P. Grünfeld
Traité de thérapeutique rhumatologique, par Th. Bardin et Ph. Orcel
Maladies métaboliques osseuses de l'adulte, par M.-C. de Vernejoul et P. Marie
Traité de proctologie, par Ph. Godeberge
Traité de pancréatologie clinique, par Ph. Lévy, Ph. Ruszniewski et A. Sauvanet
Traité de gynécologie, par H. Fernandez, C. Chapron et J.-L. Pouly
Traité d'obstétrique, par D. Cabrol, J.-C. Pons et F. Goffinet
Traité de gynécologie-obstétrique psychosomatique, par S. Mimoun
Médecine de la reproduction : gynécologie endocrinienne, par P. Mauvais-Jarvis, G. Schaison et Ph. Touraine
Médecine de la reproduction masculine, par B. Bouchard, F. Labrie, J. Mahoudeau et G. Schaison
Thérapeutique dermatologique, par L. Dubertret
Chronobiologie médicale, chronothérapeutique, par A.E. Reinberg
Traité d'imagerie médicale, par H. Nahum
Traité de médecine, par P. Godeau, S. Herson et J.-Ch. Piette
Principes de médecine interne Harrison, par E. Braunwald, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo et J.L. Jameson

Dans d'autres collections

Le livre de l'interne en réanimation, par A. Bouglé, J.-P. Mira et J. Duranteau
Le livre de l'interne en anesthésiologie, par N. Lembert, A. Salengro et F. Bonnet
La douleur chez l'enfant, par C. Ecoffey et D. Annequin
Atlas de poche d'anesthésie, par N. Roewer et H. Thiel
Pharmacologie et thérapeutique en anesthésie. Pharmacologie générale et spécifique pour l'anesthésie, la réanimation chirurgicale, les urgences et le traitement de la douleur, par H. Thiel et N. Roewer
Aide-mémoire d'anesthésiologie, par C. Ecoffey
Chroniques d'un anesthésiste, par S. Froucht-Hirsch

Petite encyclopédie médicale Hamburger, par M. Leporrier
Guide du bon usage du médicament, par G. Bouvenot et C. Caulin
Dictionnaire français-anglais/anglais-français des termes médicaux et biologiques, et des médicaments, par G.S. Hill
Guide de conversation médicale, français-anglais-allemand, par C. Coudé, X.-F. Coudé et K. Kassmann

Olivier Fourcade
Thomas Geeraerts
Vincent Minville
Kamran Samii

Traité d'Anesthésie et de Réanimation

4e édition

Médecine Sciences
Publications
www.editions.lavoisier.fr

Déclarations de conflit d'intérêt

Les déclarations de conflit d'intérêt des auteurs peuvent être consultées chez l'éditeur.

Direction éditoriale : Fabienne Roulleaux
Édition : Solène Le Gabellec
Fabrication : Estelle Perez
Couverture : Isabelle Godenèche

Composition : Gilda Masset
Impression : L.E.G.O SpA, Lavis (Italie)

© 2014, Lavoisier, Paris
ISBN : 978-2-257-20560-5

Liste des collaborateurs

Adam Frédéric, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation, Centre d'Évaluation et Traitement de la douleur, Hôpital Ambroise-Paré, Paris.

Alacoque Xavier, Praticien hospitalier, Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse.

Albaladejo Pierre, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU de Grenoble, Université Joseph-Fourrier, Grenoble.

Allou Nicolas, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital Bichat – Claude-Bernard, HUPNVS, Université Paris-Diderot, Paris.

Amour Julien, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Université Pierre et Marie-Curie, Paris.

Andrieu Grégoire, Praticien hospitalier, Clinique d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Huriez, CHRU de Lille.

Asehnoune Karim, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital Hôtel-Dieu, CHU de Nantes.

Audibert Gérard, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, CHU de Nancy, Hôpital central, Nancy.

Azoulay Élie, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale et toxicologique, Hôpital Saint-Louis, Paris.

Barandon Laurent, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Chirurgien cardiovasculaire, Service de Chirurgie cardiovasculaire, Hôpital du Haut-Lévêque – CHU de Bordeaux, Pessac.

Bargues Laurent, Anesthésiste-Réanimateur, Centre de Traitement des brûlés, Hôpital d'instruction des Armées Percy, Clamart.

Baumann Antoine, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, CHU de Nancy, Hôpital central, Nancy.

Bazin Jean-Étienne, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHRU de Clermont-Ferrand.

Beaussier Marc, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Saint-Antoine, Paris.

Beloeil Hélène, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Pôle ASUR, CHU de Rennes.

Beloucif Sadek, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Avicenne, Bobigny.

Ben Ammar Skander, Praticien attaché en Anesthésie, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches.

Benhamou Dan, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpitaux universitaires Paris-Sud, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.

Benhaoua Hamina, Praticien hospitalier, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse.

Besch Guillaume, Chef de Clinique – Assistant des Hôpitaux, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, CHU de Besançon, Université de Franche-Comté, Besançon.

Beylacq Lucie, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation III, CHU de Bordeaux.

Biais Matthieu, Maître de Conférence des Universités, Praticien hospitalier, Service des Urgences Adultes, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, Université Bordeaux-Segalen, Bordeaux.

Billard Valérie, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, Institut de Cancérologie Gustave-Roussy, Villejuif.

Boisson Matthieu, Chef de Clinique – Assistant des Hôpitaux, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Poitiers.

Bouadma Lila, Praticien hospitalier, Réanimation médicale et des Maladies infectieuses, Hôpital Bichat – Claude-Bernard, HUPNVS, Paris.

Bouglé Adrien, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Bounes Vincent, Praticien hospitalier, Département de Médecine d'Urgence, SAMU 31, CHU de Toulouse.

Bourgain Jean-Louis, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, Institut Gustave-Roussy, Villejuif.

Bruder Nicolas, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Timone, Marseille.

Bureau Christophe, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Hépato-gastro-entérologie, Fédération digestive, CHU de Toulouse, Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, Toulouse.

Calderon Joachim, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation II, Hôpital du Haut-Lévêque – CHU de Bordeaux, Pessac.

Cambonie Gilles, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Réanimation pédiatrique, Hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHRU de Montpellier.

Campion Sébastien, Interne des Hôpitaux, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Capdevila Xavier, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU Lapeyronie, CHRU de Montpellier.

Capellier Gilles, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale, CHU de Besançon.

Cariou Alain, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale, Hôpital Cochin, Université Paris-Descartes, Paris.

Carli Pierre, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation, Université Paris-Descartes – SAMU 75, Hôpital Necker – Enfants-Malades, Paris.

Cesareo Éric, Praticien hospitalier, Pôle Samu-Urgences-Réanimation, Hôpital Marc-Jacquet, Melun.
Chanques Gérald, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Saint-Éloi, CHRU de Montpellier.
Chastre Jean, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
Chiniara Gilles, Professeur adjoint, Directeur scientifique, Département d'Anesthésiologie, Centre Apprentiss, Université Laval, Québec, Canada.
Cholley Bernard, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.
Choquet Olivier, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU Lapeyronie, CHRU de Montpellier.
Chousterman Benjamin, Interne des Hôpitaux, Service d'Anesthésie-Réanimation-SMUR, Groupe hospitalier Saint-Louis – Lariboisière, Paris.
Cirodde Audrey, Anesthésiste-Réanimateur, Centre de Traitement des brûlés, Hôpital d'instruction des Armées Percy, Clamart.
Coisel Yannaël, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Saint-Éloi, CHRU de Montpellier.
Conil Jean-Marie, Praticien hospitalier, Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse.
Conseil Matthieu, Chef de Clinique – Assistant des Hôpitaux, Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Saint-Éloi, Université Montpellier 1, CHRU de Montpellier.
Constant Isabelle, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital Armand-Trousseau, Paris.
Constantin Jean-Michel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHRU de Clermont-Ferrand.
Coustets Bernard, Praticien hospitalier, Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse.
Crognier Laure, Praticien hospitalier, Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse.
Cuvillon Philippe, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie et Centre de la Douleur, CHU Carémeau, Nîmes.
Dalmas Anne-Frédérique, Praticien hospitalier, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, Maternité Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille.
De Jonghe Bernard, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicochirurgicale, Centre hospitalier intercommunal de Poissy – Saint-Germain-en-Laye.
Degirmenci Su-Emmanuelle, Chef de Clinique – Assistant des Hôpitaux, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Nouvel Hôpital civil, Hôpitaux universitaires de Strasbourg.
Degos Vincent, Chef de Clinique – Assistant des Hôpitaux, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
Demoly Pascal, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Département de Pneumologie et Addictologie, Hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHRU de Montpellier.
Depoix-Joseph Jean-Pol, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital Bichat – Claude-Bernard, HUPNVS, Paris.
Desmettre Thibault, Praticien hospitalier, Service des Urgences-SAMU-Réanimation médicale, CHU de Besançon.
Diaz Jesus, Assistant spécialiste, Département d'Anesthésie et Centre de la Douleur, CHU Carémeau, Nîmes.
Diehl Jean-Luc, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale, Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.
Diemunsch Pierre, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Université de Strasbourg.
Djama Hodane, Interne des Hôpitaux, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse.
Donati François, Professeur, Département d'Anesthésiologie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Québec, Canada.
Driss Françoise, Praticien hospitalier, Unité thérapeutique transfusionnelle, HDJ Médecine interne, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.
Drissi-Kamili Noureddine, Professeur, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital militaire Mohamed-V, Rabat, Maroc.
Drolet Pierre, Professeur, Département d'Anesthésiologie, Université de Montréal, Québec, Canada.
Duburcq Thibault, Interne des Hôpitaux, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHRU de Lille.
Ducassé Jean-Louis, Praticien hospitalier, Département de Médecine d'Urgence (SAMU 31), CHU de Toulouse.
Dupont Hervé, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU d'Amiens.
Duranteau Jacques, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.
Elbaz Meyer, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Cardiologie, CHU de Toulouse, Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, Toulouse.
Eyrolle Luc, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Cochin, Paris.
Fackeure Rémi, Praticien hospitalier, Clinique d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Huriez, CHRU de Lille.
Faguer Stanislas, Chef de Clinique – Assistant des Hôpitaux, Département de Néphrologie et Transplantation d'organes, Hôpital Rangueil, CHU de Toulouse, Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, Toulouse.
Fanara Benoît, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, Centre hospitalier de la Région d'Annecy, Pringy.
Favory Raphaël, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHRU de Lille.
Fellahi Jean-Luc, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation-SAMU, CHU de Caen.
Ferré Fabrice, Praticien hospitalier, Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse.
Fischer Catherine, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart.

Fischler Marc, Anesthésiste-Réanimateur, Pôle Anesthésie-Urgences-Réanimation, Hôpital Foch, Suresnes.
Fletcher Dominique, Professeur des universités, Praticien hospitalier en anesthésie, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches
Fontana Pierre, Unité d'Hémostase et Service d'Hématologie, Département des Spécialités de médecine, Hôpitaux Universitaires de Genève.
Fourcade Olivier, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse, Université Toulouse 3, Paul-Sabatier, Toulouse.
Frasca Denis, Maître de Conférence des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Poitiers, Université de Poitiers.
Friggeri Adrien, Praticien hospitalier, Service de Réanimation-Nord, Hôpital Lyon-Sud.
Futier Emmanuel, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHRU de Clermont-Ferrand.
Fuzier Régis, Anesthésiste-Réanimateur, Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, Toulouse.
Fuzier Valérie, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Joseph-Ducuing, Toulouse.
Galinier Michel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Cardiologie, CHU de Toulouse, Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, Toulouse.
Gardy Oriane, Chef de Clinique – Assistant des Hôpitaux, Service des Urgences, Hôpital Saint-Antoine, Paris.
Gayet Albéric, Praticien hospitalier, Service d'Accueil des Urgences, Hôpital Lariboisière, Paris.
Geeraerts Thomas, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse, Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, Toulouse.
Génestal Michèle, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse, Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, Toulouse.
Genève Claire, Praticien hospitalier, Service de Réanimation polyvalente, Centre hospitalier d'Argenteuil.
Georges Bernard, Praticien hospitalier, Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse.
Girardet Émeline, Praticien hospitalier, Clinique d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Huriez, CHRU de Lille.
Godet Gilles, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation II, Hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.
Groupe de recherche respiratoire en Réanimation onco-hématologique, Hôpital Saint-Louis, Paris (Élie Azoulay, Service de Réanimation médicale, Hôpital Saint-Louis, Paris ; Frédéric Pène, Service de Réanimation médicale, Hôpital Cochin, Paris ; Virginie Lemiale, Service de Réanimation médicale, Hôpital Cochin, Paris ; Achille Kouatchet, Service de Réanimation médicale, CHU d'Angers ; François Vincent, Service de Réanimation, Hôpital Avicenne, Bobigny ; Julien Mayaux, Service de Pneumologie et de Réanimation médicale, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; Anne-Pascale Meert, Service de Réanimation, Institut Jules-Bordet, Bruxelles ; Michael Darmon, Service de Réanimation médicale, CHU de Saint-Étienne ; Fabrice Bruneel, Service de Réanimation médicochirurgicale, CH de Versailles – Site André Mignot ; Mercé Jourdain, Service de Réanimation polyvalente, CHRU de Lille – Hôpital Roger-Salengro, Lille ; Christine Lebert, Service de Réanimation polyvalente, CH de La-Roche-sur-Yon ; Antoine Rabbat, Service de Pneumologie et Réanimation, Hôtel-Dieu, Paris ; Anne Renault, Service de Réanimation médicale, CHU de Brest ; Rebecca Hamidfar, Service de Réanimation médicale, CHU de Grenoble ; Martine Nyunga, Service de Réanimation médicochirurgicale, CH de Roubaix ; Amélie Seguin, Service de Réanimation médicale, CHU de Caen ; Dominique Benoit, Service de Soins intensifs, Hôpital universitaire de Gand ; Djamel Mokart, Département d'Anesthésie et de Réanimation, Institut Paoli-Calmettes, Marseille).
Guichard Leah, Praticien attaché en anesthésie, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches.
Harrois Anatole, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.
Ichai Carole, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicochirurgicale, Hôpital Saint-Roch, CHU de Nice.
Ichai Philippe, Praticien hospitalier, Service de Réanimation hépatique, Centre hépatobiliaire, Hôpital Paul-Brousse, Villejuif.
Jaber Samir, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Saint-Éloi, CHRU de Montpellier.
Jacquot Aurélien, Praticien hospitalier, Service de Réanimation pédiatrique, Hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHRU de Montpellier.
Janvier Gérard, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service des Urgences Adultes, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, Université Bordeaux-Segalen, Bordeaux.
Jault Patrick, Anesthésiste-Réanimateur, Centre de Traitement des brûlés, Hôpital d'instruction des Armées Percy, Clamart.
Journois Didier, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital européen Georges-Pompidou, Université Paris-Descartes, Paris.
Jung Boris, Maître de Conférence des Universités, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Saint-Éloi, CHRU de Montpellier, Université Montpellier 1.
Korach Jean-Michel, Praticien hospitalier réanimation médicale, Service de Réanimation polyvalente, CH de Châlons-en-Champagne.
Kraiem Aymen, Médecin-Chef de clinique, Service des Soins intensifs adultes, Département APSI, Hôpitaux universitaires de Genève.
Krivosic-Horber Renée, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, Maternité Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille.
Lagrange Alix, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.
Laksiri Leïla, Praticien hospitalier, Service de Réanimation chirurgicale, CHU de Poitiers.
Lasserre Amélie, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie Réanimation III, CHU de Bordeaux.

Le Gouez Agnès, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Antoine-Béclère, Paris.
Le Guen Morgan, Assistant Spécialiste, Pôle Anesthésie-Urgences-Réanimation, Hôpital Foch, Université Paris Île-de-France Ouest, Suresnes.
Lebuffe Gilles, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Clinique d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Huriez, CHRU de Lille.
Leclerc Thomas, Anesthésiste-Réanimateur, Centre de Traitement des Brûlés, Hôpital d'instruction des Armées Percy, Clamart.
Legoff Jérôme, Maître de Conférence des Universités, Praticien hospitalier, Laboratoire de Virologie, Hôpital Saint-Louis, Paris.
Legrand Matthieu, Maître de Conférence des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation-SMUR et Centre de Traitement des brûlés, Hôpital Lariboisière, Université Paris 7-Diderot, Paris.
Legriel Stéphane, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicochirurgicale, Site André-Mignot, CH de Versailles.
Lehot Jean-Jacques, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital neurologique Paul Wertheimer, Hospices civiles de Lyon, Université Lyon 1.
Lejus Corinne, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Hôpital Hôtel-Dieu – Hôpital Mère-Enfant, CHU de Nantes.
Leone Marc, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Nord, Aix-Marseille Université, Marseille.
Longrois Dan, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital Bichat-Claude Bernard, HUPNVS, Université Paris 7-Diderot, Paris.
Lorne Emmanuel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU d'Amiens.
Luyt Charles-Edouard, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
Luzi Aymeric, Assistant hospitalo-universitaire, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse, Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, Toulouse.
Magne Cécile, Chef de Clinique – Assistant des Hôpitaux, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital Hôtel-Dieu – Hôpital Mère-Enfant, CHU de Nantes.
Maguès Jean-Philippe, Praticien hospitalier, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse.
Mahjoub Yazine, Praticien hospitalier, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU d'Amiens.
Malinovsky Jean-Marc, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital Maison-Blanche, CHU de Reims.
Mantz Jean, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Bichat – Beaujon – Louis-Mourier, Université Paris-Diderot, Paris.
Mari Arnaud, Praticien hospitalier, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse.
Marrache David, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.
Martin Claude, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Nord, Aix-Marseille Université, Marseille.
Martinez Valéria, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches.
Marty Philippe, Praticien hospitalier, Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse.
Mathieu Daniel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Pôle de Réanimation, CHRU de Lille.
Mathieu-Nolf Monique, Praticien hospitalier, Centre Anti-Poison, Pôle de l'Urgence, CHRU de Lille.
Mattatia Laurent, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie et Centre de la Douleur, CHU Carémeau, Nîmes.
Mayeur Nicolas, Praticien hospitalier, Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse.
Mazoit Jean-Xavier, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.
Mebazaa Alexandre, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation-SMUR, Hôpital Lariboisière, Paris.
Mégarbane Bruno, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale et toxicologique, Hôpital Lariboisière, Paris.
Meistelman Claude, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, CHU Brabois-Adultes, Nancy.
Mercat Alain, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale et Médecine hyperbare, CHU d'Angers.
Mercier Frédéric, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Antoine-Béclère, Bicêtre, Université Paris-Sud, (Paris XI).
Mertes Paul-Michel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Nouvel Hôpital civil, Hôpitaux universitaires de Strasbourg.
Meyer Alain, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux universitaires de Strasbourg.
Milesi Christophe, Praticien hospitalier, Service de Réanimation pédiatrique, Hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHRU de Montpellier.
Mimoz Olivier, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Réanimation chirurgicale, CHU de Poitiers.
Minville Vincent, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse, Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, Toulouse.
Molliex Serge, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Nord, CHU de Saint-Étienne.

Monnier Nicole, Attachée scientifique CHU, Service de Biochimie et Génétique moléculaire, Institut de Biologie et Pathologie, CHU de Grenoble.
Montravers Philippe, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Bichat – Claude-Bernard, Université Paris 7 – Denis-Diderot, Paris.
Mourvillier Bruno, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale et infectieuse, Hôpital Bichat – Claude-Bernard, HUPNVS,Paris.
Mrozek Ségolène, Chef de Clinique – Assistant des Hôpitaux, Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse, Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, Toulouse.
Naeije Robert, Professeur des Universités, Laboratoire de Physiologie et de Physiopathologie, Faculté de Médecine, Université Libre de Bruxelles.
Nathan Nathalie, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital Dupuytren, CHU de Limoges.
Nouette-Gaulain Karine, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie Réanimation III, CHU de Bordeaux, Université Bordeaux-Segalen, Bordeaux.
Orban Jean-Christophe, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicochirurgicale, Hôpital Saint-Roch, CHU de Nice.
Ottolenghi Laetitia, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation I, CHU de Bordeaux.
Ouattara Alexandre, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation II, CHU de Bordeaux, Université Bordeaux-Segalen.
Pateron Dominique, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service des Urgences, Hôpital Saint-Antoine, Paris.
Payen Didier, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation-SMUR, Hôpital Lariboisière, Université Paris 7-Diderot, Paris.
Payen Jean-François, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Responsable du Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Grenoble, Université Joseph-Fourrier, Grenoble.
Pellerin Hélène, Anesthésiste, Département d'Anesthésiologie, Centre hospitalier universitaire de Québec, Université Laval, Québec, Canada.
Peran Patrice, Chargé de Recherche Inserm, INSERM U825, Hôpital Purpan, CHU de Toulouse.
Péron Jean-Marie, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Hépato-gastro-entérologie, Fédération digestive, CHU de Toulouse, Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, Toulouse.
Peter Jean-Daniel, Maître de Conférence des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Nouvel Hôpital civil, Hôpitaux universitaires Strasbourg.
Petit Antoine, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHRU de Clermont-Ferrand.
Piednoir Pascale, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital Bichat – Claude-Bernard, HUPNVS, Paris.
Pili-Floury Sébastien, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, CHU de Besançon, Université de Franche-Comté, Besançon.
Pinot Gabrielle, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.
Piton Gaël, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale, CHU de Besançon.
Plaisance Patrick, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Accueil des Urgences, Hôpital Lariboisière, Paris.
Plantefève Gaëtan, Praticien hospitalier, Service de Réanimation polyvalente, Centre hospitalier d'Argenteuil.
Plaud Benoît, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital Saint-Louis, Université Paris-Diderot, Paris.
Poissy Julien, Praticien hospitalier, Pôle de Réanimation, CHRU de Lille.
Ponsonnard Sébastien, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital Dupuytren, CHU de Limoges.
Pottecher Julien, Maître de Conférence des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux universitaires de Strasbourg.
Pottecher Thierry, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux universitaires de Strasbourg.
Quintard Hervé, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicochirurgicale, Hôpital Saint-Roch, CHU de Nice.
Raux Mathieu, Maître de Conférence des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
Régnier Bernard, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale et infectieuse, Hôpital Bichat – Claude-Bernard, HUPNVS, Université Paris 7 – Denis-Diderot, Paris.
Rienzo Mario, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.
Riou Bruno, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Accueil des Urgences, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
Ripart Jacques, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie et Centre de la Douleur, CHU Carémeau, Nîmes.
Robic Marie-Angèle, Praticien hospitalier, Service d'Hépato-gastro-entérologie, Fédération digestive, CHU de Toulouse.
Roncalli Jérôme, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Cardiologie, CHU de Toulouse, Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, Toulouse.

Roquilly Antoine, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital Hôtel-Dieu, CHU de Nantes.
Rosencher Nadia, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Cochin, Paris.
Roullet Stéphanie, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation I, CHU de Bordeaux.
Ruiz Stéphanie, Praticien hospitalier, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse.
Sabourdin Nada, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital Armand-Trousseau, Paris.
Saïssy Jean-Marie, Professeur agrégé du Service de santé des Armées, Hôpital d'instruction des Armées du Val-de-Grâce, Paris.
Samii Kamran, Professeur honoraire, Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, Toulouse.
Samain Clémentine, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, CHU de Besançon.
Samain Emmanuel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Doyen, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, CHU de Besançon, Université de Franche-Comté, Besançon.
Samuel Didier, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Réanimation hépatique, Centre hépatobiliaire, Hôpital Paul-Brousse, Villejuif.
Schnell David, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale, Hôpital Saint-Louis, Paris.
Seguin Thierry, Praticien hospitalier, Service de Réanimation polyvalente, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse.
Servin Frédérique, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital Bichat – Claude-Bernard, HUPNVS, Paris.
Sharshar Tarek, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches.
Sié Pierre, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Laboratoire d'hématologie de Rangueil, CHU de Toulouse, Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, Toulouse.
Silva Stein, Maître de Conférence des Universités, Praticien hospitalier, Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse, Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, Toulouse.
Sonneville Romain, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale et infectieuse, Hôpital Bichat – Claude-Bernard, HUPNVS, Paris.
Stecken Laurent, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation I, CHU Bordeaux.
Steib Annick, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Nouvel Hôpital civil, Hôpitaux Universitaires Strasbourg.
Szczot Magda, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux universitaires de Strasbourg.
Sztark François, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation I, CHU de Bordeaux, Université Bordeaux-Segalen, Bordeaux.
Tazarourte Karim, Praticien hospitalier, Pôle SAMU-Urgences-Réanimation, Hôpital Marc-Jacquet, Melun.
Télion Caroline, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation, SAMU 75, Hôpital Necker – Enfants-Malades, Paris.
Textoris Julien, Maître de Conférence des Universités, Praticien hospitalier, Service URMITE, Aix-Marseille Université, Marseille.
Tourtier Jean-Pierre, Praticien hospitalier, Pôle SAMU-Urgences-Réanimation, Hôpital Marc-Jacquet, Melun.
Touze Jean-Étienne, Professeur agrégé du Service de santé des Armées, Hôpital d'instruction des Armées du Val-de-Grâce, Paris.
Tran Christine, Praticien hospitalier, Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU de Grenoble.
Trouillet Jean-Louis, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
Truchot Jennifer, Praticien hospitalier, Service d'Accueil des Urgences, Hôpital Lariboisière, Paris.
Velly Lionel, Maître de Conférence des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Timone, Marseille.
Vignaud Marie, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHRU de Clermont-Ferrand.
Vigué Bernard, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.
Vivien Benoît, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation, SAMU 75, Hôpital Necker – Enfants-Malades, Paris.
Vuillaume Corine, Chef de Clinique – Assistant des Hôpitaux, Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse, Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, Toulouse.
Weiss Nicolas, Praticien hospitalier, Unité de Réanimation neurologique, Pôle des Maladies du système nerveux, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
Welsch Camille, Praticien hospitalier, Service de Réanimation polyvalente, Centre hospitalier d'Argenteuil.
Wild Frédéric, Chef de Clinique – Assistant des Hôpitaux, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse, Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, Toulouse.
Wiramus Sandrine, Praticien hospitalier, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Nord, Aix-Marseille Université, Marseille.
Wolff Michel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale et infectieuse, Hôpital Bichat – Claude-Bernard, HUPNVS, Université Paris 7-Diderot, Paris.

Préface à la quatrième édition

Ce Traité s'inscrit dans la volonté de mettre à la disposition de tous une synthèse francophone actualisée des connaissances en Anesthésie et en Réanimation. Les évolutions ont été très importantes ces dernières années dans le domaine de l'anesthésie, de la médecine péri-opératoire, de la prise en charge des urgences lourdes et de la réanimation.

La quatrième édition de ce traité donne un outil faisant référence dans ces domaines, prenant en compte la diversité de nos fonctions au sein des équipes ; diversité qui joue un rôle très important dans la constante augmentation d'attractivité de l'Anesthésie et de la Réanimation auprès des jeunes médecins.

La totalité des textes proposés est inédite, la place de la réanimation est renforcée, le traité est le résultat d'un travail d'équipe où plus de 250 auteurs experts dans leur domaine ont rédigé des mises au point d'une qualité exceptionnelle. Vincent Minville et Thomas Geeraerts ont réalisé la coordination et la relecture des textes avec le soutien de Kamran Samii.

On se doit de souligner le professionnalisme des Éditions Lavoisier et de Solène Le Gabellec qui ont joué un rôle majeur dans l'élaboration du Traité.

Nous espérons que vous trouverez dans ce travail d'équipe la force, l'ouverture et la rigueur de l'Anesthésie et de la Réanimation au service des patients.

Olivier FOURCADE

Préface à la première édition

En 1990, il n'existait pas de livre de référence d'Anesthésie-Réanimation en français. Pour s'initier à cette discipline, les internes ne disposaient que de textes épars dans la littérature. Pourtant, ces dix dernières années, l'Anesthésie-Réanimation a connu en France un essor que nombre de spécialités lui envient. Une véritable École française d'Anesthésie-Réanimation, reconnue dans le monde entier pour la qualité de ses travaux, s'est ainsi constituée, regroupant des médecins désirant témoigner de leur expérience spécifique dans un traité de référence.

Réaliser cet ouvrage plutôt que de nous limiter à la traduction de livres anglo-saxons de grande renommée nous a paru une nécessité si nous voulions rendre compte des particularités de l'Anesthésie-Réanimation telle qu'elle est pratiquée en France. En effect, contrairement à son homologue anglo-saxon, l'anesthésiste français est aussi réanimateur ; sa fonction ne le cantonne pas au seul bloc opératoire, mais s'exerce également dans le cadre des soins postopératoires, des services de réanimation, du transport et de l'accueil des urgences. Tous ces éléments caractérisent l'Anesthésie-Réanimation à la française.

Il fallait cependant ouvrir ce livre à d'autres sources de savoir. C'est pourquoi d'éminents experts francophones d'Europe, d'Amérique et d'Afrique sont venus compléter le groupe d'auteurs français. Tous ont accepté que leurs textes soient révisés sans complaisance par une équipe de neuf rédacteurs. Le secrétariat du département d'Anesthésie-Réanimation de l'hôpital Bicêtre et les Éditions Flammarion Médecine-Sciences ont soutenu par leur organisation méthodique et professionnelle la réalisation de ce traité. Ce livre représente donc le travail de près de 200 personnes ! Il est à l'image de la médecine d'aujourd'hui, l'œuvre d'une équipe que je remercie de tout cœur.

Kamran SAMII

Sommaire

Préface à la quatrième édition XI
Préface à la première édition XII

PREMIÈRE PARTIE : BASES SCIENTIFIQUES

Physiologie

Chap tre 1 **Physiologie cardiovasculaire** **3**
par Julien AMOUR et Sadek BELOUCIF

Chap tre 2 **Physiologie respiratoire** **22**
par Sébastien CAMPION et Mathieu RAUX

Chap tre 3 **Physiologie cérébrale** **34**
par Lionel VELLY et Nicolas BRUDER

Chap tre 4 **Physiologie rénale** **47**
par Arnaud MARI et Stanislas FAGUER

Chap tre 5 **Physiologie du système nerveux autonome** **65**
par Isabelle CONSTANT et Nada SABOURDIN

Chap tre 6 **Physiologie de la douleur** **91**
par Frédéric ADAM

Pharmacologie

Chap tre 7 **Principes de pharmacocinétique et pharmacodynamique** **101**
par Stéphanie ROULLET, Laurent STECKEN et François SZTARK

Chap tre 8 **Pharmacologie des anesthésiques intraveineux** **111**
par Frédérique SERVIN

Chap tre 9 **Agents anesthésiques par inhalation** **128**
par Sébastien PONSONNARD et Nathalie NATHAN

Chap tre 10 **Curares et antagonistes** **152**
par François DONATI, Claude MEISTELMAN et Benoît PLAUD

Chap tre 11 **Pharmacologie des anesthésiques locaux** **164**
par Hélène BELOEIL et Jean-Xavier MAZOIT

Chap tre 12 **Pharmacologie des inotropes, vasopresseurs et anti-hypertenseurs** **174**
par Sandrine WIRAMUS, Julien TEXTORIS, Claude MARTIN et Marc LEONE

Chap tre 13 **Pharmacologie des anticoagulants et des agents antiplaquettaires** **185**
par Pierre SIÉ et Pierre FONTANA

DEUXIÈME PARTIE : ANESTHÉSIE

Anesthésie - Généralités

Chap tre 14 **Évaluation pré-opératoire** **197**
par Christine TRAN et Pierre ALBALADEJO

Chap tre 15 **Gestion des voies aériennes en anesthésie** **211**
par Pierre DROLET

Chap tre 16 **Répercussions des postures en anesthésie** **233**
par Jesus DIAZ, Serge MOLLIEX, Laurent MATTATIA et Jacques RIPART

Chap tre 17 **La machine d'anesthésie** **245**
par Jean-Louis BOURGAIN

Chap tre 18 **Monitorage péri-opératoire** **259**
par Valérie BILLARD

Chap tre 19 **Anesthésies périmédullaires : rachianesthésie et anesthésie péridurale** **273**
par Fabrice FERRÉ, Philippe MARTY, Karim ASEHNOUNE et Vincent MINVILLE

Chap tre 20 **Blocs nerveux périphériques** **283**
par Olivier CHOQUET et Xavier CAPDEVILA

Pour visionner les vidéos relatives au chapitre 20, scannez le QR code ou allez à l'adresse suivante : http://editions.lavoisier.fr/complement_ouvrage/samii/videos.html



Chap tre 21 **Antibioprophylaxie chirurgicale** **312**
par Hervé DUPONT et Emmanuel LORNE

Chap tre 22 **Thromboprophylaxie en anesthésie et réanimation** **318**
par Régis FUZIER, Jean-Philippe MAGUÈS et Valérie FUZIER

Chap tre 23 **Hyperthermie maligne** **330**
par Renée KRIVOSIC-HORBER, Nicole MONNIER et Anne-Frédérique DALMAS

Chap tre 24 **Anesthésie ambulatoire** **339**
par Bernard COUSTETS et Xavier ALACOQUE

Chap tre 25 **La salle de surveillance postinterventionnelle** **352**
par Marc BEAUSSIER

Chap tre 26 **Douleurs postopératoires** **363**
par Valéria MARTINEZ, Skander BEN AMMAR, Leah GUICHARD et Dominique FLETCHER

Chap tre 27 **Simulation et gestion d'une situation de crise** **374**
par Gilles CHINIARA et Hélène PELLERIN

Anesthésie selon les spécialités chirurgicales

Chap tre 28 **Anesthésie-réanimation en chirurgie cardiaque** **386**
par Jean-Luc FELLAHI et Jean-Jacques LEHOT

Chap tre 29 **Anesthésie en chirurgie thoracique** **400**
par Morgan LE GUEN et Marc FISCHLER

Chap tre 30 **Anesthésie pour chirurgie vasculaire** **411**
par Gilles GODET

Chap tre 31 **Anesthésie en neurochirurgie** **423**
par Corine VUILLAUME et Olivier FOURCADE

Chap tre 32 **Urologie** **432**
par Stéphanie ROULLET, Laetitia OTTOLENGHI et François SZTARK

Chap tre 33 **Chirurgies digestives et gynécologiques** **442**
par Emmanuel FUTIER et Jean-Étienne BAZIN

Chap tre 34 **Anesthésie pour chirurgie ORL et maxillofaciale** **453**
par Amélie LASSERRE, Lucie BEYLACQ et Karine NOUETTE-GAULAIN

Chap tre 35 **Anesthésie en ophtalmologie** **469**
par Laurent MATTATIA, Philippe CUVILLON et Jacques RIPART

Chap tre 36 **Anesthésie en orthopédie** **480**
par Nadia ROSENCHER et Luc EYROLLE

Chap tre 37 **Anesthésie et sédation pour des interventions non chirurgicales** **498**
par Annick STEIB, Su-Emmanuelle DEGIRMENCI et Jean-Daniel PETER

Anesthésie selon le terrain

Chap tre 38 **Anesthésie en pédiatrie** **510**
par Corinne LEJUS et Cécile MAGNE

Chap tre 39 **Anesthésie en obstétrique** **532**
par Dan BENHAMOU

Chap tre 40 **Anesthésie du cardiaque pour chirurgie non cardiaque** **556**
par Dan LONGROIS et Jean-Pol DEPOIX-JOSEPH

Chap tre 41 **Anesthésie et pathologie métabolique et endocrinienne** **586**
par Gilles LEBUFFE, Emeline GIRARDET, Rémi FACKEURE et Grégoire ANDRIEU

Chap tre 42 **Prise en charge anesthésique des patients obèses** **597**
par Jean-Étienne BAZIN et Antoine PETIT

Chap tre 43 **Anesthésie du sujet âgé** **604**
par Frédérique SERVIN

TROISIÈME PARTIE : RÉANIMATION

Réanimation cardiovasculaire

Chap tre 44 **Choc hémorragique** **615**
par Anatole HARROIS, Adrien BOUGLÉ et Jacques DURANTEAU

Chap tre 45 **Choc septique** **624**
par Marc LEONE, Julien TEXTORIS et Claude MARTIN

Chap tre 46 **Choc cardiogénique** **632**
par Aymen KRAIEM et Alexandre MEBAZAA

Chap tre 47 **Choc anaphylactique** **642**
par Paul-Michel MERTES, Pascal DEMOLY et Jean-Marc MALINOVSKY

Chap tre 48 **Troubles du rythme et de la conduction** **652**
par Emmanuel SAMAIN, Sébastien PILI-FLOURY, Clémentine SAMAIN et Guillaume BESCH

Chap tre 49 **Le monitorage hémodynamique en anesthésie-réanimation** **664**
par Bernard CHOLLEY, Gabrielle PINOT et David MARRACHE

Chap tre 50 **Embolie pulmonaire grave** **679**
par Jean-Luc DIEHL, Nicolas WEISS et Alain MERCAT

Chap tre 51 **Échocardiographie cardiaque et pulmonaire** **686**
par Bernard CHOLLEY, Alix LAGRANGE et Mario RIENZO

Chap tre 52 **Assistance circulatoire de courte durée** **693**
par Joachim CALDERON, Laurent BARANDON, Gérard JANVIER et Alexandre OUATTARA

Chap tre 53 **Syndromes coronariens aigus** **707**
par Jérôme RONCALLI, Michel GALINIER et Meyer ELBAZ

Chap tre 54 **Hypertension pulmonaire** **722**
par Robert NAEIJE

Chap tre 55 **Abord veineux central en réanimation** **729**
par Leïla LAKSIRI et Olivier MIMOZ

Réanimation respiratoire

Chap tre 56 **Gestion des voies aériennes en réanimation** **734**
par Julien POTTECHER, Boris JUNG et Pierre DIEMUNSCH

Chap tre 57 **Ventilation mécanique (sevrage exclu)** **744**
par Bernard GEORGES, Laure CROGNIER et Hodane DJAMA

Chap tre 58 **Syndrome de détresse respiratoire aiguë** **758**
par Samir JABER, Matthieu CONSEIL, Yannaël COISEL, Gérald CHANQUES et Boris JUNG

Chap tre 59 **Asthme aigu grave chez l'adulte** **769**
par Jennifer TRUCHOT, Albéric GAYET et Patrick PLAISANCE

Chap tre 60 **Décompensation de bronchopneumopathie chronique obstructive** **775**
par Thibault DUBURCQ, Julien POISSY et Raphaël FAVORY

Chap tre 61 **Pneumonies nosocomiales** **781**
par Jean-Louis TROUILLET, Jean CHASTRE et Charles-Édouard LUYT

Chap tre 62 **Pneumopathies communautaires** **792**
par Marie VIGNAUD et Jean-Michel CONSTANTIN

Chap tre 63 **Ventilation non invasive** **798**
par Samir JABER, Yannaël COISEL, Matthieu CONSEIL, Boris JUNG et Gérald CHANQUES

Chap tre 64 **Sevrage de la ventilation mécanique** **807**
par Ségolène MROZEK et Jean-Michel CONSTANTIN

Réanimation rénale et métabolique

Chap tre 65 **Insuffisance rénale aiguë** **817**
par Matthieu LEGRAND et Didier PAYEN

Chap tre 66 **Épuration extrarénale** **830**
par Didier JOURNOIS

Chap tre 67 **Rhabdomyolyses** **839**
par Frédéric WILD, Bernard VIGUÉ et Thomas GEERAERTS

Chap tre 68 **Troubles hydro-électrolytiques et acidobasiques** **847**
par Jean-Christophe ORBAN, Carole ICHAI et Hervé QUINTARD

Chap tre 69 **Complications aiguës du diabète** **893**
par Jean-Christophe ORBAN et Carole ICHAI

Chap tre 70 **Insuffisance anté-hypophysaire et surrénalienne - dysthyroïdies** **899**
par Antoine ROQUILLY et Karim ASEHNOUNE

Réanimation digestive

Chap tre 71 **Pancréatites aiguës** **906**
par Nicolas ALLOU, Pascale PIEDNOIR et Philippe MONTRAVERS

Chap tre 72 **Péritonites secondaires** **913**
par Matthieu BOISSON et Olivier MIMOZ

Chap tre 73 **Insuffisance hépatique aiguë grave et techniques de suppléances** **918**
par Philippe ICHAI et Didier SAMUEL

Chap tre 74 **Le patient cirrhotique en réanimation** **928**
par Marie-Angèle ROBIC, Jean-Marie PÉRON et Christophe BUREAU

Chap tre 75 **Hémorragies digestives** **937**
par Dominique PATERON et Oriane GARDY

Chap tre 76 **Complications digestives** **945**
par Gaëtan PLANTEFÈVE, Claire GENÈVE, Camille WELSCH et Benjamin CHOUSTERMAN

Chap tre 77 **Nutrition des patients** **953**
par Thierry SEGUIN, Stéphanie RUIZ et Jean-Marie CONIL

Réanimation neurologique

Chap tre 78 **Polyradiculonévrite aiguë et neuromyopathies acquises** **965**
par Bernard DE JONGHE, Tarek SHARSHAR et Benoît PLAUD

Chap tre 79 **Prélèvement multi-organe sur un sujet en état de mort encéphalique** **973**
par Magda SZCZOT, Julien POTTECHER, Alain MEYER et Thierry POTTECHER

Chap tre 80 **Hémorragie sous-arachnoïdienne anévrysmale** **980**
par Gérard AUDIBERT, Antoine BAUMANN et Paul-Michel MERTES

Chap tre 81 **État de mal épileptique** **989**
par Stéphane LEGRIEL

Chap tre 82 **Sédation et analgésie** **997**
par Jean-François PAYEN, Gérald CHANQUES et Jean MANTZ

Chap tre 83 **Dysfonction cognitive postopératoire** **1005**
par Stein SILVA, Patrice PERAN et Vincent MINVILLE

Chap tre 84 **Accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques** **1011**
par Vincent DEGOS, Ségolène MROZEK, Aymeric LUZI et Thomas GEERAERTS

Réanimation hématologique

Chap tre 85 **Admission en réanimation des patients d'onco-hématologie** **1027**
par Élie AZOULAY et Groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique (GRRR-OH)

Chap tre 86 **Échanges plasmatiques, échanges érythrocytaires** **1035**
par Jean-Michel KORACH et Françoise DRISS

Chap tre 87 **Médecine transfusionnelle et problématiques** **1044**
par Matthieu Biais, Alexandre OUATTARA et Gérard JANVIER

Chap tre 88 **Réanimation postopératoire précoce du transplanté d'organe** **1062**
par Stéphanie RUIZ, Nicolas MAYEUR, Hamina BENHAOUA et Laure CROGNIER

Réanimation infectieuse

Chap tre 89 **Prévention des infections nosocomiales** **1071**
par Pascale PIEDNOIR, Nicolas ALLOU et Philippe MONTRAVERS

Chap tre 90 **Infections fongiques en réanimation** **1077**
par Hervé DUPONT, Yazine MAHJOUB et Arnaud FRIGGERI

Chap tre 91 **Infections liées aux cathéters veineux centraux** **1085**
par Denis FRASCA et Olivier MIMOZ

Chap tre 92 **Antibiothérapie** **1091**
par Julien TEXTORIS, Sandrine WIRAMUS et Marc LEONE

Chap tre 93 **Infections parasitaires graves** **1102**
par Jean-Marie SAÏSSY, Noureddine DRISSI-KAMILI et Jean-Étienne TOUZE

Chap tre 94 **Infections respiratoires virales** **1110**
par David SCHNELL, Jérôme LEGOFF et Élie AZOULAY

Chap tre 95 **Infections du système nerveux central chez l'adulte non immunodéprimé : méningite, encéphalite, abcès, empyème** **1117**
par Romain SONNEVILLE, Bruno MOURVILLIER, Lila BOUADMA, Bernard RÉGNIER et Michel WOLFF

Chap tre 96 **Principes de réanimation pédiatrique** **1128**
par Christophe MILESI, Aurélien JACQUOT et Gilles CAMBONIE

Chap tre 97 **Éthique** **1146**
par Sadek BELOUCIF

QUATRIÈME PARTIE : URGENCES

Chap tre 98 **Intoxications aiguës : démarche diagnostique et prise en charge** **1165**
par Bruno MÉGARBANE

Chap tre 99 **Intoxication par monoxyde de carbone** **1186**
par Daniel MATHIEU et Monique MATHIEU-NOLF

Chap tre 100 **Noyades** **1191**
par Vincent BOUNES et Jean-Louis DUCASSÉ

Chap tre 101 **Pendaisons manquées** **1196**
par Aymeric LUZI et Michèle GÉNESTAL

Chap tre 102 **Brûlures graves** **1201**
par Laurent BARGUES, Patrick JAULT, Audrey CIRODDE et Thomas LECLERC

Chap tre 103 **Hypothermie et hyperthermie accidentelles** **1210**
par Karim TAZAROURTE, Éric CESAREO et Jean-Pierre TOURTIER

Chap tre 104 **Arrêt cardiaque** **1220**
par Alain CARIOU, Caroline TÉLION, Benoît VIVIEN et Pierre CARLI

Chap tre 105 **Polytraumatisme** **1233**
par Mathieu RAUX et Bruno RIOU

Chap tre 106 **Traumatisme crânien et traumatisme médullaire** **1243**
par Bernard VIGUÉ

Chap tre 107 **Transport des malades de réanimation** **1255**
par Benoit FANARA, Gaël PITON, Thibault DESMETTRE et Gilles CAPELLIER

Chap tre 108 **Oxygénothérapie hyperbare : indications** **1262**
par Michèle GÉNESTAL

Chap tre 109 **Urgences obstétricales** **1268**
par Agnès LE GOUEZ, Catherine FISCHER et Frédéric MERCIER

Index **1285**

Bases scientifiques

Physiologie
Chapitres 1 à 6

Pharmacologie
Chapitres 7 à 13

1 — PHYSIOLOGIE CARDIOVASCULAIRE

Julien AMOUR et Sadek BELOUCIF

Cellule musculaire cardiaque

Le cardiomyocyte représente 75 % du volume myocardique et correspond à l'élément contractile. Cette cellule peut s'hypertrophier lorsque les conditions de charge s'opposant à l'éjection myocardique l'exigent, comme cela peut être le cas dans l'hypertension artérielle, mais ne peut se multiplier ou se régénérer dans des conditions physiologiques. Ainsi, le capital cardiomyocytaire ne cesse de diminuer au cours de l'existence d'un individu : un homme centenaire ne possède plus qu'un tiers de la quantité initiale des cardiomyocytes présents à sa naissance indépendamment de toute autre pathologie.

Ultrastructure microscopique

En microscopie optique, les cardiomyocytes se présentent comme des cellules striées étroitement liées les unes aux autres par l'intermédiaire de connexions latérales et terminales spécialisées. La membrane cytoplasmique, ou sarcolemme, est constituée d'un réseau complexe d'invaginations appelées tubules T. De nombreux filaments fins d'actine et épais de myosine constituent les myofibrilles. Les nombreuses mitochondries (20 à 30 % du volume cellulaire) se situent directement au contact des myofibrilles afin de leur fournir l'énergie nécessaire sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). Le réticulum sarcoplasmique est formé d'un réseau de membranes intracellulaires très développées qui se connecte avec les tubules T et joue un rôle fondamental dans la régulation des mouvements du calcium intracellulaire.

- Le **sarcolemme** est composé d'une bicouche phospholipidique similaire à la plupart des membranes des autres cellules de l'organisme. Les principaux complexes protéiques transmembranaires sont le canal sodique, responsable de la phase rapide du potentiel d'action et de l'entrée de sodium après la dépolarisation, le canal calcique lent de type L responsable de la phase de plateau du potentiel d'action qui joue un rôle essentiel dans le couplage excitation-contraction, les canaux potassiques, la pompe Na^+/K^+, l'échangeur Na^+/Ca^{2+} et l'échangeur Na^+/H^+. Le sarcolemme participe au maintien d'une concentration diastolique basse en calcium intracellulaire (10^{-6} à 10^{-7} M) alors que la concentration calcique extracellulaire est 1000 fois plus élevée (10^{-3} M). Enfin, plusieurs récepteurs sont présents au sein du sarcolemme des myocytes tels que les récepteurs alpha- et bêta-adrénergiques, muscariniques, histaminiques (H_2), à l'adénosine A_1, dopaminergiques (DA_1), au glucagon et aux prostaglandines (PGE_2...).
- Le **sarcomère** est délimité par deux disques (bandes Z) et se compose de fins filaments d'actine et d'épais filaments de myosine dont l'agencement particulier réalise l'alternance de zones claires (isotropes) et de zones sombres (anisotropes) à l'origine de la striation caractéristique du cardiomyocyte. Les filaments de myosine (1,55 µm de long) sont situés au centre du sarcomère et s'intriquent avec les filaments d'actine (1,15 µm de long) attachés aux disques Z.
- Le **réticulum sarcoplasmique** joue un rôle majeur dans la transitoire calcique. Il est lui aussi délimité par une double membrane lipidique formant un réseau tubulaire complexe enveloppant les myofibrilles du cardiomyocyte. Le réticulum sarcoplasmique forme un réseau anastomosé très dense au niveau des bandes A. Entre les bandes A et les stries Z, le réticulum sarcoplasmique s'organise en tubules longitudinaux autour des myofibrilles formant le « réticulum sarcoplasmique longitudinal » plus particulièrement impliqué dans le recaptage du calcium cytosolique au moment de la relaxation du myocyte après une phase de contraction. Les extrémités du réticulum sarcoplasmique se dilatent à hauteur des stries Z et en vis-à-vis étroit de la face interne du sarcolemme au niveau des tubules T. C'est là que peuvent être observées les triades formées de deux tubules de réticulum sarcoplasmique jonctionnel entourant un tubule T. C'est au niveau de la triade qu'a lieu le *calcium induced* provenant du passage d'une infime quantité de calcium extracellulaire à travers le canal calcique lent du sarcolemme. Le *calcium induced* va traverser le canal membranaire du réticulum sarcoplasmique appelé « récepteur à la ryanodine » qui va s'ouvrir afin d'induire un relargage massif de calcium, appelé *calcium release*, provenant du réticulum sarcoplasmique jonctionnel. Cette augmentation massive et brutale de calcium intracellulaire permet le raccourcissement des myofibrilles du sarcomère [1].

Myofibrilles

Les myofibrilles sont constituées de très nombreux myofilaments comprenant les protéines contractiles proprement dites. Les myofilaments constituent le véritable moteur moléculaire de la cellule musculaire cardiaque, et sont constitués d'une association complexe de plusieurs protéines : les protéines contractiles composées des filaments d'actine et de myosine toutes deux impliquées directement dans la génération de la force et du mouvement, les troponines (C, T, I) et la tropomyosine qui sont des protéines régulatrices essentielles, et enfin de nombreuses protéines de structure (α-actinine, protéine C, connectine également appelée titine) qui assurent la cohésion du système.

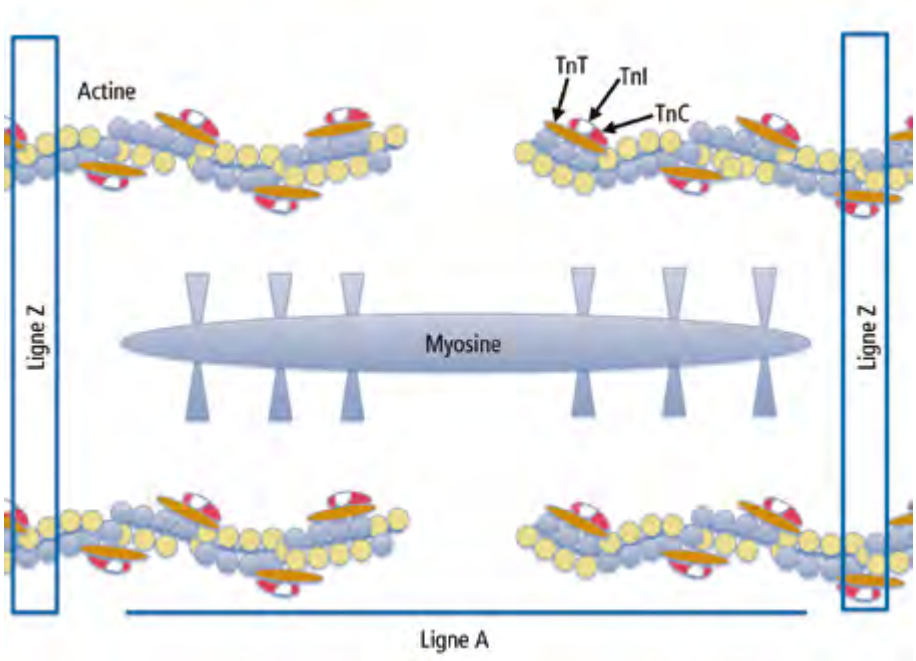


Figure 1-1 Organisation des filaments fins d'actine et des filaments épais de myosine au sein des myofibrilles.

Structure du filament fin

Le filament fin d'actine est composé de l'association de plusieurs monomères d'actine G reliés par des liaisons non covalentes fortes. Le pas de la double hélice comprend environ 13 monomères d'actine G. Un monomère d'actine G possède des sites de liaisons pour des cations divalents (Ca^{2+}, Mg^{2+}) et pour l'ATP (Figure 1-1). Les sites de liaison pour la myosine sont situés près de l'axe central du filament fin, partiellement au sein de la gouttière formée par l'enlacement des deux brins d'actine.

La tropomyosine est composée de deux filaments protéiques, enroulés l'un sur l'autre en une double hélice. Il existe un site d'interaction de la tropomyosine avec le complexe des troponines fixées sur le filament fin d'actine. Le filament de tropomyosine est proche de la gorge de la double hélice d'actine, et la modification de sa position par l'intermédiaire du complexe des troponines permet de masquer ou de démasquer les sites de liaison de l'actine pour la myosine. Le complexe des troponines est un hétérotrimère associant la troponine C (TnC), la troponine I (TnI), et la troponine T (TnT) qui sont spécifiques de la cellule myocardique (*voir* Figure 1-1). Chaque complexe de troponines est en contact avec la portion C-terminale de la tropomyosine et est distant de ses voisins de 38,5 nm. La TnC (C pour calcium) est le composant sensible au calcium dont l'activation débute le cycle de liaison actine-myosine. La TnC est liée à la molécule inhibitrice, la troponine I (TnI). La TnI empêche la formation de la liaison actine-myosine par sa liaison à l'actine lorsque la TnC est inactivée. La troponine C cardiaque comporte un site de liaison pour le Ca^{2+} à sa partie N-terminale. La troponine T (T pour liaison à la tropomyosine) est une protéine dont la partie C-terminale est liée à la partie centrale de la molécule de tropomyosine. Elle assure le lien entre le complexe TnI-TnC et la molécule de tropomyosine.

Structure du filament épais

Chaque filament épais est composé de près de 300 molécules de myosine se terminant chacune par une tête globuleuse bilobée. Au sein du filament épais, la moitié des têtes de myosine est orientée vers chaque extrémité du sarcomère, ce qui implique que la région centrale du filament épais soit donc dépourvue de têtes de myosine. De plus, les têtes de myosines sont agencées en spirale : une tête de myosine est décalée de 40 ° et éloignée de 14,3 nm par rapport à ses voisines. La tête de la myosine est porteuse de l'activité ATPasique et de site d'interaction avec l'actine (*voir* Figure 1-1).

Physiologie du cardiomyocyte

Couplage excitation-contraction

Mécanisme du *calcium-induced calcium release* (« libération de calcium induite par le calcium »)

Le déclenchement de la contraction cardiaque est lié à la propagation du potentiel d'action à l'ensemble du myocarde permettant la transduction du signal électrique (dépolarisation membranaire) en signal mécanique (contraction musculaire).

Les canaux calciques lents (L) présents à la surface du sarcolemme servent à faire pénétrer de petites concentrations de calcium à l'intérieur de la cellule. Une variation faible mais brutale de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} (*calcium induced*) est capable d'induire un relargage massif et explosif du Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique (*calcium release*) via l'activation de canaux membranaires du réticulum sarcoplasmique appelés récepteur à la ryanodine (RyR). Cette étape correspond au phénomène du *Ca^{2+}-induced Ca^{2+} release*. En réalité, le canal calcique de type L peut activer 6 à 20 RyR. L'ensemble formé par un canal calcique de type L (I_{CaL}) et les RyR qu'il contrôle, fonctionne comme une synapse calcique séparée anatomiquement et/ou fonctionnellement des autres. Au sein de micro-espaces cellulaires constituant les triades, l'ouverture de chaque RyR permet le relargage massif et explosif de calcium ou « étincelles calciques » (*sparks*). L'onde calcique intracellulaire massive survenant lors de la phase

de dépolarisation résulte de la sommation des étincelles calciques liées à l'activation simultanée d'un grand nombre de RyR [1].

Après la phase de contraction, la phase de relaxation permet au muscle de revenir à son état initial de tension et de longueur. La relaxation est un processus actif, qui consomme de l'énergie, destiné à ramener la concentration intracytosolique de Ca^{2+} quasi nulle (autour de 10^{-6} à 10^{-7} M) en diastole.

Cycle des ponts actine-myosine

La mise en évidence des structures moléculaires impliquées dans la contraction musculaire a permis d'avancer dans la compréhension d'une part des différentes étapes de l'interaction entre l'actine et la myosine, et d'autre part du cycle des ponts actine-myosine.

INTERACTIONS ACTINE-MYOSINE AU REPOS

Au repos, du fait d'une concentration intracellulaire en Ca^{2+} proche de zéro, la formation des ponts actine-myosine est impossible en raison du blocage des sites de liaison de l'actine pour la myosine liée à l'interposition des molécules de tropomyosine. L'activation du cycle des ponts actine-myosine fait suite à une série d'étapes aboutissant au mouvement du complexe troponine-tropomyosine sur le filament fin d'actine. La première étape est la liaison du Ca^{2+} sur le site de liaison N-terminale de la TnC induisant un changement conformationnel de la TnC. Ce changement conformationnel induit un état de haute affinité entre la portion C-terminale de la TnI et la portion N-terminale de la TnC, et ainsi un déplacement de la TnI par renforcement de sa liaison à la TnC. Ce mouvement de la troponine I induit d'une part un mouvement de l'ensemble TnT-tropomyosine, et d'autre part l'interaction entre le peptide inhibiteur de la TnI et l'actine. Ces changements conformationnels multiples localisés au filament fin aboutissent finalement à la libération complète des sites d'interactions entre l'actine et la myosine, permettant la réalisation du cycle des ponts actine-myosine.

PONTS ACTINE-MYOSINE AU TRAVAIL

La génération de force et de mouvement est la conséquence de la formation cyclique de ponts actine-myosine grâce à l'hydrolyse d'ATP [2]. La force totale développée est donc déterminée par le nombre de ponts actine-myosine et la force moyenne exercée par ces ponts. Le point de départ de ce modèle est l'état de liaison dite stricte entre l'actine et la tête de la myosine. La gorge du fragment 50 kDa de la tête de myosine est dans une configuration fermée. Cet état fait suite à l'étape de génération de la force, lors du cycle précédent. L'étape suivante est celle de la liaison d'une molécule d'ATP au niveau de la poche de fixation nucléotidique. Initialement, la fixation de la molécule au niveau de son site provoque l'ouverture de la gorge du fragment 50 kDa. Ce changement conformationnel induit la transition d'une liaison forte entre l'actine et la myosine vers une liaison faible. Ensuite, la fermeture de la poche nucléotidique autour de la molécule d'ATP engendre un autre changement conformationnel qui aboutit au déplacement de la tête de myosine de 50 µm par rapport au site de fixation de l'actine. La troisième étape est l'hydrolyse de la molécule d'ATP aboutissant à un état stable de la tête de myosine associée aux produits d'hydrolyse de l'ATP (ADP et P_i). La dernière étape débute par la formation d'une liaison faible « électrostatique » suivie du passage à une liaison forte « stéréospécifique ». La formation de la liaison forte entre l'actine et la myosine provoque une baisse d'affinité de la molécule pour le phosphate. Le départ du phosphate déclenche l'étape de génération de la force et génère un changement conformationnel qui ramène la tête de myosine à la position qu'elle avait avant la liaison de l'ATP. Ce mouvement réalise une bascule de la tête de myosine par rapport au corps de la molécule et induit le glissement du filament d'actine de 11 nm. Par ce changement conformationnel, la poche nucléotidique s'ouvre et l'ADP est libéré. La molécule de myosine est alors revenue à son état de fixation rigide.

RELAXATION MYOCARDIQUE

Au niveau cellulaire, la relaxation myocardique est sous la dépendance de trois facteurs : la dissociation du Ca^{2+} du site de fixation de la TnC, la diminution de la concentration cytosolique du Ca^{2+}, et les contraintes mécaniques extrinsèques et intrinsèques. Ces trois facteurs interagissent en permanence de façon complexe pour réguler instantanément la relaxation. La dissociation des ponts actine-myosine (et consécutivement la force développée) est déterminée principalement par la dissociation du Ca^{2+} de la TnC. La dissociation du Ca^{2+} de la TnC dépend de l'affinité de cette dernière pour le Ca^{2+}, elle-même influencée par la longueur des sarcomères. La relaxation isotonique, dont l'étape limitante est le recaptage du Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique, est plus rapide que la relaxation isométrique qui est limitée par l'affinité des myofilaments pour le Ca^{2+}. Par ailleurs, l'étirement des sarcomères peut induire un rapprochement des différents myofilaments, diminuant alors la distance entre les têtes de myosine et l'actine et facilitant ainsi la formation des ponts actine-myosine.

La diminution de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} est la conséquence de son recaptage par la Ca^{2+}-ATPase du réticulum sarcoplasmique (*sarcoplasmic endoplasmic reticulum* Ca^{2+}-ATPase ou SERCA2a) et de son extrusion par l'échangeur Na^+/Ca^{2+} et/ou la Ca^{2+}-ATPase du sarcolemme. Les forces élastiques internes, liées à la compression des sarcomères lors du raccourcissement, tendent à ralentir la contraction et à favoriser la relaxation. Les forces élastiques externes secondaires à l'étirement du cytosquelette et des structures extracellulaires tendent à ramener le muscle à son état initial.

Diminution de la concentration intracellulaire de Ca^{2+}

Outre la dissociation du Ca^{2+} de la TnC cardiaque, la phase de relaxation nécessite la diminution de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} jusqu'à une valeur proche de 10^{-7} M. Trois organites cellulaires différents peuvent assurer ce rôle : le réticulum sarcoplasmique, le sarcolemme et les mitochondries. On considère actuellement que les mitochondries n'interviennent pas de façon significative dans la diminution rapide de la concentration intracellulaire du Ca^{2+} au cours de la phase de relaxation. En fait, la plus grande partie du Ca^{2+} cytosolique libéré par le réticulum sarcoplasmique au cours de la phase de contraction est recaptée par SERCA2a. Il s'agit d'une phosphoprotéine transmembranaire qui peut transporter deux ions Ca^{2+} par molécule d'ATP hydrolysée. SERCA2a présente des domaines hydrophobes transmembranaires qui forment le canal par lequel sont transportés les ions Ca^{2+}. SERCA2a possède deux sites de liaison de forte affinité pour le Ca^{2+}, un site de liaison pour l'ATP, et un site de liaison pour le phospholamban qui est un modulateur de SERCA2a et donc de la vitesse de recaptage calcique limitant ainsi la vitesse de relaxation : lorsque le phospholamban n'est pas phosphorylé, il est lié à la SERCA2a et limite la vitesse de transport des ions Ca^{2+} alors que lorsqu'il est phosphorylé, le phospholamban

change de conformation et SERCA2a augmente son activité de recaptage. La phosphorylation du phospholamban dépend de la protéine kinase A activée par la stimulation des récepteurs β_1-adrénergiques.

L'échangeur Na^+/Ca^{2+} est une protéine transmembranaire répartie sur tout le sarcolemme, mais plus particulièrement au niveau des tubules T. Le sens de l'échangeur s'inverse selon le potentiel de membrane. Ainsi au repos, lorsque le potentiel de membrane est inférieur à -60 mV, l'échangeur fait entrer 3 ions Na^+ et fait sortir 1 ion Ca^{2+}. Au contraire, au cours du potentiel d'action, le sens de l'échangeur s'inverse temporairement (entrée de 1 ion Ca^{2+} et sortie de 3 ions Na^+).

Concepts hémodynamiques physiologiques généraux : *bench to the bedside* (« du laboratoire à la clinique »)

Retour veineux

Le cœur est une pompe augmentant la pression artérielle et générant un débit aortique, mais il peut également être considéré comme une pompe abaissant en permanence la pression auriculaire droite, assurant ainsi un retour veineux (RV). Dans cette optique, la circulation périphérique est d'une importance capitale afin de maintenir les pressions de remplissage cardiaques, et donc le débit cardiaque (Qc). Le débit cardiaque (quantité de volume quittant le cœur par unité de temps) devant être égal à l'état d'équilibre au retour veineux (quantité de volume retournant au cœur par unité de temps), tout facteur altérant le RV diminuera le Qc. Le retour veineux a donc une dimension de débit et ne doit pas être considéré comme un simple équivalent de la précharge cardiaque. Le retour veineux est principalement déterminé par la pression auriculaire droite, la volémie, la compliance vasculaire (essentiellement veineuse) et les résistances au retour veineux [3].

La relation entre le débit (Q), la pression d'entrée (Pin), la pression de sortie (Pout), et la résistance (R) à travers un circuit est décrite par la loi de Poiseuille :

$$Q = (Pin - Pout) / R$$

Appliquée à la circulation périphérique, cette équation devient :

$$Q = (Pin - Pod) / R$$

En considérant Pin (pression systémique d'amont de la circulation veineuse) comme constante, une diminution de la pression auriculaire droite (Pod) devrait augmenter le retour veineux. Ceci peut être observé lors d'une inspiration spontanée lorsque la baisse de Pod contemporaine d'une réduction de pression pleurale s'accompagne d'une augmentation des flux caves supérieur et inférieur.

L'analyse des déterminants du retour veineux systémique permet de mieux comprendre la baisse de débit cardiaque observée dans de nombreuses situations.

Courbe de retour veineux et ses déterminants

Alors que la relation de Starling étudie les modifications de débit cardiaque secondaires aux modifications de Pod, la courbe de retour veineux de Guyton décrit comment le retour veineux influence la pression auriculaire droite. En utilisant une circulation extracorporelle entre l'oreillette droite et les cavités gauches, Guyton a étudié les modifications du RV en fonction de différents niveaux de la pression auriculaire droite (Pod), modifiées par cette pompe (Figure 1-2). Sur cette courbe RV/Pod, il est classique d'individualiser trois événements (*voir* Figures 1-2 et 1-3) : la pression systémique moyenne (Psm), une pente correspondant à l'inverse des résistances au RV, et le genou de cette courbe.

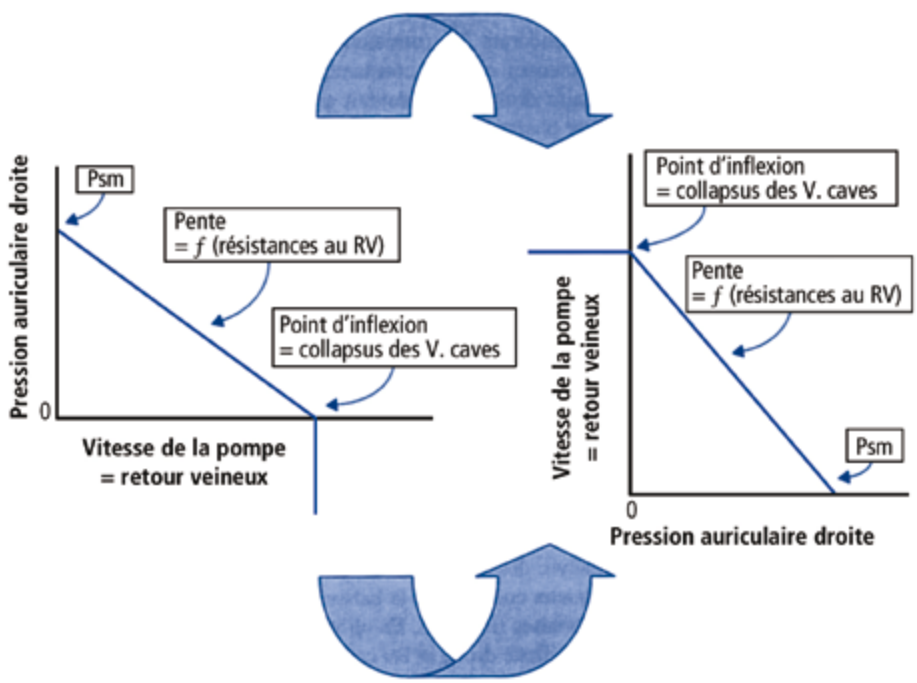


Figure 1-2 Obtention de la courbe de retour veineux de Guyton dans sa présentation habituelle. Dans le schéma de droite, Guyton a, contrairement à la convention habituelle, représenté en abscisse la variable indépendante et en ordonnée la variable dépendante : le protocole expérimental modifie le retour veineux (ou donc le débit cardiaque) à l'aide d'une pompe de circulation extracorporelle et mesure les modifications induites sur la pression auriculaire droite, pression d'opposition au retour veineux.

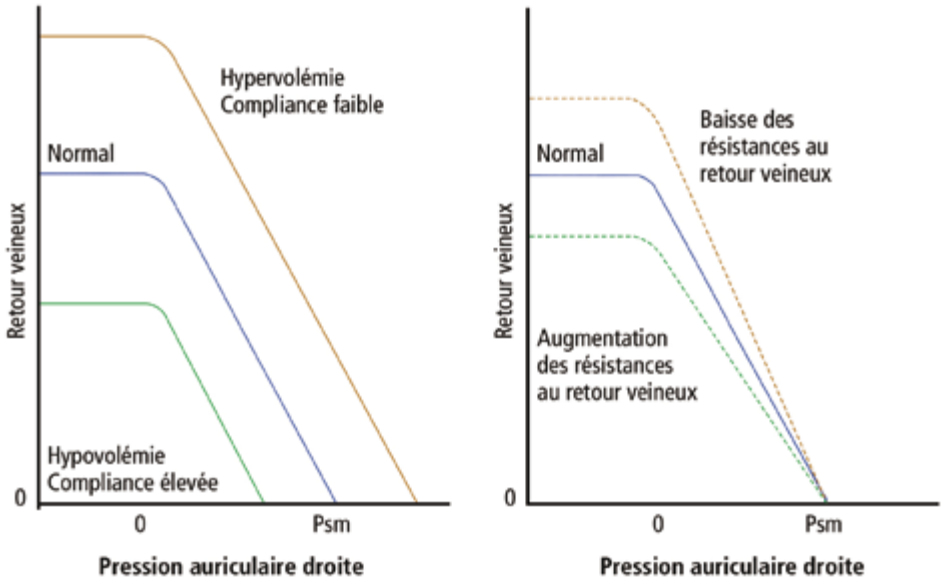


Figure 1-3 Les déterminants de la courbe de retour veineux.

Pression systémique moyenne/retour veineux nul (Figure 1-3)

Lorsque la pompe est arrêtée (annulant le retour veineux), la Pod augmente et atteint une même valeur en tous points du système veineux. Chez l'homme, cette pression est celle observée lors d'un arrêt cardiaque (par exemple par fibrillation ventriculaire). Cette pression est déterminée par l'interaction du contenu sanguin (volémie) et de son contenant (tonicité des parois vasculaires, ou compliance). L'augmentation de la volémie ou la réduction de la compliance veineuse systémique augmentent la Psm et déplacent la courbe de retour veineux vers la droite. Si la quantité de sang augmente (sans modification des caractéristiques élastiques vasculaires), cette pression sera augmentée. Sur la courbe du retour veineux, le point représentant la Psm sera décalé vers la droite sur l'axe de la Pod. En cas de diminution de la compliance vasculaire (le vaisseau devenant ainsi plus « rigide » et la volémie étant constante), la pression exercée par les vaisseaux sur le sang sera plus grande, et la Psm sera également augmentée.

Résistance au retour veineux (Figure 1-4)

La courbe de retour veineux peut être construite en mesurant les valeurs de Pod correspondant aux modifications de retour veineux. En partant d'un retour veineux nul (c'est-à-dire avec une Pod égale à la Psm), la mise en route progressive de la pompe de circulation extracorporelle augmentera le retour veineux, alors que la Pod diminuera progressivement, la pente de cette relation représentant l'inverse des résistances au retour veineux. Les modifications des résistances au retour veineux ne modifient pas la Psm ; une diminution de la résistance déplace la pente de la courbe de retour veineux dans le sens d'une augmentation du retour veineux, et vice versa. Une augmentation de la résistance au retour veineux aura pour conséquence de diminuer la pente de la droite, avec donc un RV diminué pour un même niveau de Pod. À l'inverse, pour un même niveau de Pod, une diminution de la résistance au retour veineux (se traduisant par une augmentation de la pente de la droite) augmentera le RV. Le caractère normalement très pentu de cette courbe est expliqué par la faible valeur des résistances veineuses.

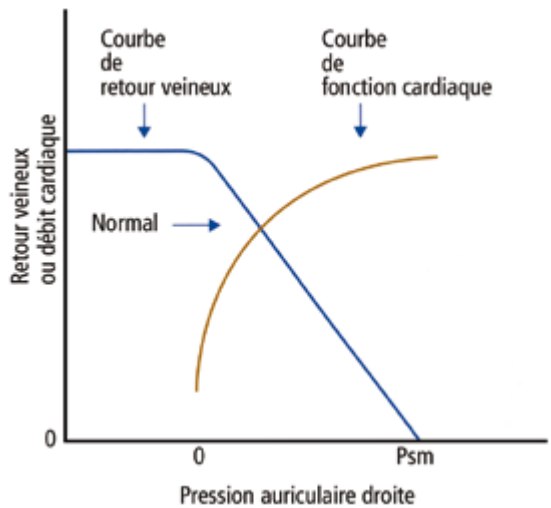


Figure 1-4 Intersection des courbes de retour veineux et de relation de Starling (d'après [19]).

Collapsus des vaisseaux intrathoraciques

(*voir* Figure 1-2)

Lorsque la vitesse de la pompe fera que la Pod atteint zéro, un plateau de la courbe de retour veineux est observé, celui-ci n'augmentant plus malgré des valeurs de plus en plus négatives de Pod. Ce phénomène de limitation du flux est dû à un collapsus vasculaire des grandes veines intrathoraciques, leur pression transmurale devenant nulle (puisque la pression intraluminale de l'oreillette droite est alors inférieure à la pression atmosphérique).

Couplage entre la courbe de fonction cardiaque (relation de Starling) et la courbe de retour veineux

Le RV et le Qc sont deux grandeurs indissociables et égales. Ainsi, il existe un point d'équilibre entre la circulation périphérique et

la fonction cardiaque. Ce point caractérise l'état hémodynamique d'un patient à un instant donné. Il correspond au point d'intersection entre les deux courbes du RV et du Qc en fonction de la Pod. Ainsi, après une perturbation de la fonction cardiaque ou de la circulation périphérique, un nouvel état stable est atteint avec un nouveau point d'équilibre. L'une des grandes contributions de Guyton est d'avoir établi les relations existant entre retour veineux et débit cardiaque. Une augmentation primitive de Pod abaisse le retour veineux, mais selon la loi de Starling, une augmentation primitive de Pod (si elle reflète la précharge) augmente le débit cardiaque (éjection ventriculaire). La Pod représente donc à la fois la pression d'aval pour le retour veineux et la pression de remplissage ventriculaire. À l'état d'équilibre, retour veineux et débit cardiaque étant identiques, un seul point peut satisfaire ces deux relations, correspondant à l'intersection de ces deux courbes (*voir* Figure 1-4). L'état hémodynamique d'un patient n'est donc pas seulement dépendant de paramètres purement cardiaques, mais aussi de sa circulation périphérique.

Éjection ventriculaire droite

Si une diminution du retour veineux systémique peut abaisser la précharge ventriculaire droite et donc le débit, une augmentation de la post-charge ventriculaire droite peut elle aussi abaisser le débit cardiaque (Figure 1-5). La performance ventriculaire droite peut être influencée par :

– des modifications de précharge liées à un retour veineux réduit ou à une interdépendance ventriculaire ;

– des modifications de post-charge, dont l'origine peut être multifactorielle : élévation des résistances vasculaires pulmonaires, modulation de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique, ou transmission à travers le lit vasculaire pulmonaire des stigmates hémodynamiques d'une dysfonction ventriculaire gauche.

Interdépendance ventriculaire

Les ventricules, séparés par une paroi musculaire commune, le septum interventriculaire, sont entourés de péricarde. Cette disposition anatomique particulière permet de transmettre dans une certaine mesure toute augmentation aiguë de pression ou de volume d'un ventricule à l'autre. L'interdépendance systolique traduit l'assistance de la contraction ventriculaire gauche à la vidange du ventricule droit. Lors de la contraction ventriculaire gauche, une partie de l'énergie développée est transmise au ventricule droit par l'intermédiaire du septum interventriculaire, aidant ainsi l'éjection ventriculaire droite. Le septum interventriculaire est un élément mécanique important dans la genèse de l'éjection ventriculaire droite.

L'interdépendance diastolique traduit la réduction de compliance d'un ventricule secondaire à l'augmentation de volume de l'autre ventricule au sein du sac péricardique inextensible. Le degré de transmission va dépendre des compliances du septum et des parois libres ventriculaires droites et gauches.

Post-charge ventriculaire droite

La post-charge ventriculaire droite peut être approximée par la mesure des résistances vasculaires pulmonaires (RVP), qui dépendent du volume pulmonaire [4]. La relation existant entre les RVP et le volume pulmonaire a grossièrement la forme d'un « U » dont le nadir (plus faibles RVP possibles) correspond à la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), ou volume présent dans les poumons à la fin d'une expiration normale. Toute modification de volume pulmonaire à partir de ce point va entraîner une augmentation des RVP, que ce soit dans le sens d'une baisse du volume pulmonaire en direction du volume résiduel (cas d'une expiration forcée) ou dans le sens d'une augmentation du volume pulmonaire en direction de la capacité pulmonaire totale. L'augmentation des RVP totales lorsque le volume pulmonaire

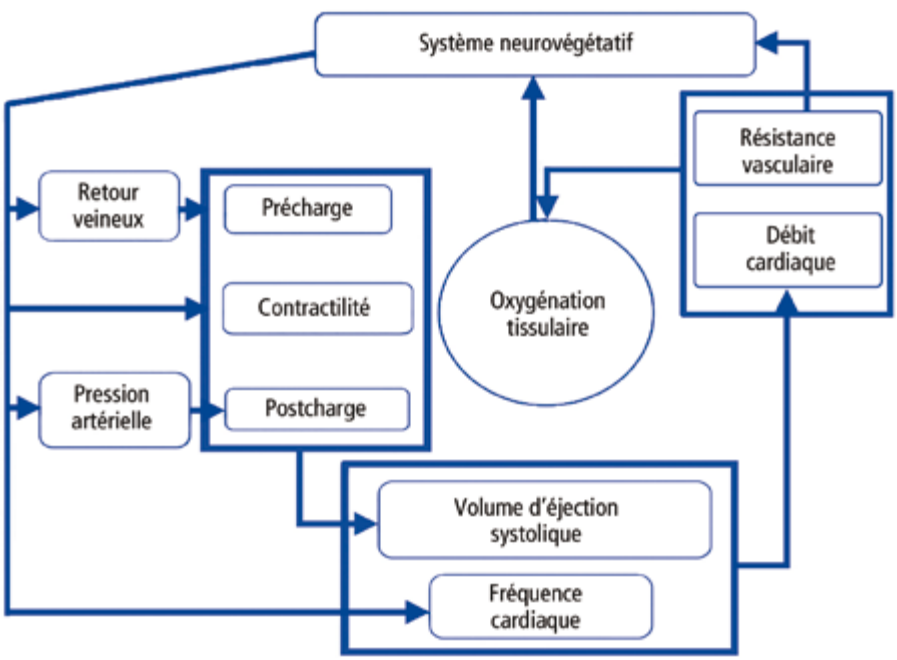


Figure 1-5 Autorégulation du système cardiovasculaire.

est inférieur à la CRF est due à une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires des gros vaisseaux extra-alvéolaires. Cette augmentation de RVP est liée à la compression vasculaire directe au sein d'un parenchyme atélectatique, effet possiblement accentué par la vasoconstriction pulmonaire hypoxique [5]. L'augmentation des RVP totales lorsque le volume pulmonaire est supérieur à la CRF est due à la compression alvéolaire des petits vaisseaux intra-alvéolaires, ce qui conduit à augmenter la résistance due à ces petits vaisseaux (création d'une zone I ou d'une zone II de West).

Cœur droit et retour veineux pulmonaire

Deux différents types anatomiques de vaisseaux existent dans la circulation pulmonaire : les capillaires « alvéolaires », soumis aux modifications de pression alvéolaire, et les vaisseaux « extra-alvéolaires » (ou intraparenchymateux), soumis aux modifications de pression pleurale. Cette distinction anatomique est importante car la ventilation artificielle par exemple va entraîner des répercussions fonctionnelles différentes sur le retour veineux pulmonaire en fonction du type de vaisseau envisagé. Lors d'une insufflation mécanique, l'augmentation de volume pulmonaire va « étirer » le parenchyme pulmonaire, tendant à « ouvrir » les vaisseaux extra-alvéolaires intraparenchymateux, augmentant ainsi leur section. De la même manière que les interstices entre les fibres d'une pièce de tissu verront leur surface augmentée si l'on tire activement sur les bords du morceau de tissu, une pression locale négative autour des vaisseaux intraparenchymateux va être créée, induisant une augmentation de la taille de ces vaisseaux, entraînant un stockage d'une certaine quantité de sang à l'intérieur de ceux-ci. Si la circulation pulmonaire n'était ainsi constituée que de vaisseaux extra-alvéolaires, l'inflation pulmonaire diminuerait le retour veineux pulmonaire.

Les capillaires alvéolaires sont eux soumis aux modifications de pression alvéolaire et l'inflation pulmonaire va les comprimer, propulsant alors une quantité de sang tendant à augmenter le retour veineux pulmonaire. Cette augmentation du retour veineux pulmonaire vers le ventricule gauche va être modulée par le nombre de vaisseaux contenus dans chaque zone pulmonaire telles qu'elles ont été définies par West [6]. Une augmentation de volume pulmonaire survenant alors que la majorité des capillaires alvéolaires est en « zone III » (avec la pression alvéolaire inférieure à la pression auriculaire gauche) conduira lors de la distension alvéolaire à déplacer vers le ventricule gauche le volume de sang contenu dans les capillaires pulmonaires. Ceci minimisera ainsi la baisse de retour veineux induite par le « stockage » vasculaire à l'intérieur des vaisseaux extra-alvéolaires. À l'opposé, si l'augmentation de volume pulmonaire lors d'une insufflation mécanique survient alors que la majorité des capillaires alvéolaires est en « zone II » (pression alvéolaire supérieure à la pression auriculaire gauche), la distension alvéolaire diminue le retour veineux pulmonaire [7].

Débit cardiaque

La précharge, la contractilité, la post-charge ainsi que le couplage mécanique entre le ventricule et la circulation artérielle vont moduler le débit cardiaque.

Précharge

La précharge représente une des manières les plus simples de manipulation du débit cardiaque. Frank et Starling ont étudié en 1914 les relations existant entre le remplissage cardiaque et son débit. Sur une préparation de cœur isolé, ils ont remarqué que plus le remplissage auriculaire augmentait, plus le débit généré par le cœur était accru. Cette loi est également appelée autorégulation hétérométrique : « autorégulation » car, étant décrite sur une préparation de cœur isolé, elle est indépendante des influences nerveuses ou hormonales ; « hétérométrique » car le remplissage cardiaque ou précharge, étant compris comme le volume de la cavité, le débit cardiaque est dépendant de la longueur initiale des fibres myocardiques. La relation de Starling dépend de l'état contractile du myocarde, un débit cardiaque satisfaisant étant obtenu avec une précharge relativement faible pour un cœur sain. En revanche, le débit cardiaque demeure abaissé malgré une augmentation importante de précharge dans l'insuffisance cardiaque systolique. Ainsi, le cœur sain est relativement précharge-dépendant contrairement au cœur insuffisant, ce qui amène à des prises en charge différentes.

L'une des premières applications de la mesure des pressions de remplissage ventriculaires, pression auriculaire droite (Pod) et pression artérielle pulmonaire d'occlusion (Papo), est l'estimation de la précharge ventriculaire, afin de tenter d'optimiser le débit cardiaque selon la relation de Frank-Starling. Celle-ci assure que le débit généré par le cœur augmente avec le niveau de remplissage auriculaire. Cependant, la précharge est comprise comme le volume télédiastolique ventriculaire (ce qui nécessite des mesures échocardiographiques), et un rappel physiologique semble nécessaire pour comprendre si (ou dans quelles conditions) les mesures de pressions peuvent renseigner sur l'estimation des volumes auriculaires.

Pression transmurale

Plus que la pression intraluminale, c'est la pression auriculaire **transmurale** ($Pod\text{-}_{tm}$), véritable pression de distension d'une structure, qui est corrélée au volume télédiastolique ventriculaire. La pression transmurale (Ptm) est égale à la pression intraluminale ($Pod\text{-}_{il}$) moins la pression externe (correspondant, dans le cas d'une cavité cardiaque, à la pression péricardique, Ppe) :

$$Pod\text{-}_{tm} = Pod\text{-}_{il} - Ppe$$

Cette pression transmurale est le véritable index de volume des cavités cardiaques. En effet, la pression intraluminale peut être influencée par les modifications de pression intrathoracique lors de la ventilation par exemple, ou par une contrainte externe exercée par une tension péricardique accrue. Ce point est particulièrement net pour le ventricule droit (VD), qui, comparé au cœur gauche, est une chambre relativement compliante pouvant être influencée par toute contrainte externe surajoutée comme lors d'une péricardite constrictive, d'une tamponnade, ou d'une ventilation artificielle.

En physiologie toutefois, il est parfois plus facile de raisonner en se disant que la pression intraluminale (celle mesurée directement par le capteur de pression) est égale à la pression transmurale plus la pression externe :

$$Pod\text{-}_{il} = Pod\text{-}_{tm} + Ppe$$

Ce format exprime la pression auriculaire droite mesurée ($Pod\text{-}_{il}$) comme égale à la pression auriculaire droite transmurale (reflétant le degré de tension exercé sur le VD, fonction du volume VD, et donc de la précharge), plus toute contrainte additionnelle

externe produite par le péricarde et/ou le poumon. Ces deux facteurs seront discutés.

Enfin, Pod-$_{tm}$, la pression auriculaire droite transmurale, est directement déterminée par le volume auriculaire droit (V) et par la compliance auriculaire (C), ce qui permet alors de réécrire cette dernière équation en :

$$Pod\text{-}_{il} = V / C + Ppe$$

Considérons dans le schéma suivant 3 ballons, représentant une structure élastique (comme l'oreillette droite) placée à l'intérieur d'une boîte (comme la cage thoracique), dont la pression peut varier (Figure 1-6). Dans ces 3 situations, la pression intraluminale est de 5 mmHg. En revanche, la pression externe est dans cet exemple de +5, 0, ou -5 mmHg. La pression transmurale calculée correspondante est donc de 0, 5, ou 10 mmHg, et nous remarquons bien que dans ces 3 situations, le volume du ballon dépend bien de la pression transmurale de la structure.

Cependant, la compliance de ce ballon est un deuxième facteur pouvant influencer son volume. En effet, si le ballon n'était pas fait d'une structure élastique comme du caoutchouc mais d'un matériau extrêmement rigide, les modifications de pressions externes n'auront que peu de retentissement sur son volume. Le volume d'une cavité déformable étant régi par sa pression transmurale mais aussi par sa distensibilité (ou compliance), l'expression de la pression intraluminale peut être réécrite selon l'équation :

$$Pod\text{-}_{il} = V / C + Ppe$$

Relation pression-volume : notion de « compliance »

La pente de la relation obtenue entre volume et pression (Figure 1-7), $\Delta P/\Delta V$ a les unités d'une élastance, ou inverse de la compliance. La droite représentant une structure souple (proche de l'axe des volumes) est à élastance faible (faible rigidité), ce qui correspondrait dans le schéma de gauche à une compliance élevée (grande distensibilité). C'est par exemple le format classique des courbes pressions-volumes ventriculaires, permettant de décrire une élastance diastolique minimale (traduisant la distensibilité ventriculaire en diastole), et une élastance maximale (prise comme indice d'inotropisme).

Si l'on considère maintenant des tissus biologiques (comme une oreillette ou une alvéole pulmonaire), et non plus des systèmes inertes, les élastances mesurées sont non linéaires. À partir d'un certain volume, la structure devient rigide, de telle sorte que des augmentations ultérieures de volume s'accompagnent d'élévations importantes de pression. En pratique clinique, il est difficile d'appréhender dans notre esprit de telles relations non linéaires. Le paramètre « élastance » étant représenté par toute la courbe (c'est-à-dire l'évolution des relations pression-volume selon une large gamme de valeurs), il est plus simple d'envisager l'élastance comme linéaire, lors de 2 situations : une première où la structure envisagée est très distensible, et une deuxième situation où celle-ci devient très rigide.

Si l'on considère maintenant les oreillettes, il faut tenir compte de la contrainte spécifique que peut imposer le péricarde. Cette enveloppe fibreuse ne paraît apparemment pas avoir de fonction bien nette puisque le péricarde peut être congénitalement absent sans grandes perturbations physiologiques. Cependant, il peut exercer en physiologie un certain degré de contrainte cardiaque, et en pathologie entraîner des signes cliniques particuliers (tels le signe de Kussmaul ou le pouls paradoxal), ou des désordres hémodynamiques graves dans les cas de tamponnade ou de péricardite constrictive.

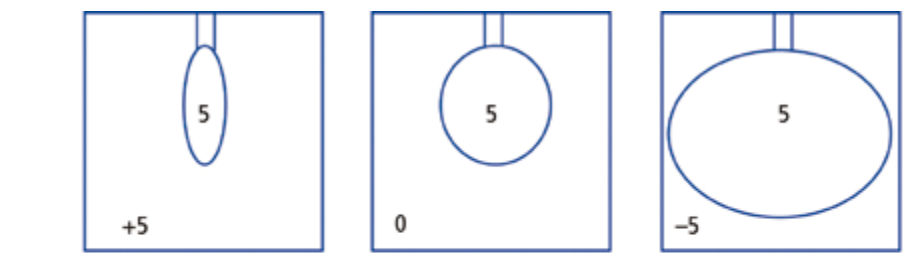


Figure 1-6 Relations existant entre la pression intraluminale (P-$_{il}$) d'une structure distensible et la pression transmurale (P-$_{tm}$) résultante lorsque la pression externe (P-$_{ext}$) est modifiée.

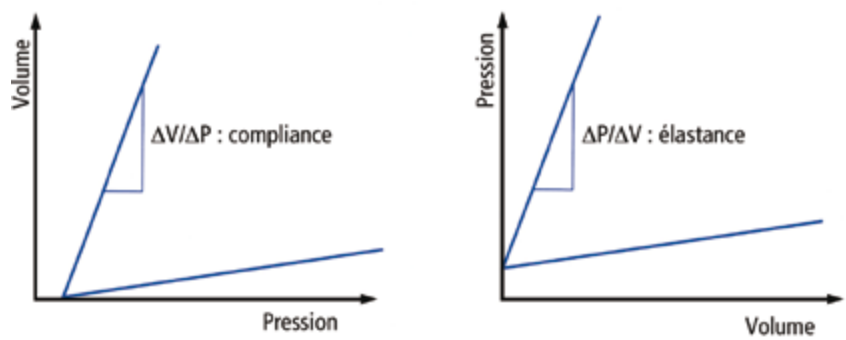


Figure 1-7 La distensibilité d'une structure peut être évaluée en termes de compliance (relation $\Delta V/\Delta P$) ou d'élastance ($\Delta P/\Delta V$).

Les propriétés élastiques particulières du péricarde font que le degré de contrainte qu'il exerce augmente avec le volume intracardiaque. La relation pression-volume péricardique est curvilinéaire : pour de faibles volumes intracardiaques, le péricarde est relativement distensible, mais devient extrêmement peu compliant à partir d'un certain degré de distension (genou de la courbe), de telle sorte que de faibles augmentations ultérieures de volume intrapéricardique s'accompagnent d'élévations importantes de pression. Ainsi, au fur et à mesure que le tissu péricardique est étiré, les fibres de collagène peu compliantes seront progressivement mises en jeu à la place des fibres élastiques relativement compliantes. Dès lors, la contrainte externe exercée par le péricarde sur le cœur augmente avec le volume intrapéricardique.

Du fait de la relation pression-volume particulière du péricarde, la contrainte exercée sur les cavités cardiaques peut devenir importante en cas d'augmentation aiguë du volume contenu dans le sac péricardique. Le péricarde a ainsi des effets protecteurs contre une distension cardiaque brutale : s'il était absent, une hypervolémie aiguë pourrait entraîner une distension cardiaque telle qu'elle s'accompagnerait d'hémorragies myocardiques ou d'insuffisances valvulaires avec dysfonction myocardique persistante, même si le péricarde est alors refermé. En pathologie, en cas d'insuffisance valvulaire aiguë, ou d'infarctus du ventricule droit, l'augmentation de la contrainte péricardique évite une surdistension cardiaque, permettant au cœur de s'adapter à cette nouvelle condition. Par analogie, on peut comprendre qu'après une chirurgie cardiaque il peut être intéressant de demander au chirurgien de réapproximer le péricarde chez des patients porteurs en préopératoire d'une insuffisance cardiaque sévère.

En cas de dilatation chronique des cavités cardiaques, la surface péricardique totale s'accroît, s'adaptant à la dilatation cardiaque, mais la morphologie particulière de la relation pression-volume avec une partie compliante suivie d'une partie relativement peu extensible est conservée, l'ensemble de la courbe étant déplacé vers la droite (Figure 1-8) [8]. Dans un groupe de chiens au cœur hypertrophié par une surcharge chronique de volume, Freeman et coll. ont montré que la surface péricardique totale grandit en même temps que le cœur grossit, s'adaptant ainsi à la dilatation cardiaque [8]. Le déplacement vers la droite de la relation pression-volume péricardique suggère que l'augmentation de taille du péricarde s'est accompagnée d'une diminution du degré de contrainte exercé sur le cœur. On peut donc considérer le péricarde comme une structure dynamique : dans les conditions physiologiques habituelles, le cœur fonctionne sur la partie plate de la relation pression-volume péricardique, et ne stimule pas la croissance du péricarde. Lorsque le cœur en revanche atteint la limite supérieure de sa taille physiologique, le péricarde le contraint, limitant ainsi les à-coups brusques d'augmentation importante de précharge ou de post-charge. Le péricarde gardera donc sa capacité à limiter les à-coups de précharge ou de post-charge en cas de dilatation cardiaque aiguë brutale.

En résumé, le péricarde est une membrane dont les propriétés mécaniques sont telles qu'il est distensible lorsque le volume intrapéricardique est faible, et inextensible quand le volume intrapéricardique est plus important, prévenant ainsi une surdistension cardiaque aiguë. C'est enfin une structure dynamique qui peut croître lorsqu'elle est soumise à un étirement chronique, de telle sorte que la pression de travail intrapéricardique régnant entre le péricarde et les cavités cardiaques reste faible.

Particularités physiologiques de la relation pression-volume cardiaque droite

La relation entre pression télédiastolique et volume télédiastolique ventriculaire est curvilinéaire, et sa pente ($\Delta V/\Delta P$) définit la compliance de la cavité. En raisonnant en termes d'élastances (c'est-à-dire avec la pression en ordonnée et le volume en abscisse, *voir* Figures 1-7 et 1-9), on observe que les modifications de volume télédiastolique ventriculaire droit (VTDVD) entraîneront des modifications quantitativement différentes de pression selon leur localisation sur cette courbe curvilinéaire. Habituellement, ces modifications se font sur la partie relativement plate de la courbe (la cavité étant distensible), et des modifications importantes de volume surviennent pour de faibles variations de pression. Ainsi, une valeur normale ou petite de pression correspond à un volume normal ou faible. Dans la seconde partie de la courbe, pour des volumes plus élevés, des modifications similaires de volume vont entraîner des augmentations notables de pression. Dès lors, une pression télédiastolique élevée peut être secondaire à un volume télédiastolique élevé, ou à une compliance ventriculaire réduite (augmentation de rigidité).

À l'opposé du ventricule gauche, la très grande compliance initiale du VD fait que les relations entre Pod et VTDVD (et donc avec la précharge) ne sont pas univoques et dépendent en fait de la situation où l'on se trouve sur la relation volume-pression. En physiologie, le VD opère habituellement sur la première partie,

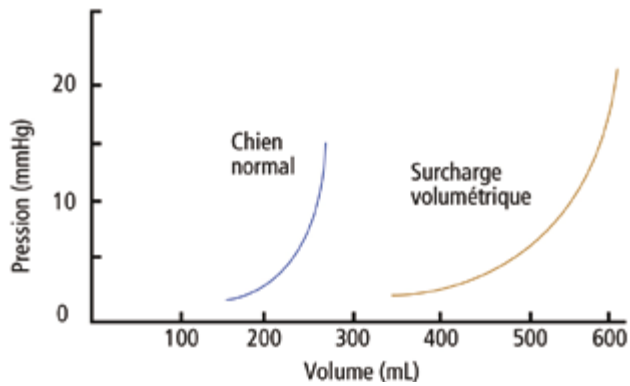


Figure 1-8 Relations pression-volume péricardiques d'un chien normal et d'un chien soumis à une surcharge volumétrique (d'après [17]).

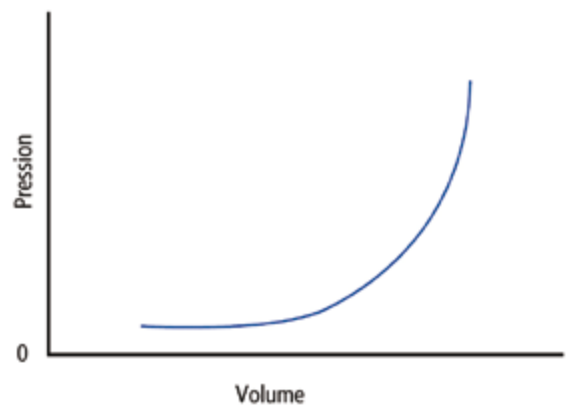


Figure 1-9 Courbe d'élastance d'une structure biologique.

relativement plate, ou disensible, de la courbe, selon laquelle des modifications relativement importantes de volume peuvent survenir malgré des modifications modestes de pression. Dès lors, une valeur « normale » ou basse de Pod-$_{il}$ doit correspondre à un volume auriculaire « normal » ou bas.

Dans la deuxième partie de la courbe, correspondant à des volumes plus élevés, des modifications identiques de volume conduiront à des augmentations notables de pression. Ainsi, une Pod-$_{il}$ élevée peut être secondaire à un volume auriculaire élevé (ce qui pourrait se traduire par une grande précharge), mais aussi à une diminution de la compliance auriculaire, comme celle observée par rigidité myocardique accrue par ischémie, ou contrainte péricardique plus grande, ou compression gazeuse par un volume pulmonaire accru.

La relation de Frank-Starling définit la précharge comme la longueur télédiastolique des fibres myocardiques, la force de contraction augmentant avec la tension télédiastolique de la fibre musculaire. La pression de remplissage ventriculaire droite, définie comme la Pvd transmurale, est faible et varie peu lors du remplissage VD. Dès lors, si la pression de distension VD est pratiquement inchangée, la modification de contrainte pariétale VD doit également être petite, avec un impact modéré de la relation de Frank-Starling. Il apparaît donc que la relation de Frank-Starling, bien que couramment appliquée au ventricule droit (en construisant des courbes Pod-débit cardiaque) n'existe pas pour le ventricule droit. En effet, ayant toujours des considérations cliniques à l'esprit, la relation Papo-débit cardiaque est bien plus souvent retrouvée, les modifications géométriques du ventricule gauche au cours du cycle cardiaque faisant que les relations volume-pression de remplissage gauche sont bien plus nettes que pour le ventricule droit.

En physiologie, pour réconcilier le fait que les modifications de Pod ne reflètent pas les modifications de VTDVD, nous devons donc admettre que le remplissage diastolique VD survient en dessous de l'*unstressed volume* VD (volume de non-tension). L'augmentation de volume VD lors de la diastole résulte alors de modifications de conformation géométrique de la cavité ventriculaire, et non d'un accroissement de la tension pariétale. Ceci implique donc qu'en conditions normales (c'est-à-dire en l'absence d'hypervolémie manifeste) : 1) la précharge VD est indépendante du VTDVD ; 2) la force d'éjection VD est indépendante du volume et de la pression télédiastolique VD.

Cette grande compliance ventriculaire droite pourrait être très utile car elle autorise, par exemple lors de la respiration, que des modifications aiguës assez importantes du retour veineux systémique puissent s'accompagner de modifications proportionnelles instantanées du volume d'éjection systolique ventriculaire droit. Lors d'une inspiration spontanée, le gradient de pression motrice pour le retour veineux augmente notablement (par baisse de la pression pleurale et donc de la pression auriculaire), ce qui s'accompagne d'une augmentation nette du volume ventriculaire droit télédiastolique. En physiologie, du fait de sa grande compliance, le VD peut facilement s'accommoder de cette augmentation importante de VTDVD induite par l'inspiration. Le VD augmente instantanément son volume d'éjection de manière proportionnelle, sans augmentation significative de sa pression de remplissage, en réponse à l'augmentation inspiratoire du retour veineux. Une augmentation significative des pressions de remplissage secondaires à l'augmentation inspiratoire du retour veineux est ainsi évitée.

Si la pression externe (Ppe ou Pext) était nulle, alors la Pod-$_{il}$ pourrait être utilisée comme index de précharge selon les relations pression-volume ventriculaire droits. Cette relation pression-volume comporte une partie initiale compliante pour laquelle des modifications de volume surviennent malgré des modifications modestes de pression, et une seconde partie pour laquelle, à des volumes plus élevés, des mêmes modifications de volume conduisent à des augmentations notables de pression. Pour estimer la précharge VD à partir d'une mesure de Pod, on doit tenter d'apprécier la place du patient dans sa relation pression-volume individuelle. Des controverses persistent quant au degré de contrainte péricardique exercée sur le cœur dans des conditions physiologiques [9]. Certains auteurs utilisant des ballonnets flexibles gonflés à l'air ont mesuré une pression péricardique (Ppe) de l'ordre de 1/3 à 2/3 de la Pod-$_{il}$, ce qui implique que cette dernière pression peut être utilisée comme un indice raisonnable de la précharge. D'autres, utilisant des ballonnets remplis de liquide, ont trouvé des valeurs de Ppe quasiment égales à la Pod-$_{il}$, ce qui suggère qu'en physiologie le VD opère à des pressions transmurales très faibles. En suivant ce raisonnement, c'est plus la tension élastique du péricarde que la rigidité intrinsèque du cœur droit qui limite le remplissage ventriculaire. Dès lors, la relation de Frank-Starling, pour laquelle une augmentation de volume télédiastolique conduit à une augmentation du volume d'éjection systolique, ne serait normalement pas significative pour le cœur droit.

INFLUENCE DE LA VENTILATION

Dans des conditions physiologiques à thorax fermé, les poumons sont directement en contact avec la surface péricardique, produisant une pression de surface pleurale sur le cœur qui s'ajoute à la contrainte produite par le péricarde, pour représenter la contrainte totale externe appliquée sur le cœur. La mesure de la pression péricardique inclut donc la contrainte pulmonaire (influençant la pression pleurale extrapéricardique), tandis que la composante purement péricardique de la contrainte cardiaque peut être appréciée par la mesure de la pression transpéricardique (pression intrapéricardique moins pression extrapéricardique).

L'élévation de pression pleurale (Ppl) lors de la ventilation assistée (VA) en pression positive est transmise à l'oreillette droite, augmentant sa pression intraluminale (Pod-$_{il}$, ou pression d'opposition au retour veineux), mais diminuant sa pression transmurale (Pod-$_{tm}$). La Pod-$_{tm}$ (= Pod-$_{il}$ – Ppl), pression de distension cardiaque, est corrélée au volume auriculaire droit, qui nous l'avons vu, est la véritable estimation de la précharge. Ce concept permet de comprendre le paradoxe apparent des effets de la VA sur le débit cardiaque si l'on ne considère que la pression intraluminale. En effet, lors de la VA, le débit cardiaque baisse habituellement alors que la Pod-$_{il}$ s'élève, apparemment en contradiction avec la loi de Starling. En fait, la pression intrathoracique s'élève également, conduisant à une baisse de la Pod-$_{tm}$. Dès lors, la baisse de débit cardiaque observée lors de la VA s'effectue conformément à la loi de Starling par diminution de précharge (c'est-à-dire de Pod-$_{tm}$), alors que la Pod-$_{il}$ est plus grande [10]. Au cours de la VA, l'élévation de pression intrathoracique est transmise à l'oreillette droite au prorata du niveau de compliance pulmonaire, expliquant le plus faible retentissement hémodynamique pour de mêmes niveaux de PEEP appliqués en cas de diminution de la compliance pulmonaire comme lors du syndrome de détresse respiratoire aigu ou de valvulopathie mitrale. En pratique, ce

mécanisme est d'autant plus important à prendre en compte que le sujet a une compliance pulmonaire normale, que la capacitance veineuse est accrue par de nombreux agents anesthésiques, et que l'adaptation réflexe est réduite.

L'augmentation de volume pulmonaire induite par la ventilation mécanique est susceptible de diminuer le retour veineux par compression cardiaque directe (interdépendance cardio-pulmonaire) [11]. Différentes études mesurant les pressions péricardiques de surface ou les pressions intraventriculaires isovolumiques ont ainsi pu montrer que les poumons pouvaient exercer une contrainte directe sur les cavités cardiaques indépendamment de modifications de pression pleurale [11]. Dans la situation d'une ventilation en PEEP, la contrainte exercée par un volume pulmonaire accru devient même progressivement plus importante que la contrainte péricardique [12]. La compression directe des cavités cardiaques secondaire à cette augmentation de volume pulmonaire va tendre à diminuer la précharge. Cette compression aura, en termes de remplissage cardiaque, un retentissement plus important sur les oreillettes que sur les ventricules. Ceci suggère que l'augmentation de volume pulmonaire lors de la ventilation en PEEP n'induise pas de « tamponnade gazeuse » stricto sensu, où l'augmentation de pression est homogène autour des cavités cardiaques [13], mais se rapproche plus de ce qui est observé en cas de péricardite constrictive avec une contrainte pouvant présenter des inhomogénéités régionales.

Inotropisme (élastance ventriculaire systolique)

L'élastance est une description quantitative de la dépendance entre la pression ventriculaire et son volume au cours de la systole [14]. L'élastance ventriculaire reflète le processus de contraction active, qui dépend du temps. L'élastance augmente progressivement lors de la systole, atteint un pic télésystolique, et retourne à sa valeur initiale après la fin de l'éjection. Cette élastance ventriculaire, et particulièrement en télésystole, est un paramètre relativement indépendant des conditions de charge, et satisfait aux critères d'un index de contractilité ventriculaire [14].

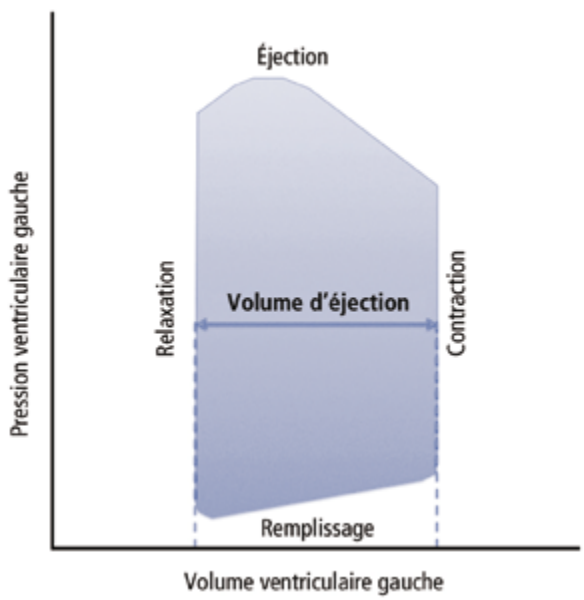


Figure 1-10 Boucle pression-volume ventriculaire.

À l'échelon d'un ventricule au cours du cycle cardiaque, la mesure simultanée de la pression et du volume ventriculaire (par un cathéter à conductance) au cours du cycle cardiaque permet de construire une boucle pression-volume (Figure 1-10). En tout début de diastole, partant d'un point correspondant au volume télésystolique (VTS), le remplissage ventriculaire diastolique va se faire en suivant la courbe d'élastance diastolique ventriculaire avec une grande augmentation de volume depuis le VTS jusqu'au volume télédiastolique (VTD), correspondant alors à une faible pression ventriculaire télédiastolique (PTD). À partir de ce point PTD-VTD, survient la contraction isovolumétrique (CIV), où la pression VG augmente à même volume. Lorsque cette pression devient supérieure à la pression diastolique aortique, l'éjection ventriculaire survient (diminution du volume ventriculaire). À la fin de l'éjection (volume télésystolique, VTS), la pression correspondante est la pression télésystolique (PTS), avec fermeture des valves aortiques. Le VG va alors se relaxer avec baisse de la pression à même volume (relaxation isovolumétrique, RIV).

Lorsque ces mesures sont effectuées après avoir fait expérimentalement varier la précharge (modifications du VTD induites par des occlusions transitoires de la veine cave inférieure par gonflement d'un ballonnet) en gardant constants post-charge et inotropisme, on observe que tous les points de la relation PTS-VTS vont s'aligner sur une même droite. Cette relation est approximativement linéaire, avec une pente représentant l'élastance ventriculaire gauche maximale (Emax) [14]. D'après ce schéma théorique, le cœur peut être considéré comme une cavité caractérisée par une élastance variant avec le temps (Figure 1-11). Le pic d'élastance maximale (Emax) télésystolique, estimé à partir de la pente de la relation pression-volume télésystolique, représente un index de contractilité.

On peut conceptuellement imaginer que la détermination de l'élastance d'un cœur à un instant donné est difficile car elle varie avec le temps (au cours du cycle cardiaque). À la différence d'une structure inerte comme un ballon de latex souple (qui va garder une élastance faible – c'est-à-dire une grande compliance – au cours du temps), ou d'un tuyau d'arrosage plus rigide, l'élastance d'un ventricule sera : 1) faible en diastole (le VG étant relativement distensible, des modifications relativement importantes de volume observées depuis le VTS jusqu'au VTD se font sans

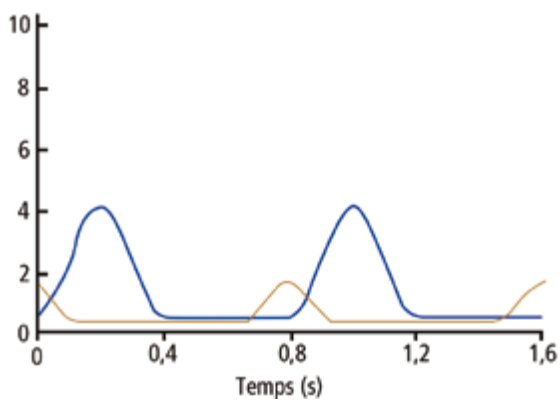


Figure 1-11 Élastances ventriculaire (ligne bleue) et auriculaire (ligne marron) en fonction du temps. Les élastances sont données en unités arbitraires.

grandes modifications des pressions intraventriculaires entre la proto- et la télédiastole) ; et 2) élevée en systole (correspondant à l'élastance maximale Emax), puisqu'à ce moment le ventricule est une structure relativement rigide avec une pression élevée (PTS) pour un volume relativement faible (VTS). À la différence d'une structure inerte donc, l'élastance ventriculaire varie avec le temps de manière cyclique entre la diastole et la systole. Si l'on pouvait représenter l'évolution de l'élastance ventriculaire en fonction du temps, nous obtiendrions des modifications cycliques avec une courbe d'allure sinusoïde (*voir* Figure 1-11). L'élastance, faible en diastole, augmenterait progressivement en systole lors de la contraction, atteindrait un pic (correspondant à l'élastance maximale Emax), puis reviendrait à sa valeur d'élastance diastolique lors de la relaxation ventriculaire. On comprend sur un tel schéma pourquoi l'élastance maximale est un indice inotrope puisqu'elle correspond à la « rigidité maximale » que peut avoir un ventricule.

En cas d'insuffisance ventriculaire, la pente Emax est déviée vers la droite. Pour maintenir un même volume d'éjection systolique (VES = VTD – VTS), ce ventricule insuffisant devra donc augmenter sa précharge. Il est schématiquement possible (Figure 1-12) de comparer les boucles pression-volume ventriculaire gauches d'un ventricule normal (partie gauche) et insuffisant (partie droite). Si l'on analyse leurs réponses respectives, on se rend compte, en accord avec la loi de Starling, que du fait des pentes Emax différentes, une même modification de précharge (induite par un remplissage vasculaire ou au contraire par un traitement diurétique ou vasodilatateur), entraînera des modifications quantitativement beaucoup plus importantes en termes de volume d'éjection systolique résultant sur un VG normal que sur un VG insuffisant du fait des pentes Emax différentes.

Post-charge

Pour des niveaux de contractilité et de précharge donnés, la post-charge est un déterminant important du débit cardiaque (Qc). Le degré de raccourcissement des fibres myocardiques (et donc le volume d'éjection systolique correspondant) sont inversement proportionnels à la post-charge ventriculaire. Cette relation est influencée par l'état inotrope, avec une relation plus abrupte en cas d'insuffisance cardiaque, c'est-à-dire avec une baisse plus marquée du volume d'éjection systolique (VES) face à une augmentation de post-charge donnée [15, 16].

Une famille de « courbes de fonction ventriculaires » peut être décrite entre la post-charge et le VES, de manière similaire aux courbes de fonction ventriculaire de Sarnoff entre la précharge et le débit cardiaque. Si un VG normal est relativement insensible aux variations de post-charge, le VG insuffisant verra lui son VES chuter dès la moindre augmentation de post-charge. Intuitivement, si l'on approxime la post-charge aux résistances vasculaires systémiques, ou de manière encore plus simpliste à la pression artérielle, on se rend compte que lors d'une augmentation importante de la post-charge telle qu'elle peut être réalisée en cas de crise hypertensive, un VG normal « puisera dans ses réserves » et pourra maintenir un VES conservé. En revanche, le VG insuffisant en sera incapable, et le VES s'abaissera dès la moindre augmentation de post-charge.

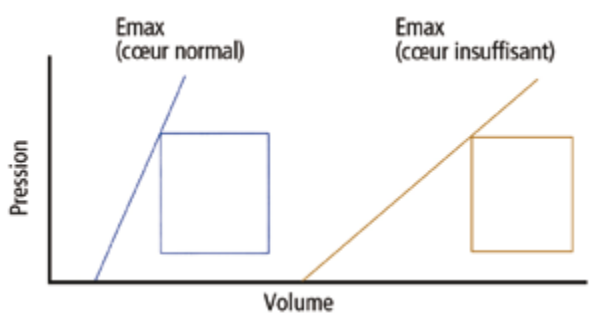


Figure 1-12 Emax sujet normal et insuffisant.

Ce comportement différent face à une augmentation de post-charge permet de comprendre la différence de réponse à un traitement vasodilatateur artériel. Selon la loi d'Ohm, la pression artérielle est égale au produit du débit cardiaque et des résistances artérielles systémiques, ou P = QR. L'administration d'un vasodilatateur artériel va abaisser les résistances artérielles systémiques, ce qui, sur un VG normal, ne va pas modifier de manière notable le débit cardiaque, et abaissera donc la pression artérielle. En revanche, dans le cas d'un VG insuffisant, cette même baisse de résistances s'accompagne d'une augmentation du débit cardiaque, et la pression artérielle sera maintenue. Cette propriété est la base du traitement de l'insuffisance cardiaque par les vasodilatateurs artériels.

Sur un plan plus fondamental, la post-charge ventriculaire gauche représente l'ensemble des mécanismes qui s'opposent à l'éjection du ventricule. Cette impédance aortique est une combinaison de paramètres d'élastance, de résistance et d'inertance, et doit être envisagée en association avec les paramètres artériels correspondants. En effet, le ventricule ne doit pas être considéré en termes isolés en négligeant la circulation périphérique. L'aorte et la circulation artérielle constituent la contrainte externe imposée au ventricule et la charge hydraulique opposée au ventricule ne se limite pas à la seule résistance. L'impédance aortique décrit les relations instantanées entre la pression aortique et le débit, et est une description hémodynamique plus complète qui inclut à la fois la charge pulsatile et la charge non pulsatile. L'impédance aortique est calculée en décomposant les ondes de pression et de débit en leurs composantes sinusoïdes (harmoniques) par transformée de Fourier.

Le ventricule gauche et la circulation artérielle sont reliés pour former un système biologique couplé dont le comportement est déterminé par leurs propriétés mécaniques propres, c'est-à-dire élastance et résistance pour le ventricule, et impédance aortique pour la circulation artérielle. Le ventricule gauche est à son tour influencé par la résistance, la compliance et l'inertance du système artériel. Pour analyser le couplage entre le cœur et la circulation artérielle, les propriétés mécaniques de chaque unité sont décrites en termes de pression, volume, débit, et temps, permettant de déterminer un point d'équilibre. Si l'impact des ondes réfléchies doit être examiné, l'analyse du couplage devra utiliser les valeurs instantanées. Toutefois, dans la plupart des circonstances cliniques, les valeurs moyennes de pression et de débit sont suffisantes pour prédire la réponse à des modifications pharmacologiques.

Couplage ventriculo-artériel

En clinique, la compréhension intime des manipulations thérapeutiques de post-charge est moins intuitive que la compréhension que nous pouvons avoir de la précharge. Sur un plan fondamental,

la post-charge (c'est-à-dire l'association de l'élastance, de la résistance et de l'inertance) représente un élément influençant les propriétés hémodynamiques ventriculaires gauches. Cependant, la post-charge peut également être considérée comme une caractéristique mécanique de la circulation artérielle : lorsqu'un volume d'éjection systolique donné est éjecté dans la circulation artérielle, il entraîne une augmentation correspondante de la pression artérielle, au prorata du tonus vaso-actif artériel. On peut donc imaginer pour la circulation artérielle l'existence d'une relation pression-volume dont la pente représente l'élastance artérielle (Ea) du système.

Le ventricule gauche et la circulation artérielle étant réunis pendant l'éjection ventriculaire, ils forment un système biologique couplé. Le concept de « couplage ventriculo-artériel » décrit une telle interaction. Par analogie au couplage entre les courbes de fonction cardiaque et les courbes de retour veineux, une situation hémodynamique donnée peut être résumée comme le résultat d'une interaction entre les paramètres ventriculaires et artériels. Sunagawa et coll. ont présenté une représentation conceptuelle illustrant cette idée (Figure 1-13) [17]. Selon le format de la relation pression-volume ventriculaire, la pression télésystolique (PTS) est utilisée comme un indice de la post-charge, pour des niveaux de précharge et d'inotropisme donnés (représentés respectivement par le volume télédiastolique et Emax, l'élastance ventriculaire maximale).

Toutefois, du point de vue de la circulation artérielle, PTS s'accroît linéairement en fonction du volume d'éjection systolique, selon une relation dépendant des propriétés mécaniques du système artériel. La pente de cette relation pression-volume à l'échelon vasculaire représente Ea, ou élastance du système artériel. En incluant cette relation au format de la relation pression-volume télésystolique ventriculaire, un seul couple de point de valeurs de volume d'éjection systolique et de pression télésystolique peut être défini pour une situation hémodynamique donnée. Ces auteurs ont alors proposé [17] de réorganiser la pente d'élastance artérielle Ea pour que son origine sur l'axe des volumes passe par le point correspondant au volume télédiastolique. Une telle construction permet de présenter sur un seul schéma la relation pression-volume télésystolique ventriculaire et l'élastance artérielle. Dans le format proposé par Sunagawa, le « couplage ventriculo-artériel » peut ainsi être décrit par cette relation. L'intersection de Ea et de l'élastance ventriculaire maximale Emax correspond alors à la pression télésystolique PTS (*voir* Figure 1-13). Une situation hémodynamique donnée peut alors être définie sur un même diagramme comportant l'état inotrope myocardique (représenté par la relation pression-volume télésystolique), la précharge (c'est-à-dire le volume télédiastolique) et la post-charge (ou élastance artérielle Ea), l'intersection d'Ea et de l'élastance ventriculaire maximale Emax étant la pression télésystolique.

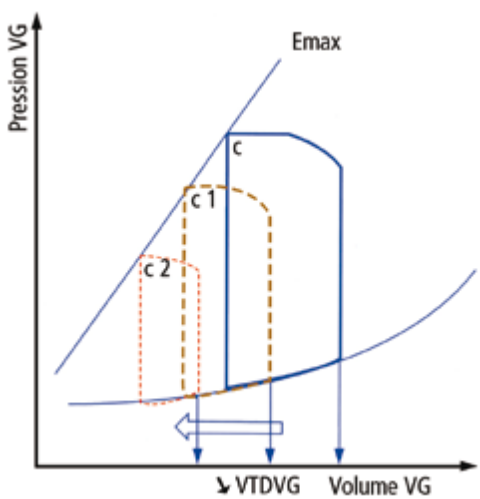


Figure 1-13 Interrelations entre paramètres ventriculaires (Emax et boucle pression-volume ventriculaire) et Ea (élastance artérielle) (d'après [32]).

Lusitropie et fonction diastolique

Au plan cellulaire, les phénomènes liés à la relaxation (recaptage du calcium par le réticulum sarcoplasmique) commencent alors que la phase de contraction, en termes de génération de force et/ou de déplacement, n'est pas terminée. Néanmoins, nous utiliserons ici la définition clinique de la diastole pour évoquer les propriétés diastoliques du cœur et leur rôle dans la contractilité myocardique. En effet, lorsque l'on s'intéresse aux déterminants du remplissage ventriculaire et de la relation pression-volume ventriculaire, c'est l'ensemble des phénomènes participant à la diastole clinique, y compris la relaxation, qui doivent être envisagés.

L'importance des propriétés diastoliques n'a cessé d'être développée et a donné naissance au concept de lusitropie qui caractérise la relaxation myocardique. Cette préoccupation se retrouve en clinique, où les anomalies de la fonction diastolique précèdent souvent celles de la fonction systolique et peuvent être responsables d'une baisse des performances du ventricule. En effet, la qualité du remplissage diastolique du ventricule gauche dépend de deux principales propriétés : la relaxation, processus actif par lequel le cœur en tant que muscle et en tant que pompe retourne à sa configuration précontractile, et la compliance, processus passif. La relaxation ventriculaire gauche comprend la seconde partie de l'éjection, la période de relaxation isovolumique et la phase de remplissage rapide. Elle est caractérisée par sa dépendance vis-à-vis des conditions de charge. Dans des conditions normales, la relaxation est achevée à la fin du remplissage rapide. Lorsque la relaxation est achevée, la diastole proprement dite fait appel aux propriétés de distension passive du ventricule gauche caractérisées principalement par la compliance (dV / dP). Elle intègre la phase de remplissage lent et la contraction atriale. La compliance du ventricule gauche est mesurée après la relaxation en évaluant les modifications de pression survenant pour une augmentation donnée du volume de remplissage du cœur. Au cours du remplissage ventriculaire gauche, la pression intracavitaire augmente physiologiquement. Cette augmentation est pathologique en cas de remplissage diastolique anormal, consistant en un déplacement anormal de la relation pression-volume, et peut alors entraîner l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque. Toute élévation des pressions de remplissage ventriculaires gauches peut entraîner, d'une part, une augmentation de la pression auriculaire gauche qui se répercute en amont dans la circulation pulmonaire conduisant à la décompensation cardiaque congestive, et d'autre part, une diminution

du volume de remplissage avec pour conséquence une diminution du volume d'éjection. Il peut donc y avoir des manifestations d'insuffisance cardiaque d'amont et d'aval uniquement par atteinte diastolique, alors que la fonction systolique est normale, c'est-à-dire que la fraction d'éjection ventriculaire gauche est supérieure ou égale à 45-50 %. Pour la Société européenne de cardiologie, le diagnostic d'insuffisance cardiaque diastolique repose sur l'existence de signes ou de symptômes d'insuffisance cardiaque congestive, de la présence d'une fonction systolique normale évaluée par une fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure ou égale à 45-50 % avec un diamètre télédiastolique du ventricule gauche indexé inférieur à 3,2 cm/m^2, de l'existence de signes évocateurs d'une anomalie de la relaxation, du remplissage ou de la distensibilité ventriculaire gauche [18].

L'échocardiographie joue donc un rôle crucial dans le diagnostic de dysfonction diastolique et dans l'évaluation des pressions de remplissage ventriculaires gauches.

Actuellement, on dénombre 5 millions de patients insuffisants cardiaques aux États-Unis avec 550 000 nouveaux cas chaque année, ce qui représente 1,1 million d'hospitalisations annuelles et un coût estimé à 28 milliards de dollars pour la seule année 2005 [19]. La proportion tenue par l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée (ICC) est de l'ordre de 30 à 47 % selon les études. Fait important, l'ICC était associée à une mortalité de 5 % à 30 jours, 16 % à 6 mois, et 22 % à 1 an après un épisode de décompensation cardiaque, chiffres comparables à ceux de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (ICD) [20]. La prévalence des patients diabétiques représente 30-40 % des patients atteints d'une insuffisance cardiaque et 35 % des patients présentant une ICC, ceci étant d'autant plus fréquent que les patients sont âgés puisque 40 % d'entre eux ont plus de 65 ans [20, 21, 22]. En effet, l'âge, le diabète, l'hypertension artérielle et l'atteinte coronaire sont quatre événements conduisant à la dysfonction diastolique puis potentiellement à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée [23]. Dans ce contexte, le diagnostic précoce par l'échographie cardiaque est un élément diagnostic précoce d'une importance capitale. Dans cette population de suivi de cohorte sur 4 ans, la prévalence de la dysfonction diastolique avait augmenté de 23,8 %, dont 7 % des personnes âgées de plus de 45 ans avaient développé une dysfonction diastolique pauci- ou asymptomatique [23]. Pour les patients de plus de 65 ans de cette étude, le risque de présenter une dysfonction diastolique est multiplié par trois sur un suivi de 4 ans. La dysfonction diastolique liée à l'âge semble essentiellement liée à l'appauvrissement en fibres élastiques tissulaires, qu'elles soient myocardiques ou vasculaires, sources d'un certain nombre de perturbations physiopathologiques telles qu'une atteinte de la voie de signalisation bêta-adrénergique [24]. Dans le cadre du diabète, c'est l'hyperglycémie par elle-même qui est la source de la dysfonction diastolique qui débute par une altération de la relaxation précoce et aboutit, en l'absence d'équilibration glycémique stricte, à une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée (ICC) ou, plus tardivement, à une insuffisance cardiaque mixte systolo-diastolique [25]. La dysfonction diastolique débute par un simple trouble de la relaxation et évolue vers une dysfonction sévère de type restrictif, le passage d'un statut à l'autre étant aisément rendu possible notamment par des variations de conditions de charge [25]. L'incidence de la dysfonction diastolique est très élevée puisqu'elle touche plus de 60 % des patients diabétiques asymptomatiques bien équilibrés, dont 28 % d'entre eux présentent une atteinte sévère associée à des pressions de remplissage ventriculaires gauches élevées [25].

L'hyperglycémie stimule la synthèse de produits avancés de fin de glycosylation (AGE), du relargage d'acides gras libres plasmatiques (FFA), et de la synthèse d'angiotensine II. Les AGE sont à l'origine d'une altération de la matrice extracellulaire par une altération de son collagène alors que l'angiotensine II va induire un processus de « remodelage » [25]. L'augmentation des récepteurs AT1 de l'angiotensine II va être à l'origine d'une augmentation de la production de diacylglycérol intracellulaire, source de production de radicaux libres dérivés de l'oxygène (ROS). Les ROS activent les protéines kinases C et A, respectivement PKC et PKA. Les AGE vont eux aussi être à l'origine de la formation de ROS participant à l'activation de PKA et PKC et conduisant au remodelage de la matrice extracellulaire. D'autre part, l'augmentation du catabolisme des réserves de triglycérides stockés dans le tissu adipeux augmente le taux circulant des FFA qui correspondent au substrat privilégié dans le cœur. Ces anomalies induites apparaissent très précocement dès la 4e ou 5e année d'évolution de la maladie. Dans le diabète, du fait de l'inadéquation entre le transport du glucose et son oxydation, la production d'énergie est principalement le fruit de la bêta-oxydation des FFA qui s'accumulent sous forme d'intermédiaires toxiques au sein du cardiomyocyte et contribuent à l'altération des performances cardiaques dans le diabète. Enfin, la synthèse du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF), médiateur majeur de la néovascularisation, est diminuée dans le diabète, ce qui a pour conséquence de compromettre l'homéostasie des microvaisseaux dans le myocarde, et de façon synergique avec les AGE et l'angiotensine II, de favoriser l'apoptose des cellules endothéliales et des cardiomyocytes [25].

La plupart du temps, la cardiomyopathie diabétique est cliniquement asymptomatique et le diagnostic de dysfonction diastolique est fait au cours d'une échocardiographie systématique. Malgré tout, la dysfonction diastolique peut se manifester cliniquement par une limitation à l'exercice puis, plus tardivement, par une symptomatologie d'insuffisance cardiaque [25, 26, 27, 28, 29]. En période péri-opératoire, de faibles variations volémiques vont entraîner de grosses variations de pressions de remplissage ventriculaire en comparaison au sujet sain, amenant à une décompensation cardiogénique congestive à fraction d'éjection conservée, et cela d'autant plus que les variations de conditions de charge sont amples (Figure 1-14) [25].

L'échographie cardiaque permet à la fois d'évaluer les fonctions systolique et diastolique mais aussi d'évaluer les pressions de remplissage ventriculaires gauches. Ainsi, des troubles de relaxation se manifestent par une diminution du pic de vélocité de l'onde protodiastolique E en Doppler pulsé du flux mitral avec un allongement du temps de décélération TD. Le pic de vélocité de l'onde télédiastolique A est quant à lui augmenté selon un rapport E/A < 1 (*voir* Figure 1-14). Une dysfonction diastolique plus évoluée se caractérise par une augmentation de l'onde E avec un TD rapide ramenant le rapport E/A à une valeur supérieure à 1 dans le cas d'une dysfonction diastolique de profil « pseudonormal » ou supérieur à 2 dans le cas d'une dysfonction diastolique de profil « restrictif » [25].

La manœuvre de Valsalva aide à faire la différence entre une fonction diastolique normale et une dysfonction diastolique de profil « pseudonormal » puisque la diminution de la précharge engendrée par cette manœuvre va entraîner une inversion de E/A

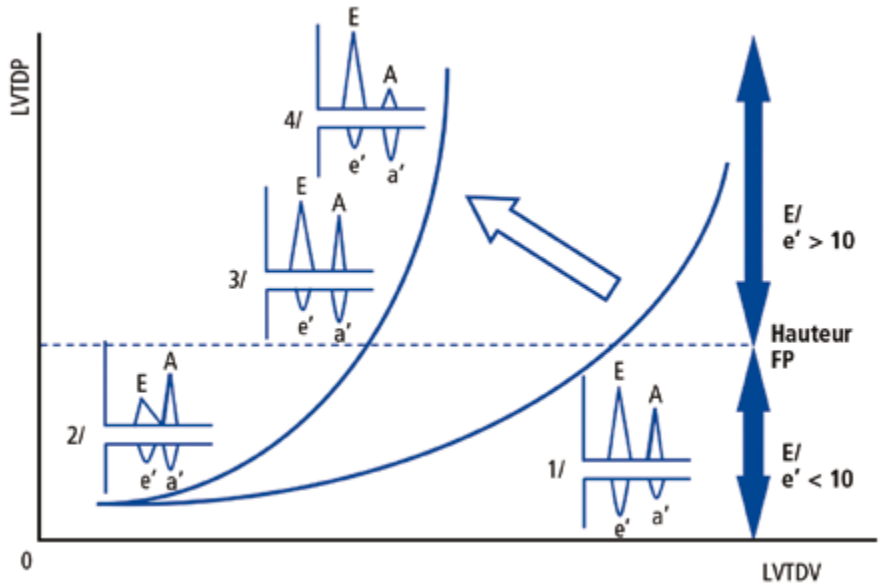


Figure 1-14 Comparaison des flux Doppler pulsés mitraux et tissulaires à l'anneau selon la courbe pression (LVTDP) - volume (LVTDV) entre le patient sain et le patient porteur d'une cardiomyopathie diabétique : 1) profil normal ; 2) trouble de relaxation ; 3) profil pseudonormal ; 4) profil restrictif sévère. **Au Doppler pulsé du flux mitral** : E, pic de vélocité de l'onde protodiastolique ; A, pic de vélocité de l'onde télédiastolique. **Au Doppler tissulaire à l'anneau mitral** : e', pic de vélocité de l'onde protodiastolique ; a', pic de vélocité de l'onde télédiastolique (d'après [2]).

à la différence de la fonction diastolique normale qui conserve un rapport E/A supérieur à 1 [30, 31]. Ainsi, dans une étude menée sur 23 patients diabétiques, une dysfonction diastolique de profil « pseudonormal » était démasquée par cette technique dans près de 30 % des cas [25]. Dans ce contexte, l'association du Doppler pulsé tissulaire à l'anneau mitral avec le Doppler pulsé du flux mitral est extrêmement utile pour caractériser à la fois la dysfonction diastolique et évaluer les pressions de remplissage ventriculaires gauches. En effet, le rapport du pic de vélocité de l'onde protodiastolique « e' » à l'anneau mitral rapporté au pic de vélocité de l'onde télédiastolique « a' » est très en faveur d'une dysfonction diastolique lorsqu'il est inférieur à 1. Le rapport E/e' supérieur à 10 en ventilation spontanée ou supérieur à 7,5 en ventilation assistée est très en faveur d'une élévation des pressions de remplissage ventriculaires gauches [31, 32, 33]. D'autres moyens d'évaluation tels que le flux veineux pulmonaire et la vitesse de propagation du flux de remplissage ventriculaire gauche en Doppler pulsé couleur vont permettre d'évaluer la fonction diastolique [31, 33].

Systèmes impliqués dans la régulation de la pression artérielle

Plusieurs systèmes neuro-humoraux jouent un rôle majeur dans le contrôle des conditions de charge et des performances de la pompe cardiaque. Un contrôle à court terme module la contractilité intrinsèque du ventricule gauche et surtout le tonus du « contenant », c'est-à-dire de l'ensemble du système vasculaire. Le tonus du système vasculaire résistif et capacitif dépend en grande partie du degré de contraction des fibres musculaires lisses, cibles privilégiées des neuro-hormones de ces systèmes. Le système rénine-angiotensine (SRA) et le système sympathique sont les deux principales boucles de régulation assurant l'équilibre cardiovasculaire : ils sont tous deux impliqués dans les mécanismes d'adaptation mis en jeu face à toutes les perturbations de l'équilibre tensionnel. En effet, ils ont comme effecteur terminal les myocytes cardiaques et les cellules musculaires lisses des parois vasculaires. Ces deux systèmes participent ainsi au maintien de la pression artérielle et sont donc largement sollicités dans le cadre de la période péri-opératoire pour permettre à l'organisme de limiter les contraintes hémodynamiques imposées par l'anesthésie, les stimuli chirurgicaux et le saignement peropératoire.

Système rénine-angiotensine (SRA) [34]

Le SRA est puissamment activé par toute baisse de la pression artérielle. L'effecteur de ce système est l'angiotensine II, peptide actif de 8 acides aminés, qui agit au niveau de récepteurs situés sur les cellules musculaires lisses et les myocytes cardiaques.

L'activation du SRA met en jeu une cascade de réactions à partir de 3 protéines : la rénine, l'angiotensinogène et l'enzyme de conversion. La rénine, stockée dans les granules des cellules myoépithéliales des artérioles afférentes au glomérule, est sécrétée en réponse à divers stimuli : diminution de la pression de perfusion au niveau de l'artère rénale, baisse de la charge en sel du néphron distal au niveau de la macula densa, stimulation du système bêta-adrénergique.

Pendant de nombreuses années, le SRA a été considéré essentiellement comme un système endocrine, dans lequel la rénine libérée dans la circulation générale assurait la formation d'angiotensine dans le plasma. Il est actuellement parfaitement démontré que parallèlement à un système circulant dans lequel les angiotensines sont formées dans le sang, il existe une production tissulaire locale d'angiotensine au niveau de plusieurs tissus dont les vaisseaux sanguins et le rein.

Dans la vision classique du SRA endocrine (ou circulant), la rénine développait son activité enzymatique sur l'angiotensinogène circulant secrété par le foie et générait l'angiotensine I, transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion endothélial.

Dans le cadre du SRA tissulaire, l'angiotensinogène provient soit d'une synthèse locale tissulaire, soit du passage d'angiotensinogène hépatique du sang vers la cellule tissulaire. La rénine,

ou une enzyme rénine-like produite localement, assure la transformation d'angiotensinogène en angiotensine I. C'est alors une enzyme de conversion synthétisée au niveau du tissu qui aboutit à la formation d'angiotensine II.

L'angiotensine II majore de façon rapide et efficace la pression artérielle par plusieurs effets directs et indirects. Les effets directs correspondent à l'augmentation du tonus de l'ensemble du système vasculaire en agissant sur les fibres musculaires lisses qui sont une de ses cibles privilégiées. Elle induit ainsi une puissante vasoconstriction qui touche tous les territoires artériels y compris le territoire coronaire et augmente la précharge par la vasoconstriction du système veineux capacitif.

De manière indirecte, l'angiotensine II a un effet facilitateur présynaptique, augmentant la libération de la noradrénaline des granules de stockage et en diminuant son recaptage. Le SRA potentialise donc les effets vasoconstricteurs d'une stimulation sympathique.

Enfin, l'angiotensine II induit une rétention hydrosodée à la fois par son action sur la sécrétion d'aldostérone et par un effet direct sur différents composants du néphron. L'élévation du sodium intracellulaire majore les effets directs de l'angiotensine II sur les conditions de charge ventriculaire gauche. À ces effets indirects de l'angiotensine II s'ajoutent ceux de la vasopressine qui majorent la vasoconstriction et la volémie.

Régulation de la pression artérielle par le système neurovégétatif [34]

Le maintien d'une pression artérielle autour d'une valeur physiologique préétablie fait intervenir de nombreux mécanismes réflexes neuro-hormonaux, dont le plus important est le système des baroréflexes cardiopulmonaires (dits à basse pression) et des baroréflexes sinocarotidiens et aortiques (dits à haute pression ou artériels). Ces systèmes baroréflexes jouent un rôle essentiel dans le contrôle de la vasomotricité de la circulation systémique et des circulations régionales.

Ces deux arcs réflexes ne diffèrent que par l'origine de leurs afférences. Les centres et les efférences sont communs et leur fonctionnement est complémentaire. Les baroréflexes artériels sont stimulés par des variations de la pression artérielle. Habituellement les barorécepteurs sinocarotidiens et aortiques diffèrent par leur seuil de stimulation (62 mmHg pour le sinus carotidien, 95 mmHg pour la crosse aortique), leur sensibilité (plus grande pour les barorécepteurs sinocarotidiens) et la nature du stimulus (le caractère pulsatile de la pression appliquée sur la paroi vasculaire est plus important au niveau carotidien qu'au niveau aortique, plus sensible à la pression moyenne).

Les barorécepteurs à basse pression, ou cardiopulmonaires, sont constitués de terminaisons nerveuses mécanosensibles situées dans les quatre cavités cardiaques, la veine cave, les artères pulmonaires et les poumons. Ces barorécepteurs cardiopulmonaires sont sensibles aux modifications de la pression au sein de ces différentes structures. Au niveau de la crosse aortique et du sinus carotidien, les fibres nerveuses empruntent le trajet du nerf pneumogastrique et du nerf glossopharyngien. Les afférences provenant des baroréflexes cardiopulmonaires empruntent le trajet du pneumogastrique. Toutes ces afférences, que ce soient celles des barorécepteurs à haute ou à basse pression, font relais au niveau du noyau du tractus solitaire (NTS) bulbaire. Le NTS reçoit, en plus des afférences des baroréflexes artériels et cardiopulmonaires, des influx hypothalamiques suprabulbaires.

Les systèmes baroréflexes artériels et cardiopulmonaires exercent en permanence un tonus inhibiteur sur les efférences sympathiques par l'intermédiaire du noyau du NTS. En effet, chez un sujet au repos, le NTS reçoit en permanence des influx nerveux en provenance des barorécepteurs. Cette stimulation du NTS active à son tour les noyaux bulbaires parasympathiques (le noyau ambigu et le noyau moteur du vague) et d'autre part inhibe les noyaux bulbaires sympathiques (centre vasomoteur). Les efférences parasympathiques sont directes, bulbocardiaques, véhiculées par le nerf vague. Les neurones préganglionnaires sympathiques descendent au niveau de la corne latérale de la moelle (tractus intermediolateralis). Leurs axones cheminent dans la racine antérieure jusqu'à la synapse ganglionnaire au niveau de la chaîne sympathique paravertébrale, puis les neurones postganglionnaires se projettent sur le cœur et les vaisseaux.

Lors d'une baisse de la pression artérielle, il se produit une désactivation des barorécepteurs provoquant une diminution du trafic nerveux afférent destiné au NTS. Ce dernier est donc moins stimulé et par conséquent l'activation des noyaux parasympathiques qu'il induisait est moindre avec une levée de l'inhibition exercée sur les noyaux sympathiques. Il en résulte une augmentation de l'activité sympathique (augmentation de l'inotropisme, du chronotropisme, vasoconstriction artérielle et veineuse et stimulation du système rénine-angiotensine) et diminution du tonus vagal (tachycardie) qui tentent de corriger la variation tensionnelle. Pour des niveaux de dépression au-delà de -20 mmHg, les pressions de remplissage cardiaque et la pression artérielle systémique pulsée sont diminuées et les barorécepteurs artériels comme les barorécepteurs cardiopulmonaires sont simultanément désactivés. Inversement, en deçà de -20 mmHg, les pressions de remplissage cardiaque sont abaissées, mais la pression artérielle systémique est inchangée. À ces niveaux, seuls les récepteurs cardiopulmonaires sont désactivés, tandis que les déterminants de l'activité baroréflexe artérielle ne sont pas affectés. L'absence de tachycardie, reflet de la désactivation du baroréflexe artériel, en est la preuve. La vasomotricité est le mécanisme compensateur majeur de l'hypotension : vasomotricité artérielle pour maintenir la pression de perfusion, et veineuse pour maintenir le remplissage cardiaque. La tachycardie est secondaire et les variations d'inotropisme cardiaque sont négligeables.

Lorsque des dépressions prolongées et d'intensité croissante sont appliquées chez le sujet sain à l'état d'éveil, une situation d'hypovolémie progressive est créée. La désactivation prolongée des baroréflexes entraîne des variations dissociées des circulations régionales [7] :

- Le contrôle réflexe de la vasomotricité musculocutanée est principalement sous la dépendance des barorécepteurs cardiopulmonaires. Les débits cutané et musculaire sont simultanément affectés par la stimulation réflexe des efférences sympathiques ; cependant, la circulation cutanée est très dépendante des phénomènes de thermorégulation.
- Le contrôle réflexe de la vasomotricité splanchnique est sous la dépendance complémentaire des baroréflexes à haute et à basse pressions. La vasoconstriction splanchnique est largement d'origine neurogénique adrénergique. Le rôle de l'angiotensine et de la vasopressine ne devient prépondérant que lors des situations de tonus sympathique faible ou au cours des régimes désodés. Si les résistances splanchniques sont une contribution significative aux

résistances vasculaires systémiques totales, l'importance du système splanchnique est surtout liée à sa capacité, 20 % du volume sanguin circulant.

• Le contrôle réflexe de la circulation rénale est également complexe. Alors que l'élévation du tonus sympathique vasoconstricte les vaisseaux musculocutanés et splanchniques lors de la désactivation sélective des barorécepteurs cardiopulmonaires, la préservation du débit sanguin rénal est probablement le fait de mécanismes hormonaux locaux (prostaglandines) ou myogéniques. Seule la désactivation simultanée des barorécepteurs à haute et à basse pressions induit une vasoconstriction rénale. L'augmentation progressive du débit de filtration glomérulaire et de la fraction de filtration sont sous la dépendance SRA : l'angiotensine II entraîne une vasoconstriction préférentielle des artères rénales efférentes qui maintient ou augmente le débit de filtration glomérulaire par augmentation de la pression de filtration ; la réduction du débit sanguin rénal et la fraction de filtration élevée favorisent la rétention sodée en réduisant les apports sodés au rein et en augmentant la pression osmotique péritubulaire.

Hypothalamus

L'hypothalamus est la structure suprabulbaire qui joue le rôle modulateur le plus important dans les arcs réflexes. Il intègre de plus des stimuli émotionnels et des profils comportementaux. L'hypothalamus postérieur a un rôle excitateur : sa stimulation entraîne une hypertension artérielle avec tachycardie, vasoconstriction artérielle intestinale, cutanée et rénale, veinoconstriction splanchnique, mais vasodilatation musculaire squelettique cholinergique. Ces effets sont liés à une stimulation directe des neurones préganglionnaires du sympathique et une influence inhibitrice sur le NTS. L'hypothalamus antérieur a un rôle inhibiteur : sa stimulation entraîne une bradycardie et une vasodilatation liées à une stimulation du NTS et des noyaux ambigu et moteur du vague.

Circulation coronaire

La circulation coronaire est unique en ce sens qu'elle perfuse l'organe générant sa propre pression de perfusion. Les déterminants principaux du débit sanguin coronaire sont :

– la pression d'entrée (pression aortique) ;

– la pression myocardique extravasculaire (approximée comme égale à la pression intracavitaire ventriculaire droite ou gauche) ;

– le métabolisme myocardique ;

– le contrôle nerveux, avec en particulier intervention du système nerveux sympathique.

Les résistances coronaires peuvent être décomposées en trois éléments agissant différemment pendant la systole et la diastole : R1 représente la résistance minimale liée à la viscosité d'un lit vasculaire coronaire en situation de vasodilatation complète durant la diastole. Cette composante n'est alors que le fait des caractéristiques géométriques de la circulation coronaire. R2 représente la résistance soumise à autorégulation, influencée par le tonus vasomoteur des vaisseaux coronaires. L'autorégulation d'un territoire vasculaire est définie comme la possibilité pour le lit vasculaire de pouvoir modifier son statut vaso-actif en réponse à des modifications de pression de perfusion afin de maintenir le débit sanguin. En deçà ou au-delà de certaines limites de pression, le débit devient alors linéairement corrélé à la pression. La plage de pression correspondant à un débit sanguin constant représente le gain de cette autorégulation. Ce gain est important pour les circulations cérébrales, coronaires et rénales. Enfin, il faut se rappeler que le système sympathique, quelle que soit l'origine de sa stimulation, modifie les limites de l'autorégulation, cet effet étant particulièrement important dans les situations aiguës de stress. R3 est la résistance « compressive » liée à la compression des vaisseaux par la pression tissulaire intramyocardique. R3 est minimale pendant la diastole et importante pendant la systole ventriculaire. On comprend dès lors que la physiologie de la circulation coronaire et l'allure morphologique qualitative des courbes de débit coronaire droit et gauche soient différentes pour le ventricule droit et le ventricule gauche, le myocarde ventriculaire gauche entraînant une plus grande compression de la circulation intramyocardique pendant la systole.

Si la pression de perfusion coronaire est considérée comme étant égale à la différence entre la pression aortique (Pao) et la pression du sinus coronaire (Psc), le débit coronaire (Qcor) sera :

$$Qcor = (Pao - Psc) / (R1 + R2 + R3)$$

D'après cette équation, le débit coronaire gauche sera maximal en diastole, période pendant laquelle R3 est basse, et minimal en systole. Le débit coronaire droit a lui des variations systolodiastoliques de moindre amplitude, sa masse ventriculaire, et donc R3 étant plus faible.

Une autre façon d'appréhender la circulation coronaire est d'imaginer le débit coronaire comme directement gouverné par les modifications de pression vasculaire entrante (c'est-à-dire la pression artérielle) et de pression vasculaire de sortie (c'est-à-dire la pression intramyocardique, approximée par la pression intraventriculaire). On se trouve donc dans la situation d'un effet de « cascade vasculaire », ou *waterfall* (ou effet de résistance de Starling), popularisé en clinique par West [6] selon la description des « zones vasculaires pulmonaires ». Cette théorie prend en compte la pression externe d'un organe (pression tissulaire, extravasculaire), comme possible déterminant de sa pression de perfusion. Quand cette pression externe est supérieure à la pression veineuse de sortie, le vaisseau est collabé. Pour un même niveau de pression externe extravasculaire, une augmentation progressive de la pression entrante (pression artérielle) peut rouvrir des lits capillaires initialement fermés (phénomène de recrutement), sans grande modification des résistances vasculaires. Ce concept, directement applicable à la circulation coronaire, explique les modifications qualitatives de débit coronaire observées au cours du cycle cardiaque.

Ces particularités de la circulation coronaire ont une implication directe au vu du concept de pression de sortie de la circulation coronaire, initialement présumée égale à la pression du sinus coronaire, ou en clinique à la pression auriculaire droite. Les hypothèses initiales concernant la circulation coronaire étaient que le débit coronaire gauche pouvait être réduit lors d'une baisse de la pression aortique, alors qu'une modification de la pression de sortie était le mécanisme prédominant pour le débit coronaire droit. Plus récemment, le concept de pression à débit nul (*zero-flow pressure* ou P_{ZF}) [35], basé sur l'observation que Qcor cesse pour une pression bien plus élevée que la pression auriculaire droite (jusqu'à 40 mmHg), a considérablement modifié notre compréhension des résistances vasculaires coronaires. À titre d'exemple, différents effets sur Qcor ont été décrits lors de la ventilation mécanique. Qcor est le plus souvent abaissé par baisse de la pression artérielle, tandis que l'augmentation de pression cardiaque externe induite par la ventilation augmente la pression du sinus coronaire. Cependant, la PEEP peut

également avoir des effets bénéfiques avec baisse de la post-charge ventriculaire gauche, de la contrainte pariétale ventriculaire gauche, et donc de la demande métabolique myocardique. Les interactions complexes entre les différents effets cardiaques de la ventilation peuvent donc expliquer les résultats parfois apparemment contradictoires rapportés dans la littérature.

Dans un modèle animal, Chilian et Marcus [36] ont démontré grâce à une technique Doppler pulsé le rôle important de la pression intramyocardique extravasculaire sur le débit myocardique phasique systolodiastolique. Ces forces intramyocardiques sont le principal déterminant de la perfusion myocardique et de sa distribution entre épicarde et endocarde. En cas d'augmentation de ces forces intramyocardiques, une ischémie sous-endocardique peut survenir. Le diagnostic précoce et le traitement d'une ischémie myocardique sont essentiels, particulièrement lors de la période péri-opératoire étant donné le risque de nécrose myocardique. Le diagnostic d'ischémie myocardique peut être difficile du fait d'un nombre élevé d'épisodes d'ischémie « silencieuse », l'hypotension artérielle pouvant en être le seul signe. Buffington [37] a proposé d'utiliser le rapport de la pression artérielle moyenne divisé par la fréquence cardiaque (PAM/Fc) comme indice de la perfusion sous-endocardique. Bien que cet indice ne soit pas formellement validé par des études cliniques, le maintien de ce rapport au-dessus de 1 (c'est-à-dire avec un chiffre de PAM en mmHg supérieur au chiffre de la Fc) pourrait être utilisé comme un outil simple et facile d'utilisation. Il permettrait de s'assurer d'une pression de perfusion coronaire satisfaisante (PAM) tout en gardant un contrôle de la fréquence cardiaque, déterminant important de la consommation d'oxygène du myocarde.

Conclusion

Le système cardiovasculaire est « un tout » dont chaque élément doit être abordé comme une pièce de l'édifice. Ce système, en recherche permanent d'équilibre, peut être déstabilisé par une pathologie aiguë et/ou chronique, un changement de conditions de charge ou encore du fait de l'impact d'un agent médicamenteux en période péri-opératoire. La connaissance de la physiopathologie du système cardiovasculaire est une condition indispensable à une prise en charge optimale de l'opéré par compréhension du ou des mécanismes principaux de rupture d'équilibre du système cardiovasculaire, ce qui guidera de manière directe et raisonnée la thérapeutique à entreprendre.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hatem H, Marty I, Villaz M, Charlemagne D. De nouveaux partenaires dans l'intimité du couple canal calcique de type L-récepteur de la ryanodine dans le muscle cardiaque. Paris: Med Sci. (éd); 1999. 15, 3; p. 338-44.
2. Huxley AF. Muscle structure and theories of contraction. Prog Biophys Biophys Chem. 1957;7:255-318.
3. Guyton AC, Jones CE. Central venous pressure: physiological significance and clinical implications. Am Heart J. 1973;86:431-7.
4. Whittenberger JL, Mc GM, Berglund E, Borst HG. Influence of state of inflation of the lung on pulmonary vascular resistance. J Appl Physiol. 1960;15:878-82.
5. Marshall BE, Hanson CW, Frasch F, Marshall C. Role of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulmonary gas exchange and blood flow distribution. 2. Pathophysiology. Intensive Care Med. 1994;20:379-89.
6. West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung; relation to vascular and alveolar pressures. J Appl Physiol. 1964;19:713-24.
7. Hirsch AT, Levenson DJ, Cutler SS, et al. Regional vascular responses to prolonged lower body negative pressure in normal subjects. Am J Physiol. 1989;257:H219-25.
8. Freeman GL, LeWinter MM. Pericardial adaptations during chronic cardiac dilation in dogs. Circ Res. 1984;54:294-300.
9. Shabetai R. Pericardial and cardiac pressure. Circulation. 1988;77:1-5.
10. Marini JJ, Culver BH, Butler J. Effect of positive end-expiratory pressure on canine ventricular function curves. J Appl Physiol. 1981;51:1367-74.
11. Wallis TW, Robotham JL, Compean R, Kindred MK. Mechanical heart-lung interaction with positive end-expiratory pressure. J Appl Physiol. 1983;54:1039-47.
12. Takata M, Wise RA, Robotham JL. Effects of abdominal pressure on venous return: abdominal vascular zone conditions. J Appl Physiol. 1990;69:1961-72.
13. Beloucif S, Takata M, Shimada M, Robotham JL. Influence of pericardial constraint on atrioventricular interactions. Am J Physiol. 1992;263:H125-34.
14. Suga H, Sagawa K. Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. Circ Res. 1974;35:117-26.
15. Cohn JN, Franciosa JA. Vasodilator therapy of cardiac failure (first of two parts). N Engl J Med. 1977;297:27-31.
16. Cohn JN, Franciosa JA. Vasodilator therapy of cardiac failure (second of two parts). N Engl J Med. 1977;297:254-8.
17. Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. Am J Physiol. 1983;245: H773-80.
18. Working group report: How to diagnose diastolic heart failure. European study group on diastolic heart failure. Eur Heart J. 1998;19:990-1003.
19. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure): developed in collaboration with the American college of chest physicians and the International society for heart and lung transplantation: endorsed by the Heart rhythm society. Circulation. 2005;112:e154-235.
20. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. JAMA. 2006;296:2209-16.
21. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med. 2006;355:260-9.
22. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2006;355:251-9.
23. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. JAMA. 2011;306:856-63.
24. Birenbaum A, Tesse A, Loyer X, et al. Involvement of beta 3-adrenoceptor in altered beta-adrenergic response in senescent heart: role of nitric oxide synthase 1-derived nitric oxide. Anesthesiology. 2008;109:1045-53.
25. Amour J, Kersten JR. Diabetic cardiomyopathy and anesthesia: bench to bedside. Anesthesiology. 2008;108:524-30.
26. Amour J, David JS, Vivien B, et al. Interaction of halogenated anesthetics with alpha- and beta-adrenoceptor stimulations in diabetic rat myocardium. Anesthesiology. 2004;101:1145-52.
27. Amour J, Loyer X, Michelet P, et al. Preservation of the positive lusitropic effect of beta-adrenoceptors stimulation in diabetic cardiomyopathy. Anesth Analg. 2008;107:1130-8.

28. Amour J, Loyer X, Le Guen M, et al. Altered contractile response due to increased beta3-adrenoceptor stimulation in diabetic cardiomyopathy: the role of nitric oxide synthase 1-derived nitric oxide. Anesthesiology. 2007;107:452-60.
29. David JS, Tavernier B, Amour J, et al. Myocardial effects of halothane and sevoflurane in diabetic rats. Anesthesiology. 2004;100:1179-87.
30. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2006;48:1548-51.
31. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA. 2003;289:194-202.
32. Combes A, Arnoult F, Trouillet JL. Tissue Doppler imaging estimation of pulmonary artery occlusion pressure in ICU patients. Intensive Care Med. 2004;30:75-81.
33. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation. 2000;102:1788-94.
34. Amour J, Coriat P. Retentissement circulatoire de l'anesthésie générale. In: Amour J, Coriat P. Cœur et Anesthésie. Contraintes circulatoires et complications cardiaques péri-opératoires. Évaluation et maîtrise du risque. Paris: Arnette (éd); 2005.
35. Bellamy RF. Diastolic coronary artery pressure-flow relations in the dog. Circ Res. 1978;43:92-101.
36. Chilian WM, Marcus ML. Effects of coronary and extravascular pressure on intramyocardial and epicardial blood velocity. Am J Physiol. 1985;248:H170-8.
37. Cabridain MO. Managerial procedures and hospital practices: a case study of the development of a new medical discipline. Soc Sci Med. 1985;20:167-72.

2 PHYSIOLOGIE RESPIRATOIRE

Sébastien CAMPION et Mathieu RAUX

La respiration définit l'utilisation par les mitochondries des processus d'oxydation comme source de production d'énergie. L'apport d'oxygène (O_2) aux cellules et l'élimination du dioxyde de carbone (CO_2) sont sous la dépendance d'une interface entre le milieu extérieur et le milieu intérieur (les poumons) et d'un transporteur jusqu'aux tissus cibles (le débit cardiaque, et s'agissant de l'oxygène, de l'hémoglobine). La ventilation définit les mouvements cycliques d'air dans l'échangeur pulmonaire.

Nous étudierons successivement comment la structure du poumon lui permet d'assurer sa fonction, puis comment la mécanique ventilatoire permet de faire parvenir de l'air frais depuis le milieu extérieur jusque dans les alvéoles. Par le suite, nous verrons comment se font les échanges gazeux permettant d'assurer la respiration cellulaire et pour finir, nous parlerons des mécanismes qui permettent de contrôler la ventilation et de l'adapter en fonction des besoins en oxygène de l'organisme.

Anatomie et structure de l'appareil respiratoire

Cage thoracique et poumon

Les poumons sont contenus dans la cage thoracique, délimitée en avant par le sternum, latéralement par les côtes et les muscles intercostaux, en arrière par le rachis thoracique (ou dorsal) et en bas par le diaphragme.

Le poumon droit est composé de trois lobes : supérieur, moyen et inférieur, tandis que le poumon gauche est composé de deux lobes : supérieur et inférieur. Le poumon est accolé à la paroi thoracique par l'intermédiaire d'une séreuse, la plèvre, dont le feuillet pariétal (contre la paroi thoracique) et le feuillet viscéral (contre le poumon) forment un espace virtuel où règne une pression négative d'environ -5 cmH_2O. Cette dépression pleurale permet de maintenir le parenchyme pulmonaire contre la paroi thoracique lors du cycle ventilatoire et garantit ainsi que les forces expansives pulmonaires générées par la contraction des muscles inspiratoires seront transmises à l'ensemble du parenchyme.

Voies aériennes

Anatomie des voies aériennes

Les voies aériennes se divisent en deux parties : les voies aériennes supérieures, ou extrathoraciques (cavité nasale, cavité buccale, oropharynx et larynx) et les voies aériennes inférieures, intrathoraciques (trachée, bronches).

Les voies aériennes supérieures jouent un rôle important dans la mécanique ventilatoire. En effet, elles se comportent comme une résistance de Starling (Figure 2-1), constituée de segments d'amont (le nez et le rhinopharynx) et d'aval (le larynx) rigides, séparés par un segment intermédiaire (oro- et hypopharynx) « collabable ». Afin que le débit inspiratoire ne soit pas limité par un collapsus de ce segment intermédiaire, la contraction des muscles dilatateurs qui le composent le rigidifie. Cette contraction des muscles dilatateurs précède celle des muscles inspiratoires. Elle permet au flux inspiratoire de rencontrer la moindre résistance possible lors de son passage à travers les voies aériennes supérieures. La perte de cette action dilatatrice, liée par exemple à l'administration d'un hypnotique – même à faibles doses –, entraîne une obstruction des voies aériennes dont les ronflements constituent la manifestation la plus courante. Dans sa forme paroxystique, cette obstruction peut entraîner des apnées obstructives, comme on peut en voir au réveil de l'anesthésie.

L'arbre bronchique, constituant les voies aériennes inférieures, est caractérisé par une division successive des bronches de la 1re génération (les bronches souches droites et gauches), jusqu'à la 23e génération que constituent les sacs alvéolaires. D'un point de vue fonctionnel, cet arbre bronchique peut être divisé en deux parties, selon qu'elles participent ou non aux échanges gazeux : zone de conduction et zone des échanges gazeux.

La zone de conduction commence à la 1re génération pour finir à la 16e génération. On parle de bronches de la 1re à la 7e génération puis de bronchioles et de bronchioles terminales à la

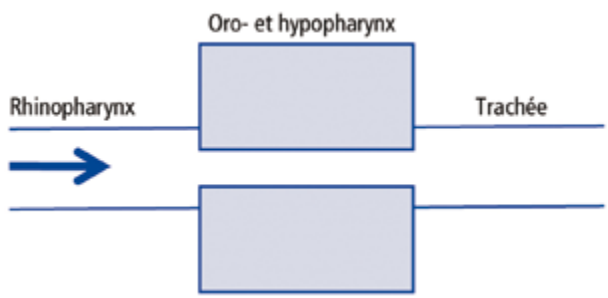


Figure 2-1 Représentation schématique des voies aériennes supérieures.

16e génération. Cette zone de l'arbre bronchique ne participe pas aux échanges gazeux et a pour principale fonction de véhiculer l'air inspiré entre le milieu extérieur et l'alvéole. Elle fait partie de l'espace mort anatomique dont le volume est d'environ 150 mL.

La zone des échanges gazeux s'étend de la 17e à la 23e génération. De la 17e à la 19e génération, on parle de bronchioles respiratoires : elles sont caractérisées par la présence de quelques alvéoles sur leur paroi et correspondent à une zone de transition. De la 20e à la 22e génération, on parle de canaux alvéolaires, entièrement tapissés d'alvéoles puis la 23e génération est appelée sac alvéolaire. L'unité fonctionnelle constituée par les bronchioles respiratoires, les canaux alvéolaires et les sacs alvéolaires issus d'une même bronchiole terminale est appelée lobule primaire ou acinus. Ces nombreuses divisions assurent une surface d'échange alvéolaire importante (environ 100 m^2) pour un volume restreint.

Histologie bronchique

Les bronches sont constituées de trois tuniques concentriques : l'épithélium respiratoire, le chorion et la paroi, depuis la lumière bronchique vers la périphérie.

L'épithélium respiratoire est dit pseudostratifié au niveau trachéal, devenant unistratifié au fur et à mesure des divisions bronchiques. Il comprend, entre autres, des cellules ciliaires et des cellules caliciformes sécrétant le liquide de surface des voies aériennes (anciennement appelé « mucus »). Ces cellules jouent un rôle fondamental dans la clairance mucociliaire et participent à la lutte contre les agressions extérieures en évacuant les particules se déposant sur les bronches par un mécanisme de « tapis roulant » remontant le liquide de surface des voies aériennes vers la glotte où il est dégluti. Ce liquide de surface des voies aériennes est pour cela constitué de deux phases : la phase SOL, profonde, siège des battements ciliaires assurant sa remontée, et la phase GEL, superficielle, sur laquelle adhèrent les particules inhalées.

Le chorion est constitué d'un tissu conjonctif contenant de nombreuses fibres élastiques et des cellules musculaires lisses et porte par ailleurs les axes vasculaires. En se contractant, les cellules musculaires lisses bronchiques, de forme hélicoïdale, induisent une bronchoconstriction qui empêche la pénétration plus en aval des agents agressifs. Ces cellules musculaires lisses sont sous la dépendance de systèmes de régulation de la bronchomotricité humoraux et neuronaux. L'innervation se fait par le nerf vague et le système nerveux autonome. On distingue trois systèmes neuronaux : le système nerveux sympathique adrénergique bronchodilatateur, le système nerveux parasympathique cholinergique bronchoconstricteur et le système non adrénergique et non cholinergique (NANC) bronchoconstricteur et bronchodilatateur [1].

La paroi permet d'assurer l'architecture et la rigidité des bronches. Elle est constituée de cartilage dont l'épaisseur diminue au fur et à mesure des divisions pour disparaître après la 7e génération : seules les bronches sont donc constituées de cartilage, les bronchioles en sont dépourvues.

Histologie alvéolaire

Les alvéoles sont des sacs d'environ 200 µm de diamètre et sont le siège des échanges gazeux. Le contenu alvéolaire est séparé du capillaire par la barrière alvéolocapillaire, qui est constituée de trois couches : l'épithélium alvéolaire, l'interstitium (de très faible épaisseur) et l'endothélium, de la lumière alvéolaire à la lumière endothéliale. L'interstitium peut être absent dans les zones les plus fines de la barrière.

L'épithélium alvéolaire se compose de deux types de cellules : les pneumocytes de type I qui recouvrent environ 95 % de la surface alvéolaire et les pneumocytes de type II qui sécrètent le surfactant. Le surfactant est constitué d'une phase aqueuse et d'une phase lipidique, formées de phospholipides (dont le dipalmitoyllécithine) et de protéines. Il possède une double fonction. C'est une substance tensio-active qui abaisse la tension superficielle des alvéoles, empêchant leur fermeture (favorisant leur ouverture). Ainsi, elle augmente la distensibilité pulmonaire à hauts volumes, et stabilise le poumon à bas volumes, prévenant les atélectasies. Ce surfactant possède par ailleurs des fonctions de défense innée contre les micro-organismes pathogènes.

La défense contre les particules inhalées et les micro-organismes qui auraient échappé aux systèmes de défense d'amont (seuls ceux dont le diamètre est inférieur à 3 µm pénètrent jusqu'au poumon profond) est aussi assurée par les cellules dendritiques du parenchyme pulmonaire, par les macrophages alvéolaires et par les pneumocytes de type II. Les macrophages alvéolaires, cellules présentatrices d'antigènes, ont un rôle central pour induire et réguler la réponse immunitaire dans l'alvéole.

Circulation pulmonaire

Anatomie

L'artère pulmonaire naît du ventricule droit, se divise en deux branches droite et gauche qui pénètrent les poumons par le hile. Les divisions artérielles pulmonaires successives suivent les bronches jusqu'aux bronchioles terminales où commence le réseau capillaire. Les capillaires pulmonaires tapissent les alvéoles, permettant de créer une surface d'échange particulièrement importante. La surface capillaire est similaire à la surface alvéolaire. Ces capillaires contiennent environ 200 mL de sang, ce qui impose que la couche de sang en contact avec l'alvéole soit très mince, et les capillaires de faible diamètre. Puis les petites veines pulmonaires qui cheminent entre les lobules s'anastomosent pour former les quatre veines pulmonaires qui viendront se drainer dans l'oreillette gauche.

Hémodynamique pulmonaire [2]

La circulation pulmonaire est l'un des déterminants des échanges gazeux. C'est un système vasculaire à haut débit (il reçoit l'intégralité du débit cardiaque) et à basse pression. En effet, les pressions qui y règnent sont six fois moindres que celles régnant dans la circulation systémique. Ainsi, la post-charge du ventricule droit est faible. Cette circulation pulmonaire se différencie par ailleurs de la circulation systémique par sa capacité à réduire la perfusion des territoires non ventilés, dont la pression alvéolaire en oxygène (P_AO_2) est abaissée, au moyen d'un mécanisme appelé vasoconstriction pulmonaire hypoxique.

La vascularisation pulmonaire peut être artificiellement divisée en macrocirculation artérielle et veineuse et microcirculation capillaire. La macrocirculation subit des ramifications qui suivent celles des bronches, avec lesquelles les vaisseaux sont en relation dans l'interstitium. Les parois vasculaires artérielles sont moins épaisses et moins riches en cellules musculaires lisses que les artères systémiques, en raison des moindres pressions intravasculaires. Trois mécanismes permettent de réduire les pressions vasculaires pulmonaires. Le premier est anatomique, et repose sur les nombreuses ramifications artérielles pulmonaires, faisant passer

la surface de section à la sortie de l'artère pulmonaire de 7 cm^2 à 400 cm^2 au niveau des ramifications terminales. L'augmentation de la surface de section réduit les résistances, et donc les pressions. Le second mécanisme est la distension, reposant sur l'élasticité des parois vasculaires pulmonaires. Cette importante élasticité permet à la fois la distension des vaisseaux face à une augmentation de débit (dans le but de limiter l'augmentation de pression délétère pour le cœur droit), et d'autre part la transformation d'une fraction du débit pulsatile en un débit continu dans le capillaire (phénomène de *windkessel*) [3]. Le dernier mécanisme est le recrutement qui consiste en l'ouverture des capillaires collabés (l'augmentation du volume du contenant permet d'y diminuer la pression). Dans les pathologies pulmonaires, cette capacité des capillaires à se distendre est altérée, engendrant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) à l'effort (lors de l'augmentation du débit cardiaque) puis au repos à mesure que progresse la pathologie sous-jacente. La macrocirculation pulmonaire est soumise aux forces qui s'exercent sur le parenchyme, ainsi la traction exercée par les forces expansives sur les vaisseaux à l'inspiration contribue à augmenter leur diamètre et donc à diminuer les résistances.

La microcirculation capillaire se situe au niveau des alvéoles. Elle assure les échanges gazeux, mais aussi ceux de différents fluides. Elle est soumise aux variations de pression alvéolaire. Toute augmentation de la pression intrathoracique aura pour effet d'augmenter les résistances capillaires. Comme la macrocirculation, la microcirculation peut être le siège d'une distension en cas d'augmentation locale ou globale du débit de perfusion.

Mécanique ventilatoire [2]

Nous avons vu que la ventilation définissait la mobilisation d'un volume d'air depuis le milieu extérieur vers les alvéoles, dont l'objectif premier est l'élimination du CO_2. La mécanique ventilatoire s'intéresse aux contraintes appliquées au poumon en termes de compliance (relation pression-volume) et en termes de résistance des voies aériennes (relation pression-débit).

Volumes pulmonaires et concept de ventilation

Définition des principaux volumes pulmonaires

Il existe une grande variabilité interindividuelle des volumes pulmonaires en fonction de la taille, de l'âge et du sexe (à l'exclusion du poids). Ces volumes pulmonaires peuvent être divisés en deux groupes : les volumes dynamiques (mobilisés pendant la ventilation et mesurés par spirométrie) et les volumes statiques (représentant des volumes seuils et mesurés par pléthysmographie ou par des méthodes de dilution à l'hélium ou à l'azote). Ils sont regroupés dans la Figure 2-2.

On définit les volumes pulmonaires dynamiques suivants :

– le *volume courant* (V_T) : volume d'air mobilisé lors de chaque inspiration ou expiration au cours de la respiration de repos ;

– le *volume de réserve inspiratoire* (VRI) : volume supplémentaire, au-dessus du V_T, mobilisable pour une inspiration forcée ;

– la *capacité inspiratoire* (CI) : volume total utilisable à l'inspiration tel que CI = V_T + VRI ;

– le *volume de réserve expiratoire* (VRE) : volume supplémentaire, en dessous du V_T, mobilisable par une expiration forcée ;

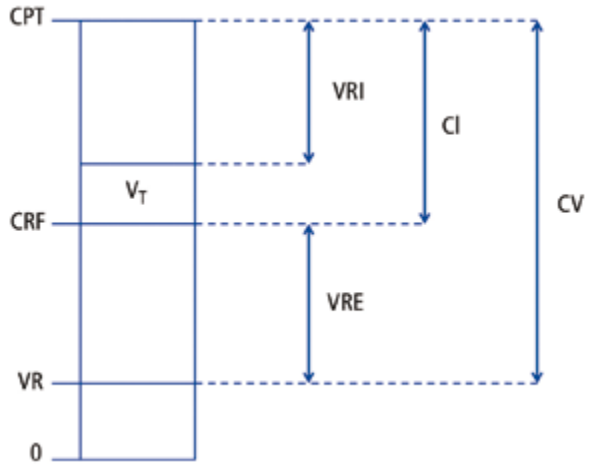


Figure 2-2 Représentation des principaux volumes pulmonaires. CPT : capacité pulmonaire totale ; CRF : capacité résiduelle fonctionnelle ; V_T : volume courant ; VR : volume résiduel ; VRI : volume de réserve inspiratoire ; VRE : volume de réserve expiratoire ; CI : capacité inspiratoire ; CV : capacité vitale.

– la *capacité vitale* (CV) : volume total mobilisable à l'inspiration et à l'expiration tel que CV = CI + VRE = VRI + V_T + VRE.

Les volumes pulmonaires statiques sont définis comme suit :

– le *volume résiduel* (VR) : volume non mobilisable restant dans le poumon en fin d'expiration forcée ;

– la *capacité pulmonaire totale* (CPT) : volume total contenu dans le poumon après une inspiration forcée tel que CPT = VR + CV ;

– la *capacité résiduelle fonctionnelle* (CRF) : volume d'air restant dans le poumon après une expiration calme, aussi défini comme le volume à l'état de base du poumon (au repos).

Ventilation totale, ventilation alvéolaire et espace mort

La ventilation totale correspond au volume d'air mobilisé par unité de temps. Ainsi la ventilation totale ($\dot{V}_E$) est reliée à la fréquence respiratoire (FR) et au volume courant (V_T) telle que :

Ventilation totale $\quad \dot{V}_E = V_T \cdot FR$

Cependant, on a vu précédemment que les voies aériennes de conduction ne participaient pas aux échanges gazeux, générant un espace mort dont le volume (V_D) est d'approximativement 150 mL. Le volume d'air participant réellement aux échanges gazeux correspond donc au volume alvéolaire (V_A) tel que V_A = V_T – V_D. On peut donc définir la ventilation alvéolaire ($\dot{V}_A$) :

Ventilation alvéolaire $\quad \dot{V}_A = (V_T - V_D) \cdot FR$

L'espace mort obéit à une double définition : on parle d'espace mort anatomique ou d'espace mort physiologique, tous deux pratiquement identiques. L'espace mort anatomique se définit morphologiquement et correspond au volume des voies aériennes

de conduction. L'espace mort physiologique se définit fonctionnellement et correspond au volume d'air ne participant pas aux échanges gazeux.

Relation pression/volume et compliance thoracopulmonaire

Les variations de pression dans l'alvéole entre l'inspiration (pression négative) et l'expiration (pression positive) sont étroitement liées aux variations de volumes pulmonaires. Cette relation entre variation de pression (ΔP) et variation de volume (ΔV) définit la compliance pulmonaire (C), liée aux propriétés élastiques du poumon, telle que $C = \Delta V/\Delta P$. À cette compliance pulmonaire s'ajoute la compliance thoracique, liée aux propriétés élastiques de la paroi thoracique, définissant ainsi la compliance thoracopulmonaire.

Propriétés élastiques de la paroi thoracique et compliance thoracique

La paroi thoracique est constituée de structures anatomiques musculaires et osseuses (les côtes, le sternum et les vertèbres thoraciques) aux propriétés distinctes.

Les structures musculaires peuvent être divisées en muscles inspiratoires et expiratoires. Les muscles inspiratoires regroupent le diaphragme, les muscles intercostaux externes et les muscles inspiratoires accessoires. Le diaphragme, innervé par le nerf phrénique, constitue le muscle inspiratoire principal. Sa contraction augmente le volume thoracique en augmentant la dimension céphalocaudale de la cage thoracique (refoulement vers le bas du contenu abdominal). Les muscles intercostaux externes, innervés par les nerfs intercostaux, en se contractant, vont augmenter les diamètres transverse et antéropostérieur du thorax par déplacement des côtes en haut, en avant et latéralement. Les muscles inspiratoires accessoires, regroupant les sternocléidomastoïdiens et les scalènes, stabilisant la cage thoracique, ne sont mobilisés qu'à l'effort ou en cas de détresse respiratoire. Les muscles expiratoires regroupent les muscles abdominaux et les intercostaux internes.

Ces structures musculaires sont indissociables des structures osseuses qui confèrent à la cage thoracique sa rigidité. Ces structures osseuses, qui sont déformées lors de l'inspiration sous l'effet des contractions des muscles inspiratoires, possèdent des propriétés élastiques assurant leur retour à la position d'équilibre (CRF) de manière passive. Ainsi, elles contribuent à l'expiration, expliquant que ce phénomène soit passif lors de la ventilation de repos. La composante pariétale de la courbe pression/volume apparaît sur la Figure 2-3.

Propriétés élastiques du parenchyme pulmonaire et compliance pulmonaire

Les propriétés élastiques du parenchyme pulmonaire diffèrent de celles de la paroi thoracique. L'élasticité du parenchyme pulmonaire est liée à la présence de fibres élastiques dans l'interstitium et à la présence de surfactant à la surface des alvéoles. Cette élasticité permet au poumon d'être extrêmement distensible avec une compliance d'environ 200 mL/cmH_2O (l'insufflation d'un volume de 200 mL génère une pression de 1 cmH_2O et vice versa).

Le tissu conjonctif contenu dans l'interstitium est composé principalement de collagène et de fibres d'élastine. Cette organisation tissulaire applique au parenchyme pulmonaire, distendu au

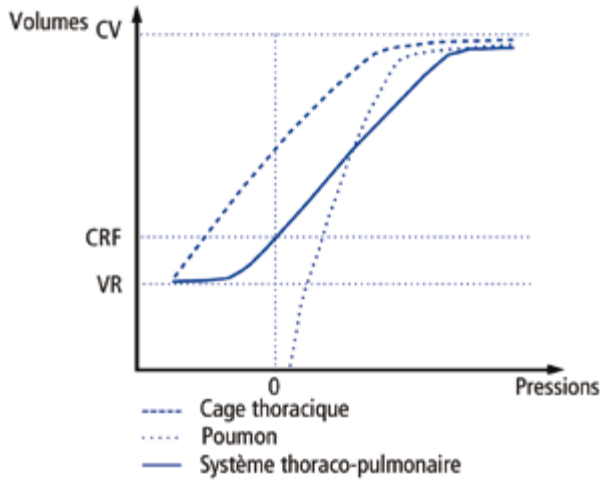


Figure 2-3 Courbes pression/volume pour la cage thoracique, le poumon et le système thoracopulmonaire (d'après [19]).
CV : capacité vitale ; CRF : capacité résiduelle fonctionnelle ; VR : volume résiduel.

cours de l'inspiration, une force de rétraction élastique qui ramène le poumon à son volume de repos (la CRF). C'est en partie cette force de rétraction qui fait de l'expiration un mécanisme passif au repos (en plus des forces de rappel élastique des structures musculaires et osseuses de la cage thoracique susmentionnées). Par ailleurs, l'interdépendance alvéolaire permet d'assurer la stabilité du parenchyme pulmonaire. Chaque alvéole étant entouré d'autres alvéoles, toute tendance d'un alvéole ou d'un groupe d'alvéoles à diminuer ou augmenter son volume sera contrariée par une force générée par les alvéoles adjacents.

Aux forces élastiques assurant la rétraction du parenchyme pulmonaire, s'ajoute la tension superficielle au niveau de l'alvéole. Elle définit la force qui tend à réduire au maximum la taille de l'alvéole pour un volume d'air donné. La tension superficielle constitue donc une des principales forces de rappel élastique du parenchyme pulmonaire. Elle va engendrer une pression intérieure (dite transmurale) dans l'alvéole, nécessaire à la maintenir ouverte. Cette pression est définie par la loi de Laplace

Loi de Laplace

$$P = \frac{2 \cdot T \cdot h}{r}$$

où P est la pression transmurale dans l'alvéole (en dynes/cm^2), T la tension superficielle au niveau de la face interne de l'alvéole (en dynes/cm^2), h l'épaisseur de la paroi alvéolaire et r le rayon de l'alvéole. Ainsi, la tension superficielle, en diminuant le diamètre de l'alvéole, augmente la pression transmurale nécessaire à le maintenir ouvert. Si la pression qui règne dans l'alvéole n'atteint pas cette pression transmurale, alors l'alvéole se collabe. Le surfactant, qui tapisse la paroi interne de l'alvéole, abaisse la tension superficielle. Ainsi, la diminution de la tension superficielle réduit la pression transmurale nécessaire au maintien de l'alvéole ouvert. Ce faisant, le surfactant lutte contre le collapsus alvéolaire, augmente la compliance pulmonaire et réduit le travail nécessaire à l'expansion pulmonaire. La composante parenchymateuse de la courbe pression/volume apparaît sur la Figure 2-3.

Relation paroi thoracique/poumon et compliance thoracopulmonaire

La cage thoracique est soumise à des forces expansives tandis que le parenchyme pulmonaire est soumis à des forces rétractiles. Ainsi, un poumon explanté, qui n'est plus soumis aux forces expansives de la paroi thoracique, se rétracte et se collabe. À l'inverse, en l'absence de parenchyme pulmonaire, la cage thoracique n'est plus soumise aux forces rétractiles du parenchyme pulmonaire et augmente de volume. Ces deux structures ont donc des points d'équilibre différents. Or, le parenchyme pulmonaire est rendu solidaire de la cage thoracique par la dépression pleurale. Ainsi, les propriétés élastiques du parenchyme pulmonaire et de la paroi thoracique s'additionnent, et définissent un point d'équilibre différent des points d'équilibre de ces deux structures prises séparément. Ce point d'équilibre est un volume d'équilibre, la CRF, auquel la force de rétraction du parenchyme pulmonaire est contrebalancée par la force d'expansion de la paroi thoracique. Ainsi, lors d'un pneumothorax, la présence d'air entre le feuillet pariétal et le feuillet viscéral de la plèvre fait disparaître la dépression intrapleurale désolidarisant la paroi thoracique et le parenchyme pulmonaire. Ce dernier ne sera soumis qu'à ses propres forces de rétraction élastique et va se collaber. La courbe pression/volume du système thoracopulmonaire (cage thoracique et parenchyme pulmonaire) est représentée dans la Figure 2-3.

Relation pression/débit et résistance des voies aériennes

Notions de débit et de flux

La mobilisation d'un volume d'air au cours d'une révolution ventilatoire, donc d'un temps, introduit la notion de débit. À faible débit, l'écoulement est dit laminaire car parallèle aux parois bronchiques. L'augmentation du débit s'accompagne de turbulences, et le flux devient turbulent. Outre le débit, la notion de rayon de la bronche entre dans la condensation du flux. Cette dernière dépend du nombre de Reynolds (Re), défini par l'équation

Nombre de Reynolds $$Re = \frac{2 \cdot r \cdot v \cdot d}{n}$$

où r est le rayon du tube, v la vitesse moyenne du flux, d la densité du gaz et n sa viscosité. Lorsque le nombre de Reynolds est supérieur à 2000, le flux de gaz dans le tube sera probablement turbulent plutôt que laminaire. Ainsi, plus le rayon est élevé, plus le nombre de Reynolds est grand et plus le flux sera turbulent.

Ainsi, dans les bronches de gros calibre, siège d'un débit important, le flux sera turbulent. Il devient transitionnel (turbulent et laminaire) au niveau des bifurcations des bronches pour finir en flux laminaire dans les bronches de très petit calibre.

Pressions et débits lors du cycle ventilatoire

Un moyen de générer un début d'air à travers un tube consiste à appliquer une différence de pression entre l'entrée et la sortie de ce tube, cette différence de pression étant qualifiée de pression motrice. Dans le cas de la ventilation, les pressions en jeu sont la pression atmosphérique (P_{atm}) en amont, la pression alvéolaire (PA) en aval. On définit ainsi la pression transthoracopulmonaire (PTTP) comme la différence entre la pression atmosphérique et la pression alvéolaire, telle que $PTTP = P_{atm} - PA$.

À la CRF, la pression alvéolaire est égale à la pression atmosphérique, donc la pression transthoracopulmonaire est nulle et aucun débit n'est généré dans les voies aériennes.

À l'inspiration, la contraction des muscles inspiratoires abaisse la pression pleurale (P_{pl}). Or la pression alvéolaire est égale à la pression pleurale plus la pression de recul élastique (aussi appelée pression transpulmonaire, PTP) telle que $PA = P_{pl} + PTP$. À volume pulmonaire constant (en tout début d'inspiration), les forces de rétraction et la pression transpulmonaire sont constantes. La diminution de la pression pleurale entraîne celle de la pression alvéolaire. Ainsi, la pression transthoracopulmonaire, définie précédemment ($PTTP = P_{atm} - PA$), devient positive, générant un débit inspiratoire qui va du milieu extérieur à l'alvéole.

En fin d'inspiration, le volume pulmonaire a augmenté, tout comme les forces de rétraction (*voir* paragraphe : « Propriétés élastiques du parenchyme pulmonaire et compliance pulmonaire »), et donc la pression transpulmonaire. Cette pression transpulmonaire télé-inspiratoire s'oppose à la pression pleurale télé-inspiratoire. Il en résulte que la pression alvéolaire télé-inspiratoire et la pression transthoracopulmonaire télé-inspiratoire s'annulent, annulant le débit inspiratoire.

À l'expiration, l'arrêt de la contraction des muscles inspiratoires augmente la valeur de la pression pleurale. Il en résulte que la pression alvéolaire augmente ($PA = P_{pl} + PTP$) et devient supérieure à la pression atmosphérique. La pression transthoracopulmonaire ($PTTP = P_{atm} - PA$) se négative, générant un débit expiratoire qui va de l'alvéole au milieu extérieur, jusqu'à ce que le volume pulmonaire atteigne la CRF.

Résistance des voies aériennes

Le débit ainsi généré se heurte à des résistances lors de son passage dans les voies aériennes. Ces résistances (R) sont définies par la loi de Poiseuille, laquelle stipule qu'elles dépendent du rayon de la bronche (r), de la longueur (l) et de la viscosité du gaz (n) de telle sorte que :

Loi de Poiseuille $$R = \frac{8 \cdot n \cdot l}{\pi \cdot r^4}$$

La longueur et la viscosité du gaz varient peu en conditions physiologiques normales (cependant, l'hélium a été proposé dans le traitement de la crise d'asthme aigu grave, qui se caractérise par une réduction importante du calibre des bronches, donc une augmentation des résistances des voies aériennes ; en effet, la moindre viscosité de l'hélium par rapport à l'oxygène contribue à diminuer les résistances à son écoulement dans les bronches). Toutefois, le rayon des voies aériennes peut varier.

Selon la loi de Poiseuille, les divisions successives de l'arbre bronchique, caractérisées par une diminution du diamètre des bronches de chaque nouvelle génération, devraient donc entraîner une augmentation des résistances. Cependant, le débit ventilatoire total se répartit dans l'ensemble des générations bronchiques successives. Il convient donc de considérer la surface de section totale de l'ensemble des voies aériennes de même génération pour en évaluer la résistance. Or cette surface de section totale augmente lors des divisions successives ; il existe donc une moindre résistance d'aval dans les voies aériennes. Le flux respiratoire est ainsi maintenu jusque dans l'alvéole mais il décroît proportionnellement à chaque division de l'arbre bronchique pour devenir quasi nul dans l'alvéole où la diffusion est le seul et unique mécanisme permettant les échanges gazeux.

Par ailleurs, à l'inspiration, lorsque le volume pulmonaire augmente, les forces de traction exercées sur le parenchyme s'exercent aussi sur les bronches, dont le calibre augmente, et les résistances diminuent. Le phénomène inverse survient à l'expiration, et c'est à ce temps ventilatoire que se démasquent les obstructions pathologiques. En effet, certaines pathologies se caractérisent par une réduction de diamètre de la lumière bronchique. Les principales causes sont l'insuffisance cardiaque (qui entraîne un œdème de la muqueuse avant d'atteindre l'alvéole), et la crise d'asthme, qui associe une bronchoconstriction à une inflammation de la muqueuse. La diminution du calibre de la lumière bronchique va entraîner une turbulence du flux respiratoire à l'origine des sibilants. Ainsi, ces derniers sont pathognomoniques d'une augmentation des résistances bronchiques mais en aucun cas du mécanisme qui en est à l'origine (asthme, insuffisance cardiaque...).

Échanges gazeux

L'air ainsi mobilisé par la mécanique ventilatoire est parvenu aux alvéoles où il diffusera pour réaliser les échanges gazeux entre le sang et l'alvéole.

Diffusion alvéolocapillaire [4, 5]

Les échanges gazeux au niveau de l'alvéole se font par diffusion à travers la barrière alvéolocapillaire. La diffusion se fait selon la loi de Fick qui stipule que la quantité d'un gaz qui traverse l'alvéole pour passer dans la circulation pulmonaire ($\dot{V}_{gaz}$) est proportionnelle à la surface d'échange air-sang (S), à la différence de pression partielle du gaz entre l'alvéole et le sang, moteur des phénomènes de diffusion ($P_1 - P_2$), à une constante de diffusion propre à chaque gaz (D) et inversement proportionnelle à l'épaisseur de la barrière alvéolocapillaire selon la formule :

Loi de diffusion de Fick

$$\dot{V}_{gaz} = \frac{S}{E} \cdot D \cdot (P_1 - P_2)$$

Ainsi, l'architecture du poumon contribue entièrement à sa fonction : les divisions successives de l'arbre bronchique permettent d'aboutir à un très grand nombre d'alvéoles (environ 300 millions) représentant une surface d'échange considérable allant de 50 à 100 m^2. L'épaisseur de la barrière alvéolocapillaire est quant à elle tellement faible que, dans la portion la plus fine de cette barrière, les membranes basales des pneumocytes et des cellules endothéliales sont fusionnées.

Par ailleurs, l'air atmosphérique, à une pression de 760 mmHg, contient 20,93 % d'oxygène. Quand l'air atmosphérique pénètre dans les voies aériennes supérieures, il est réchauffé à 37 °C (la température corporelle) et de la vapeur d'eau se forme, dont la pression partielle est de 47 mmHg. Ainsi, la pression partielle d'oxygène dans l'air inspiré (PIO_2) est de (20,93 / 100) · (760 – 47) soit environ 150 mmHg. Lorsque l'air inspiré arrive dans l'alvéole, la pression partielle d'oxygène dans l'alvéole (PAO_2) est d'environ 100 mmHg. Elle est déterminée par l'équilibre entre la vitesse de prélèvement de l'O_2 par le sang et la vitesse de réapprovisionnement de l'O_2 par la ventilation alvéolaire et est donc inférieure à la PIO_2 de l'air inspiré. Le sang veineux central désoxygéné arrive au capillaire pulmonaire avec une $PvcO_2$ de 40 mmHg. C'est donc un gradient de pression de 60 mmHg entre le gaz alvéolaire et le sang qui va assurer la diffusion alvéolocapillaire de l'oxygène. Le phénomène est identique pour le dioxyde de carbone mais dans le sens inverse, depuis le sang vers l'alvéole.

L'oxygène suit ce gradient de pression partielle en oxygène, permettant à la PaO_2 dans l'hématie de s'élever rapidement. En condition de repos, la PaO_2 dans l'hématie atteint la PAO_2 alvéolaire au tiers du temps passé au contact de l'alvéole. La diffusion de l'oxygène est donc, en conditions normales, un phénomène limité par la perfusion et dépend du temps passé par l'hématie dans le capillaire pulmonaire. Au cours d'un exercice par exemple, le débit cardiaque augmente, le temps passé par l'hématie dans le capillaire pulmonaire diminue et le temps d'oxygénation de cette hématie chute.

Transport des gaz dans le sang

Transport de l'oxygène

L'oxygène est transporté dans le sang sous deux formes : la forme libre, dissoute, et la forme liée à l'hémoglobine (Hb) [6]. Le contenu total en oxygène du sang (CaO_2) est défini par la relation :

Contenu total en O_2

$$CaO_2 = (1{,}39 \cdot Hb \cdot \frac{SaO_2}{100}) + (0{,}003 \cdot PaO_2)$$

On peut y différencier la proportion d'oxygène transportée par l'hémoglobine [1,39 · Hb · (SaO_2 / 100)] de la proportion d'oxygène dissoute dans le sang [0,003 · PaO_2]. Cette dernière, très faible, obéit à la loi de Henry qui stipule que cette quantité d'oxygène est proportionnelle à la pression partielle d'O_2. Elle est le plus souvent négligée, au profit de la fraction transportée par l'hémoglobine.

L'hémoglobine est une protéine tétramérique, la globine, dont les 4 chaînes polypeptidiques (2 chaînes α et 2 chaînes β) contiennent chacune un hème, un composé porphyrine-fer, qui permet de fixer une molécule d'oxygène. Chaque molécule de globine peut donc fixer 4 molécules d'oxygène. L'oxygène se combine ainsi de manière réversible à l'hémoglobine pour former l'oxyhémoglobine (HbO_2) selon la formule : $O_2 + Hb \leftrightarrow HbO_2$.

La proportion d'oxyhémoglobine rapportée à la quantité totale d'hémoglobine peut être calculée et définit la saturation artérielle de l'hémoglobine en oxygène (SaO_2). Elle est exprimée en pourcentage, telle que SaO_2 = (HbO_2 / Hb totale) · 100. La relation entre PaO_2 et SaO_2 (appelée courbe de dissociation de l'hémoglobine ou encore courbe de Barcroft [7]) n'est pas linéaire, mais de forme sigmoïde. Elle reflète l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (Figure 2-4), expliquée entre autres par la structure de l'hémoglobine. En effet, la fixation d'une molécule d'oxygène sur la globine entraîne une modification conformationnelle de sa structure, facilitant la fixation des autres molécules d'oxygène.

Dans la partie supérieure, en plateau, de la courbe de dissociation, une différence importante de PaO_2 entraîne une faible variation de la SaO_2. Ainsi, pour une PaO_2 à 120 mmHg, la SaO_2 est de 100 %, mais si la PaO_2 baisse à 60 mmHg, la SaO_2 passe à 90 %. Ce phénomène garantit que le prélèvement d'oxygène ne sera pas affecté en cas de diminution de la PAO_2.

Dans la partie inférieure, descendante, de la courbe de dissociation, une faible différence de PaO_2 entraîne une grande variation de

la SaO_2. Ce phénomène est particulièrement intéressant au niveau tissulaire. En effet, les tissus périphériques peuvent extraire une grande quantité d'oxygène pour une faible variation de la PaO_2.

De nombreux facteurs affectent l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène [8]. Celle-ci diminue, entraînant un déplacement vers la droite de la courbe de dissociation, au cours des situations marquées par une hyperthermie, une hypercapnie, une acidose (appelé « effet Bohr ») ou une augmentation de la concentration intra-érythrocytaire de 2,3-diphosphoglycérate. La diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène favorise l'extraction tissulaire d'oxygène, s'adaptant ainsi au niveau de métabolisme des cellules.

Transport du dioxyde de carbone

Le dioxyde de carbone est produit au niveau des tissus périphériques par le métabolisme cellulaire, et doit être transporté jusqu'à l'échangeur pulmonaire pour y être éliminé de l'organisme. Son transport peut se faire sous trois formes : dissout, à l'état de bicarbonates ou sous la forme de composés carbaminés, représentant respectivement 10 %, 60 % et 30 % du CO_2 total.

La forme dissoute du CO_2 obéit à la loi de Henry. Le CO_2 étant plus soluble que l'O_2, la proportion de CO_2 dissout est beaucoup plus importante que pour l'O_2.

Les bicarbonates sont formés dans le sang après deux réactions consécutives, dont la première, qui se réalise dans le globule rouge, est catalysée par l'anhydrase carbonique (AC) selon la formule : $CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$ {1}. À l'issue de la réaction {1}, les ions HCO_3^- diffusent facilement à travers la paroi du globule rouge. À l'inverse, les ions H^+ ne diffusent pas aisément et pour maintenir l'électroneutralité, un ion Cl^- pénètre à l'intérieur du globule rouge. Une partie des ions H^+ libérés par la réaction {1} va se fixer à l'hémoglobine selon la réaction suivante : $H^+ + HbO_2 \leftrightarrow H^+ \cdot Hb + O_2$ {2}. Ainsi, lorsque l'hémoglobine est réduite, elle capte un proton et devient plus aide, augmentant la captation du CO_2 en provenance des tissus. À l'inverse, en présence d'oxygène, c'est-à-dire au niveau du poumon, le relargage du CO_2 est facilité. Ce phénomène, appelé effet Haldane, est essentiel au vivant en permettant une meilleure captation du CO_2 tissulaire et une meilleure élimination au niveau pulmonaire.

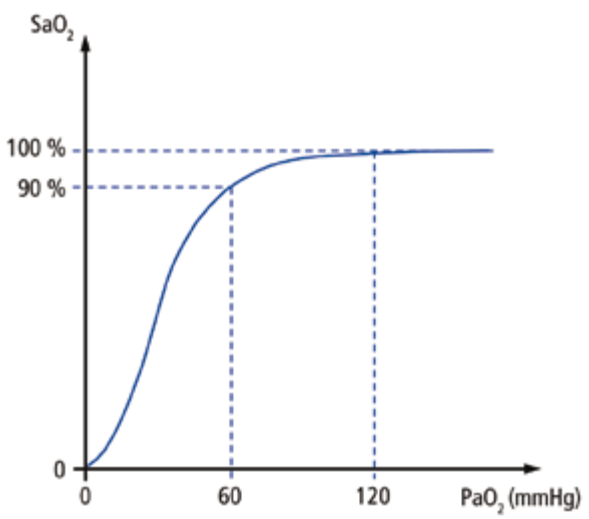


Figure 2-4 Courbe de dissociation de l'hémoglobine (d'après [7]).

Les composés carbaminés sont formés par la combinaison du CO_2 avec les groupes amines terminaux des protéines sanguines, notamment la globine, qui se transforme en carbaminohémoglobine.

Rapports ventilation-perfusion [9]

Nous avons étudié jusqu'à maintenant la mécanique ventilatoire et les échanges gazeux tels qu'ils se dérouleraient dans un poumon idéal et homogène. Cependant, les échanges gazeux se font de manière inhomogène dans le poumon réel in vivo, et dépendent d'inégalités de perfusion et de ventilation.

Inégalités régionales de ventilation

Les inégalités régionales de ventilation à l'intérieur du poumon sont dues à deux principaux phénomènes : une inégalité de répartition de la ventilation entre l'apex et la base du poumon et au collapsus de certains alvéoles mal ventilés.

Inégalités entre apex et bases pulmonaires

Le poids que le poumon exerce sur les bases et le diaphragme crée une pression positive sur la plèvre qui devient moins négative aux bases qu'à l'apex, créant une inégalité de répartition de la pression intrapleurale. La présence de ce gradient apico-basal de la pression intrapleurale a pour conséquence une compression de la base au repos, un volume de repos des alvéoles à la base plus faible que celles des apex et donc une moindre aération des bases. La relation entre le volume pulmonaire et la pression extérieure au poumon (P_{pl}) est curviligne (Figure 2-5) : une variation de P_{pl} liée à l'inspiration autour de -5 cmH_2O entraîne une variation de volume pulmonaire plus importante que lorsque la même variation de P_{pl} survient autour de -20 cmH_2O. Appliquée au gradient apico-basal, cette relation démontre que les alvéoles des bases sont plus faciles à ouvrir que celles des apex.

Fermeture des voies aériennes

Les inégalités régionales ne sont pas uniquement dues à des phénomènes liés à la gravité. Lors d'une expiration forcée, à très bas volume pulmonaire, la pression pleurale augmente et peut excéder la pression régnant dans certaines voies aériennes inférieures. Si ces dernières sont démunies de cartilage (bronchioles), une telle inversion du gradient transmural provoquera immanquablement leur fermeture. Ce phénomène survient en premier lieu dans les zones déclives, car la pression pleurale y est supérieure. La capacité de fermeture définit le volume pulmonaire auquel survient la première fermeture des bronchioles. Celui-ci, proche du volume résiduel chez le sujet jeune en bonne santé, augmente avec l'âge du patient, pour atteindre la CRF en position debout à 65 ans. Le volume d'air ainsi piégé ne participe pas aux échanges gazeux, et ce phénomène est responsable d'une diminution du rapport ventilation/perfusion.

Inégalités régionales de perfusion

La circulation sanguine subit, elle aussi, les contraintes de la gravité. Ainsi, la pression hydrostatique augmente selon un gradient apicobasal chez l'homme debout (le gradient devient antéropostérieur en cas de décubitus dorsal).

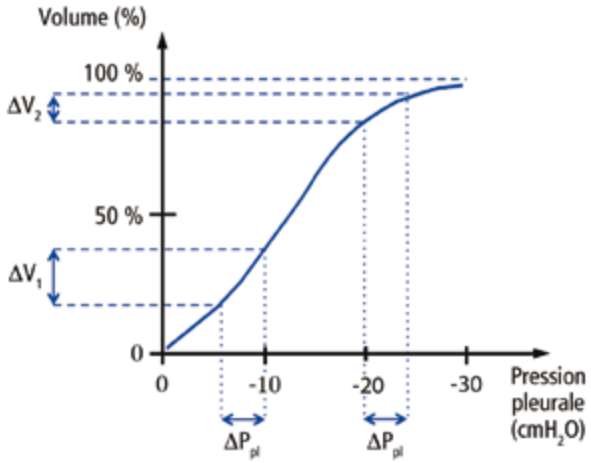


Figure 2-5 Courbe pression intrapleurale-volume pulmonaire. Une même variation de la pression pleurale ΔP_{pl} entraîne une variation de volume (ΔV) plus importante pour une P_{pl} aux alentours de -5 cmH_2O (ΔV_1) qu'aux alentours de -20 cmH_2O (ΔV_2) (d'après [2]).

Cette inhomogénéité de répartition du flux sanguin pulmonaire permet de distinguer trois zones particulières en fonction des pressions alvéolaire (PA), artérielle (Pa) et veineuse (Pv), appelées « zones de West » [5] :

- **Zone 1** située aux apex où PA > Pa > Pv : la pression alvéolaire étant plus importante que les pressions artérielle et veineuse, le capillaire est collabé et la circulation sanguine y est compromise. En pratique, en conditions normales, la pression capillaire pulmonaire est suffisante et la zone 1 n'existe pas. Elle peut cependant apparaître en cas de collapsus vasculaire (la pression de perfusion pulmonaire étant abaissée) ou sous ventilation mécanique (la pression dans l'alvéole est très augmentée en cas de surdistension par un régime de pressions positives).
- **Zone 2** située entre les apex et les bases où Pa > PA > Pv : avec la pression hydrostatique, la pression artérielle est devenue plus importante que la pression alvéolaire. L'alvéole exerce une résistance à l'écoulement sanguin, phénomène appelé la résistance de Starling : lorsque la pression dans le capillaire chute pour devenir inférieure à la pression alvéolaire, alors le capillaire se collabe, régulant le débit sanguin. Ainsi, le flux sanguin dans les capillaires de la zone 2 ne dépend que de la différence de pression artério-alvéolaire.
- **Zone 3** située aux bases où Pa > Pv > PA : l'alvéole n'exerce plus de résistance à l'écoulement du flux sanguin qui ne dépend dans ce cas que de la différence de pression artérioveineuse. Le capillaire peut être distendu dans l'alvéole puisque la pression alvéolaire y est inférieure à la pression veineuse.

Les bases pulmonaires sont ainsi mieux perfusées que les apex pulmonaires, grâce à l'existence d'un gradient apicobasal de la pression hydrostatique régnant dans les capillaires pulmonaires.

Rapports ventilation-perfusion [10]

Définition

Le poumon n'agit pas comme une seule unité permettant les échanges gazeux. En effet, les millions d'alvéoles constituant le poumon agissent comme des unités d'échange se comportant de manières différentes. Les inhomogénéités de répartition de la ventilation et de la perfusion rendent compte de ces différences et peuvent être évaluées par les rapports ventilation-perfusion (VA/Q). Ces derniers peuvent varier, selon des modifications physiologiques et pathologiques, entre 0 (alvéoles perfusés mais non ventilés : situation appelée shunt vrai) et l'infini (alvéoles ventilés mais non perfusés : situation appelée espace mort vrai). Le rapport ventilation-perfusion est le déterminant de la composition du sang artériel en O_2 et en CO_2 d'une unité fonctionnelle pulmonaire.

Effet sur les échanges gazeux

Le contenu artériel en gaz (O_2 ou CO_2) dépend de la ventilation (et de la composition du mélange inspiré) et du débit cardiaque. Toute variation d'un ou plusieurs de ces paramètres modifie donc les contenus artériels en O_2 et en CO_2.

L'augmentation de la ventilation à débit cardiaque et composition du mélange inspiré constants modifie le contenu artériel en gaz pour le rapprocher de la composition du mélange inspiré : la PaO_2 va tendre jusqu'à la valeur maximale possible de la PAO_2 pour le mélange donné (150 mmHg en air ambiant), et la $PaCO_2$ va tendre vers zéro. En pratique, ces extrêmes ne sont jamais rencontrés en situation physiologique.

La diminution de la ventilation et l'augmentation du débit cardiaque à composition du mélange inspiré constants modifient également le contenu artériel en gaz pour se rapprocher du contenu en gaz du sang veineux mêlé.

Notons que la composition du gaz alvéolaire est déterminée par l'équation des gaz alvéolaires : $PAO_2 = PIO_2 - (PACO_2 / R) + F$ où PAO_2 est la pression partielle alvéolaire en O_2, PIO_2 la pression partielle en O_2 du gaz inspiré, $PACO_2$ la pression partielle alvéolaire en CO_2, R le quotient respiratoire (rapport de la production de CO_2 sur la consommation d'O_2, déterminant la composition du sang veineux mêlé, le plus souvent aux alentours de 0,8) et F un facteur de correction négligeable. Ainsi, pour une composition de gaz inspiré et de sang veineux mêlé donnée, les valeurs de la PAO_2 et de la $PACO_2$ évoluent de manière synchrone de sorte qu'il n'existe qu'un seul couple PAO_2/$PACO_2$ possible, défini par la Figure 2-6.

Comme le montre la Figure 2-6, les variations des rapports ventilation/perfusion vont modifier la PaO_2 et la $PaCO_2$ puisque ces dernières tendent à se rapprocher des valeurs de PAO_2 et de $PACO_2$.

L'une des sources physiologiques de variation des rapports ventilation/perfusion est la gravité. En effet, on a vu précédemment qu'il existait un gradient apicobasal gravitationnel pour la ventilation et la perfusion. Cependant, les variations de ventilation sont moins marquées que les variations de la perfusion. Donc les rapports ventilation/perfusion sont élevés au niveau des apex (où la perfusion est faible) et faibles au niveau des bases (où la perfusion est élevée). Comme vu précédemment, un rapport ventilation/perfusion faible a pour conséquence une PaO_2 basse et une $PaCO_2$ élevée, tandis qu'un rapport ventilation/perfusion élevé a pour conséquence une PaO_2 élevée et une $PaCO_2$ basse. Ainsi, le sang venant des bases sera plus désoxygéné que le sang provenant des apex, induisant un shunt (apport de sang désoxygéné dans le sang oxygéné) ayant pour conséquence la présence d'un gradient alvéolocapillaire de l'ordre de 4 mmHg, en situation physiologique normale, expliquant pourquoi la PaO_2 est inférieure à la PAO_2.

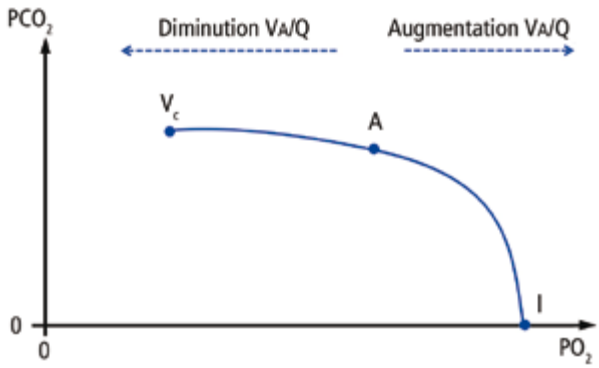


Figure 2-6 Diagramme PO_2-PCO_2 (en mmHg). Le point V_c représente la composition du sang veineux central (ou sang veineux mêlé), le point A celle du gaz alvéolaire lorsque $V_A/Q = 1$ et I celle du gaz inspiré. Pour V_c et I déterminés, le couple $PaO_2/PaCO_2$ varie sur la ligne représentée en fonction des variations des rapports ventilation/perfusion (d'après [9]).

Anomalies des rapports ventilation/perfusion en situation pathologique

L'inhomogénéité des rapports ventilation/perfusion peut être accentuée par un certain nombre de pathologies pulmonaires. On distingue ainsi deux situations :

– le *shunt* : les alvéoles sont perfusés mais non ventilés (diminution du rapport ventilation/perfusion avec un rapport $Va/Q < 0,8$ et tendant vers 0) ;

– l'*espace mort* : les alvéoles sont ventilés mais non perfusés (augmentation du rapport ventilation/perfusion avec un rapport $Va/Q > 1,2$ tendant vers l'infini).

Shunt vrai et effet shunt

Le shunt se définit comme un apport de sang désoxygéné dans le sang oxygéné qui arrive au cœur dans l'oreillette gauche. Il existe un shunt physiologique dans le poumon : environ 2 % du sang ne passe pas dans le poumon au contact des alvéoles mais dans les veines de Thébesius, au niveau du cœur et des bronches. L'apport de sang peu oxygéné va abaisser la PaO_2 (et donc la SaO_2) et réduire l'élimination du CO_2 entraînant une augmentation de la $PaCO_2$. La Figure 2-7 explique les conséquences d'un shunt sur les échanges gazeux.

Ainsi, dans les situations pathologiques responsables d'un shunt, comme les pneumopathies ou l'atélectasie, le rapport ventilation/perfusion chute pour devenir nul et la composition du gaz alvéolaire dans ces zones non ventilées se rapproche de celle du sang veineux mêlé (point V_c de la Figure 2-6), entraînant une hypoxémie. L'apport d'oxygène ne permet pas de corriger l'hypoxémie d'un shunt vrai. En effet, l'apport d'oxygène ne se fait que dans les zones bien ventilées. L'augmentation de la PAO_2 dans ces alvéoles entraîne une augmentation de la PaO_2. Mais on a vu précédemment que la part de la PaO_2 dans le contenu artériel en oxygène est très faible comparée au transport par l'hémoglobine. Or l'hémoglobine est déjà correctement saturée dans les alvéoles bien ventilés et l'augmentation de PAO_2 n'augmente que peu la SaO_2 (*voir* Figure 2-4). Ainsi, l'apport d'oxygène dans les zones bien ventilées ne permet pas de contrebalancer la désoxygénation engendrée par le shunt.

Lorsque la pression partielle en O_2 dans l'alvéole chute en dessous de 50 mmHg, les cellules musculaires lisses des capillaires au contact de ces alvéoles non ou mal ventilés vont se contracter, réalisant une vasoconstriction pulmonaire hypoxique, ou VPH. Par conséquent, la VPH va tendre à diminuer la perfusion des zones non ventilées en dérivant le débit sanguin vers les zones correctement ventilées pour minimiser le shunt.

Le shunt vrai ne doit pas être confondu avec l'effet shunt. Ce dernier entraîne une hypoxémie, mais qui se corrige avec l'apport d'oxygène. En effet, lorsque les alvéoles sont partiellement occlus et donc mal ventilés (mais toujours ventilés a minima), l'apport d'oxygène va augmenter la PIO_2 et donc la PAO_2 de ces alvéoles, permettant de corriger l'hypoxémie. Cette situation particulière peut être rencontrée dans l'asthme ou dans la BPCO.

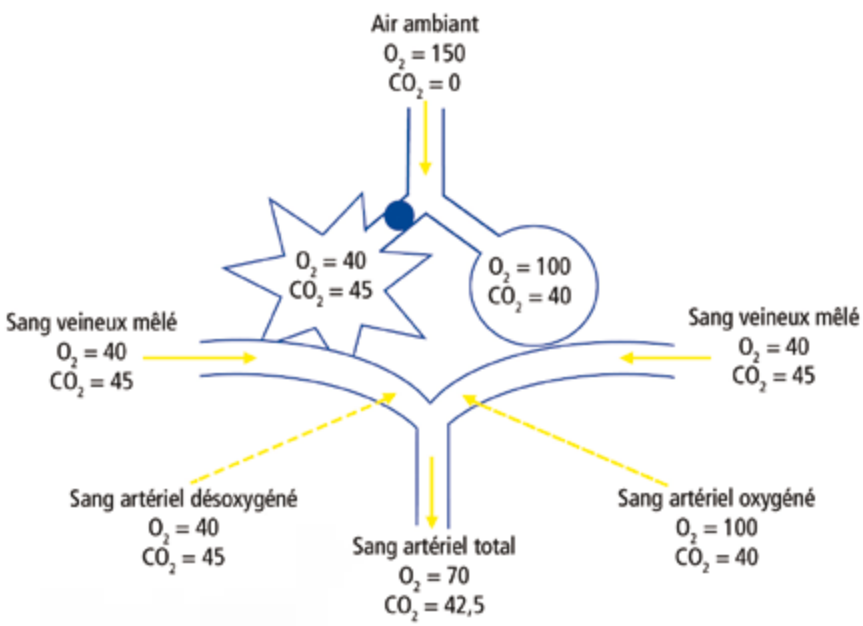


Figure 2-7 Représentation schématique d'un shunt vrai dans un alvéole non ventilé mais perfusé. O_2 et CO_2 représentent les pressions partielles (alvéolaire, veineuse et artérielle) exprimées en mmHg.

Par ailleurs, certaines pathologies entraînant une augmentation de la circulation sanguine pulmonaire (le syndrome hépatopulmonaire dans la cirrhose, l'embolie pulmonaire dans les territoires vers lequel le flux est détourné) vont également engendrer un effet shunt. La circulation pulmonaire étant un système capacitif, les capillaires vers lesquels le flux est détourné vont se dilater. Cette vasodilatation réduira la probabilité des hématies de passer au contact de l'alvéole (le diamètre du capillaire devient supérieur à celui d'un globule rouge, et plusieurs globules rouges passent en même temps dans la lumière capillaire), et donc leur oxygénation. Notons que la vitesse de passage des globules rouges au centre du capillaire dilaté est augmentée et le temps de contact réduit, ce qui majore le phénomène. La probabilité que l'hématie passe au contact de l'alvéole, et donc s'oxygène, augmente avec le nombre de passage dans la circulation pulmonaire. Ceci explique la correction de l'hypoxémie au bout de 20 minutes d'oxygénation dans le cas d'un effet shunt.

Espace mort

L'espace mort correspond aux zones ventilées mais non perfusées. On distingue l'espace mort physiologique, qui représente les voies aériennes de conduction comme vu précédemment, et l'espace mort alvéolaire constitué par des alvéoles ventilés mais non perfusés (dans l'embolie pulmonaire par exemple). Les pressions partielles des gaz dans l'alvéole se rapprochent de la composition du gaz inspiré (point I sur la Figure 2-6).

Contrôle de la ventilation [11, 12]

Structures impliquées dans le contrôle de la ventilation

Trois types de structures sont impliquées dans le contrôle de la ventilation : les centres de contrôle, les récepteurs et les effecteurs (les muscles respiratoires). Les récepteurs perçoivent des informations qu'ils transmettent aux centres de contrôle où une réponse adaptée est générée, puis transmise aux muscles respiratoires permettant de moduler la ventilation dans le but de l'adapter aux besoins métaboliques. L'ensemble de ces structures est résumé dans la Figure 2-8.

Centres de contrôle de la ventilation

La commande automatique de la ventilation trouve sa source dans le tronc cérébral, au sein du générateur central du rythme ventilatoire. Ce dernier est composé de deux structures : le complexe pré-Bötzinger et le groupe respiratoire parafacial/noyau rétrotrapézoïdal.

Le complexe pré-Bötzinger se situe au niveau de la partie rostro-ventrale du bulbe rachidien en regard de l'émergence des racines de la douzième paire crânienne. Il est constitué de neurones pacemaker, exprimant à leur surface des récepteurs opioïdes de type μ et des récepteurs à la substance P de type NK1. Doté d'une activité phasique, il commande l'inspiration [13].

Le groupe respiratoire parafacial/noyau rétrotrapézoïde est situé en position rostro-ventrale par rapport au complexe pré-Bötzinger [14]. Il possède une activité tonique régulant le complexe pré-Bötzinger au cours de la ventilation de repos. Lorsque les besoins ventilatoires augmentent (effort, augmentation du métabolisme...), ce groupe respiratoire parafacial/noyau rétrotrapézoïdal démasque une activité phasique qui commande l'expiration, devenue active [14].

Récepteurs [15, 16]

Différents types de récepteurs informent le système ventilatoire sur sa finalité et sa position. Les afférences métaboliques sont sensibles à différents stimuli, dont le plus puissant est le CO_2. La $PaCO_2$ est ainsi qualifiée de grandeur « réglante » du système, puisque le fonctionnement de ce dernier a pour objectif son contrôle, et donc dépend de sa valeur.

Les afférences métaboliques proviennent majoritairement de chémorécepteurs centraux et, dans une moindre mesure, périphériques. Dans le tronc cérébral, elles naissent au niveau des dendrites des neurones respiratoires qui s'étendent jusqu'à la face ventrale du bulbe rachidien. Ces neurones sont sensibles aux variations de pH et de PCO_2 du liquide céphalorachidien. D'autres neurones respiratoires situés dans le *locus coeruleus* possèdent le même type de propriétés. Le raphé bulbaire, le noyau rétrotrapézoïdal et le noyau fastigial du cervelet se comportent aussi comme des structures sensibles au CO_2 sans que les cellules impliquées y aient été clairement identifiées. Une partie des neurones de la portion caudale de l'hypothalamus contribue à amplifier la réponse à l'hypoxie, projetant son information afférente sur le générateur bulbaire du rythme respiratoire via la substance grise péri-aqueducale.

Les chémorécepteurs périphériques sont sensibles à l'hypoxémie, mais également et dans une moindre mesure, aux variations de $PaCO_2$. Ils sont situés au niveau du glomus carotidien, et au niveau de la crosse de l'aorte. Ces derniers sont sensibles au contenu artériel en oxygène. Constitués de cellules glomiques de type I, riches en neurotransmetteurs, les corpuscules carotidiens sont innervés par le nerf glossopharyngien et les corpuscules aortiques par le nerf vague.

Les mécanorécepteurs renseignent le système ventilatoire sur sa position, et contribuent à sa défense contre les agressions extérieures. Ils se situent dans le parenchyme, les bronches et les muscles ventilatoires. Ainsi, les tensiorécepteurs à adaptation lente, situés au niveau des grosses bronches, à proximité des fibres musculaires lisses, renseignent la commande centrale automatique sur le volume pulmonaire. Les informations collectées sont transmises par le nerf vague. Leur activité croit avec le volume pulmonaire. Ils contribuent ainsi à inhiber l'activité inspiratoire et à faciliter la transition inspiration/expiration. À l'inverse, l'activité des tensiorécepteurs à adaptation rapide (de même topographie que les précédents) diminue avec la distension pulmonaire. Ces derniers inhibent l'expiration.

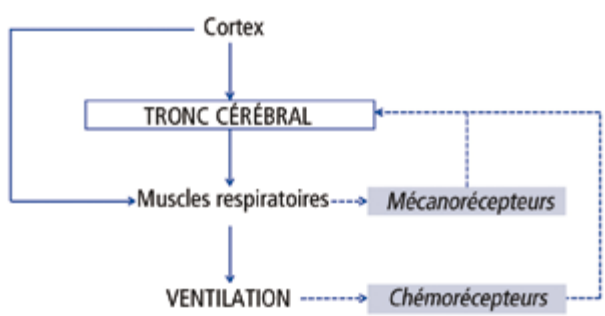


Figure 2-8 Schéma représentant les principales structures impliquées dans le contrôle de la ventilation (d'après [1]).

Les récepteurs aux irritants sont localisés à proximité de la lumière bronchique. Ils sont sensibles à différents stimuli agressifs, dont les agents irritants. Ils participent ainsi à la défense du poumon lors de l'inhalation de substance extérieures, en provoquant toux et bronchoconstriction ainsi qu'une respiration rapide et superficielle, interprétée comme limitant la pénétration plus en distalité de l'agent vulnérant.

Les récepteurs J, situés au niveau de l'interstitium, répondent à l'augmentation de volume de ce dernier (œdème pulmonaire cardiogénique par exemple). Ils correspondent à la forme juxta-alvéolaire des terminaisons libres des fibres C, retrouvées par ailleurs dans les bronches et les alvéoles. Les informations collectées par ces terminaisons libres ainsi que par les récepteurs irritants sont véhiculées par des fibres C amyéliniques au sein du nerf vague.

Les afférences destinées au système central proviennent aussi des mécanorécepteurs contenus dans les muscles respiratoires, renseignant indirectement sur la géométrie de la paroi thoracique. Les muscles intercostaux sont riches en organes tendineux de Golgi et en fuseaux neuromusculaires, dont l'activité augmente en réponse à leur étirement. À l'inverse, le diaphragme est pauvre en fuseaux neuromusculaires et contient essentiellement des organes tendineux de Golgi. Ces afférences mécaniques sont véhiculées par le nerf phrénique.

Effecteurs

Les muscles ventilatoires peuvent être artificiellement divisés en deux groupes : les muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures et les muscles pompes. Ces derniers ont pour fonction de mobiliser l'air (regroupant les muscles inspiratoires et expiratoires). Comme mentionné en début de chapitre, la contraction des muscles dilatateurs précède celle des muscles pompes, et a pour objectif de prévenir le collapsus inspiratoire des voies aériennes, optimisant ainsi le débit inspiratoire. Ces muscles dilatateurs font partie de la sphère pharyngolaryngée.

Contrôle automatique de la ventilation

Genèse du rythme respiratoire

Le rythme respiratoire produit par le générateur central du rythme ventilatoire, situé dans le tronc cérébral, est transmis à un réseau de neurones assurant l'organisation temporelle et spatiale de la commande ventilatoire. Ce réseau neuronal est constitué de « neurones respiratoires » différenciés selon leur activité au cours des trois phases du cycle respiratoire : expiration, inspiration et phase postexpiratoire. Ils sont situés dans le tronc cérébral à proximité des générateurs du rythme respiratoire et sont en interaction excitatrice ou inhibitrice les uns avec les autres par l'intermédiaire de récepteurs au glutamate (NMDA et non-NMDA), au GABA ou à la glycine [17].

Principales boucles de régulation de la ventilation

La ventilation va s'adapter selon les besoins métaboliques des cellules périphériques. Il existe deux principales boucles de régulation : la réponse à l'hypercapnie et la réponse à l'hypoxémie. Chacune des ces boucles de régulation fait intervenir les chémorécepteurs (centraux ou périphériques), le tronc cérébral et les muscles effecteurs.

La fonction de la ventilation étant l'épuration du CO_2, elle augmente de manière linéaire avec la capnie (Figure 2-9). La ventilation minute augmente ainsi de 1,5 à 3 L/min par mmHg de $PaCO_2$. Il s'agit du plus puissant stimulus de régulation de la ventilation et la grande majorité de cette réponse dépend des chémorécepteurs centraux situés dans le bulbe rachidien [16], le reste dépendant des chémorécepteurs périphériques carotidiens.

L'hypoxémie constitue un stimulus de la ventilation de moindre importance que l'hypercapnie. La ventilation augmente de façon hyperbolique à mesure que baisse la PaO_2, avec un seuil d'environ 60 mmHg (Figure 2-10).

Contrôle suprapontique volontaire de la ventilation [18]

La ventilation dépend donc d'une commande automatique qui en assure la pérennité tout au long de la vie. Elle peut toutefois être modulée de manière volontaire (apnées, phonation, nage...) ou émotionnelle (pleurs, rires...). Les muscles respiratoires sont donc sous la dépendance d'une deuxième commande, volontaire et comportementale, d'origine suprapontique. Les structures cérébrales corticales permettant de contrôler les muscles respiratoires de manière volontaire se trouvent dans le cortex moteur

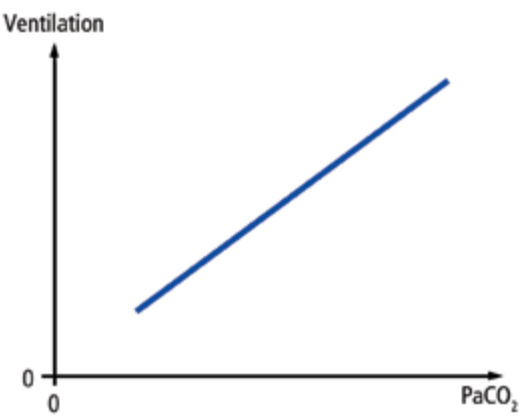


Figure 2-9 Réponse ventilatoire à l'hypercapnie (d'après [20]).

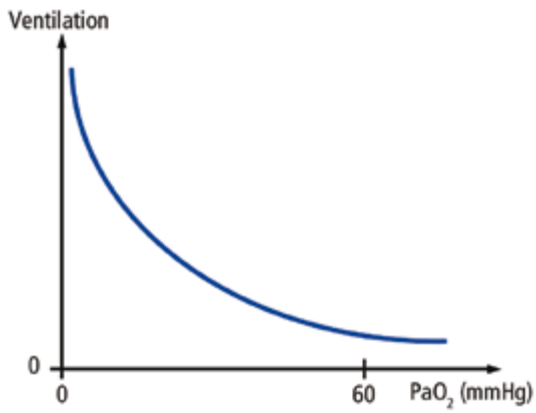


Figure 2-10 Réponse ventilatoire à l'hypoxémie (d'après [20]).

primaire, le cortex prémoteur et l'air motrice supplémentaire. De ces régions naissent des efférences corticospinales et cortico-corticales. La modulation émotionnelle trouve sa source dans le cortex limbique.

Conclusion

La physiologie respiratoire fait appel à un certain nombre de mécanismes complexes permettant d'expliquer comment l'oxygène parvient du milieu extérieur jusqu'aux alvéoles. De ces dernières, il est transporté jusqu'aux cellules périphériques, où les réactions d'oxydation produisant de l'énergie vont relarguer du dioxyde de carbone dans la circulation sanguine. Celui-ci sera éliminé de l'organisme par la ventilation après avoir été transporté des cellules périphériques aux alvéoles.

La compréhension de l'ensemble de ces mécanismes permet, en pratique clinique, de mieux appréhender la physiopathologie des affections pulmonaires et d'améliorer la manière de suppléer la fonction respiratoire par la ventilation mécanique (invasive ou non invasive).

BIBLIOGRAPHIE

1. Raux M, Duracher C. Physiologie bronchique. In: Martin C, Riou B, Vallet B. Physiologie humaine appliquée. Paris: Arnette (éd). 2006; p. 349-58.
2. West JB. Respiratory physiology: the essentiales, 6th edition. Baltimore: Williams and Wilkins; 2000. 172 pages.
3. Kerbaul F, Wauthy P, Brimioulle S, et al. Physiologie de la circulation pulmonaire. In: Martin C, Riou B, Vallet B. Physiologie humaine appliquée. Paris: Arnette; 2006. p. 375-88.
4. Forster RE. Exchange of gas between alveolar air and pulmonary capillary blood: pulmonary diffusing capacity. Physiol Rev. 1957;37:391-452.
5. West JB. Pulmonary gas exchange. Int Rev Physiol. 1977;14:83-106.
6. HSIA CCW. Respiratory function of hemoglobin. N Engl J Med. 2003;338:239-47.
7. Barcroft J, Roberts F. The dissociation curve of haemoglobin. J Physiol. 1909;39:143-8.
8. Jensen FB. Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O_2 and CO_2 transport. Acta Physiol Scand. 2004;182:215-27.
9. West JB. Ventilation/blood flow and gas exchange, 5th ed. Oxford: Blackwell; 1990.
10. West JB. Ventilation-perfusion relationships. Am Rev Respir Dis. 1977;116:917-43.
11. Raux M, Fiamma MN, Similowski T, et al. Contrôle de la ventilation : physiologie et exploration en réanimation. Réanimation. 2007;16:511-20.
12. Straus C. Comment est contrôlée la fonction des muscles respiratoires ? Rev Mal Respir. 2005;22:2S19-28.
13. Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, Richter DW, Feldman JL. Pre-Bötzinger complex: a brainstream region that may generate respiratory rhythm in mammals. Science. 1991;254:726-9.
14. Onimaru H, Homma I. A novel functional neuron group of respiratory rhythme generation in the ventral medulla. J Neurosci. 2003;23:1478-86.
15. Feldman JL, Mitchel GS, Nattie EE. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. Annu Rev Neurosci. 2003;26:239-66.
16. Morrell MJ, Heywood P, Moosavi SH, Stevens J, Guz A. Central chemosensitivity and breathing asleep in unilateral medullary lesion patients: comparisons to animal data. Respir Physiol. 2001;129:269-77.
17. Haji A, Takeda R, Okazaki M. Neuropharmacology of control of respiratory rhythm and pattern in mature mammal. Pharmacol Ther. 2000;86:277-304.
18. Gandevia SC, Rothwell JC. Activation of the human diaphragm from the motor cortex. J Physiol. 1987;384:109-18.
19. Rahn H, Otis A, Fenn WO. The pressure-volume diagram of the thorax and lung. Am J Physiol. 1946;146:161-78.
20. Straus C. Contrôle de la ventilation. In: Martin C, Riou B, Vallet B. Physiologie humaine appliquée. Paris: Arnette; 2006. p. 319-29.

3 PHYSIOLOGIE CÉRÉBRALE

Lionel VELLY et Nicolas BRUDER

Métabolisme cérébral

Le poids d'un cerveau adulte est compris entre 1400 et 1600 g, c'est-à-dire environ 2 % du poids du corps, mais consomme 20 % de l'oxygène de l'organisme ($CMRO_2$ 3 à 5 mL/100 g/min) et 25 % du glucose d'un sujet au repos (31 µmol/100 g/min). En l'absence de jeûne prolongé, le glucose est la seule source d'énergie du cerveau. Ceci nécessite un débit sanguin de 750 mL/min environ, soit 15 % du débit cardiaque. Le cerveau n'a pratiquement pas de réserve énergétique bien que l'extraction cérébrale en oxygène soit seulement de 25 à 30 %. Le neurone, par l'intermédiaire de ses prolongements (axone et dendrites) est la cellule qui assure la neurotransmission et donc la fonction cérébrale. Mais le neurone est indissociable de l'astrocyte avec lequel il forme une unité métabolique nécessaire au couplage entre l'activité neuronale et la consommation de glucose [1]. Le glutamate, principal neuromédiateur excitateur du cerveau, libéré dans la fente synaptique après avoir stimulé les récepteurs post-synaptiques, est recapté au niveau des astrocytes par des transporteurs de haute affinité (*excitatory amino acid transporter*, EAAT). Il s'agit d'un double cotransport glutamate/H^+ et glutamate/2 ou 3 Na^+ associé à une sortie de K^+. Il en résulte au niveau astrocytaire une augmentation de la concentration intracellulaire de Na^+. Ceci stimule la pompe Na^+/K^+ ATPase dépendante et active la glycolyse. Le lactate produit par l'astrocyte lors de la glycolyse est capté par les neurones pour servir de substrat énergétique après avoir été oxydé en pyruvate. Parallèlement, le glutamate capté par l'astrocyte est transformé en glutamine, qui peut diffuser dans le neurone et reconstituer les réserves en glutamate sans besoin énergétique supplémentaire. Cette coopération astrocyte-neurone permet une production très rapide d'énergie lors de l'activation neuronale et la reconstitution des stocks de glutamate.

Débit sanguin cérébral et couplage débit-métabolisme

Débit sanguin cérébral normal

Le débit sanguin cérébral (DSC) normal est d'environ 50 mL/100 g/min (Tableau 3-I). Chaque carotide contribue pour 40 % du DSC et le tronc basilaire pour 20 % [2]. Après leur entrée à travers la base du crâne, les artères carotides internes se divisent en artère cérébrale antérieure et artère cérébrale moyenne. L'artère basilaire donne naissance aux artères cérébrales postérieures. Ces artères forment à la base du crâne un réseau anastomotique : le polygone de Willis. Ce réseau permet la communication entre les circulations antérieures des deux côtés du cerveau par l'artère communicante antérieure et la communication entre le réseau antérieur et le réseau postérieur par les artères communicantes postérieures. Il permet de maintenir une pression hydrostatique égale à tous les points d'entrée du circuit artériel. L'occlusion d'un vaisseau en amont du polygone de Willis (une carotide par exemple) ne s'accompagne donc pas de manifestation de bas débit lorsque le polygone est fonctionnel. Mais il existe de nombreuses variations anatomiques à ce réseau qui n'est complet que dans 80 % des cas. Il existe également un réseau à la périphérie du cerveau formé par les artérioles piales, richement anastomosé formant un réseau cortical (anastomoses piales). Lorsqu'une occlusion artérielle survient en aval du polygone de Willis, une certaine suppléance artérielle à partir des autres territoires vasculaires est donc possible. Par ailleurs, il existe un certain degré de communication entre les territoires carotidien externe et interne par les artères faciales et l'artère ophtalmique.

Tableau 3-I Valeurs normales des principaux paramètres physiologiques.

DSC	50 mL/100 g/min
$CMRO_2$	3-5 mL/100 g/min
CMRglucose	31 µmol/100 g/min
Réactivité CO_2	3-5 %/mmHg
SjO_2	55-75 %
$PtiO_2$	> 20 mmHg
PIC	< 15 mmHg
Volume LCR	140 mL

$CMRO_2$: consommation en oxygène cérébrale ; CMRglucose : consommation en glucose cérébral ; réactivité au CO_2 : pourcentage de variation du DSC par mmHg de $PaCO_2$; SjO_2 : saturation en oxygène du golfe jugulaire ; $PtiO_2$: pression interstitielle cérébrale en oxygène ; PIC : pression intracrânienne ; LCR : liquide céphalorachidien.

Variation physiologique du DSC

Âge

Chez l'adulte, le DSC diminue avec l'âge d'environ 3 mL/min/an à partir de 60 ans [3]. Mais lorsque le DSC est ramené au poids

du cerveau, le DSC est constant, ce qui montre que le débit reste adapté au métabolisme cellulaire. Chez les sujets âgés, des variations considérables du DSC peuvent exister en fonction de l'existence d'une artériopathie touchant les vaisseaux cérébraux. Chez l'enfant, le DSC atteint une valeur maximale vers l'âge de 10 ans [4]. Le Doppler transcrânien a permis de montrer qu'entre la naissance et la troisième semaine de vie, le DSC augmente rapidement. Par la suite, l'augmentation est beaucoup plus lente, puis le DSC décroît à partir de l'adolescence [5].

Hématocrite

L'hémodilution augmente le DSC. L'augmentation est environ de 2 % pour une diminution de l'hématocrite, de 1 % entre 40 % et 30 % d'hématocrite [6]. Cette augmentation du DSC vise à maintenir un transport en oxygène cérébral constant. Elle est la conséquence de deux facteurs : d'une part la diminution de la viscosité sanguine, d'autre part la diminution du contenu artériel en oxygène [7]. Chaque facteur joue environ pour 50 % dans l'augmentation du DSC. Il existe donc une « autorégulation à la viscosité sanguine » afin de maintenir un transport en oxygène constant lors d'une hémodilution. La vasodilatation artériolaire lors de l'hémodilution est liée à la valeur de l'hématocrite, à la viscosité sanguine, au contenu artériel en oxygène, à la taille du vaisseau et au métabolisme énergétique local. En dessous de 20 % d'hématocrite, les capacités d'adaptation du DSC à la diminution du contenu artériel en oxygène sont dépassées. Le DSC varie alors dans le même sens que la viscosité sanguine [8].

Température

Le métabolisme énergétique et le DSC diminuent de manière proportionnelle à la diminution de la température [9]. La $CMRO_2$ diminue d'environ 7 % pour une diminution de 1 °C de la température cérébrale, mais la relation $CMRO_2$/température n'est pas linéaire. On définit cette relation par le Q_{10} qui est la diminution relative de la $CMRO_2$ lorsque la température diminue de 10 °C. Chez le chien, entre 27 °C et 37 °C, le Q_{10} est compris entre 2 et 3 mais en dessous de 27 °C, il est proche de 4,5 [10]. Chez l'homme, la $CMRO_2$ diminue de 50 % à 30 °C et de 85 % environ à 20 °C [11]. La manière dont la $PaCO_2$ est calculée en hypothermie (corrigée ou non) joue un rôle majeur sur le DSC. Le CO_2 étant plus soluble dans le sang en hypothermie, la $PaCO_2$ diminue avec la température. Les gaz du sang étant toujours mesurés à 37 °C, il faut corriger la valeur de la $PaCO_2$ pour avoir la valeur réelle à la température du patient. Par exemple, en hypothermie modérée à 34 °C, la $PaCO_2$ mesurée à 40 mmHg à 37 °C est en réalité à 35 mmHg. Cette hypocapnie provoque une diminution d'environ 20 % du DSC. À cette hypocapnie « physique » s'ajoute une hypocapnie « physiologique » liée à la diminution du métabolisme en hypothermie et donc à la production de CO_2. La diminution du métabolisme cérébral en dessous de 20 °C permet de réaliser certaines interventions chirurgicales en arrêt circulatoire. Entre 16 °C et 18 °C, un arrêt circulatoire de 40 à 90 minutes peut être toléré sans séquelle neurologique.

Hypoxie

Dans les limites physiologiques, le contenu artériel en oxygène n'a aucune influence sur le DSC (Figure 3-1). Cependant, l'hypoxémie est un puissant stimulant de la vasodilatation artériolaire cérébrale [12]. En situation d'hypoxie, l'augmentation du DSC vise à rétablir un apport normal en oxygène au tissu cérébral [13]. Pour une PaO_2 de 40 mmHg, l'augmentation du DSC peut atteindre 140 %. Cette augmentation dépend du niveau de la $PaCO_2$, c'est-à-dire de l'importance de l'hyperventilation provoquée par l'hypoxie. L'augmentation du DSC survient lorsque la saturation artérielle en oxygène diminue en dessous de 90 %, c'est-à-dire pour une PaO_2 autour de 58 mmHg [13, 14].

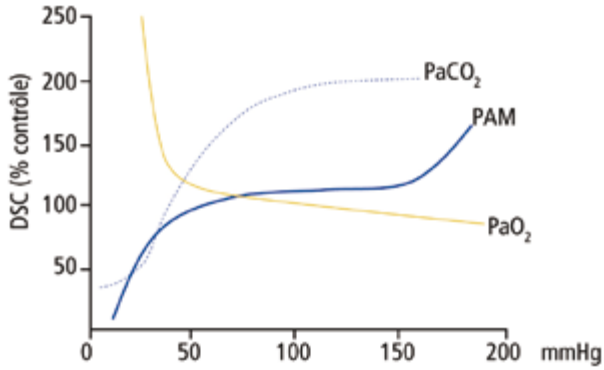


Figure 3-1 Influence de la PaO_2, $PaCO_2$ et de la pression de perfusion artérielle moyenne (PAM) sur le débit sanguin cérébral (DSC). La PaO_2 influence peu le DSC, sauf si elle diminue au-dessous de 58 mmHg. Une PaO_2 à 30 mmHg entraîne un doublement du DSC. Le DSC augmente de 3 à 5 % par mmHg de $PaCO_2$. Le DSC double entre 40 et 80 mmHg et diminue de moitié quand la $PaCO_2$ diminue à 20 mmHg. Au-dessous de 20 mmHg, la $PaCO_2$ influence peu le DSC. Le DSC est constant pour des valeurs de pression artérielle moyenne (PAM) comprises entre 50 et 150 mmHg, ce qui correspond au plateau d'autorégulation. Au-dessous de 50 mmHg, le DSC diminue de manière linéaire. Au-dessus de 150 mmHg, le DSC augmente par vasodilatation cérébrale passive.

Pression partielle en CO_2 ($PaCO_2$)

Le facteur physiologique le plus important de variation du DSC est la $PaCO_2$. Il existe une relation linéaire entre la $PaCO_2$ et le DSC pour des valeurs comprises entre 20 et 80 mmHg (*voir* Figure 3-1). Chez le sujet sain, le DSC varie de 3 % à 5 % par mmHg de $PaCO_2$. Le DSC diminue de moitié lorsque la $PaCO_2$ diminue de 40 à 20 mmHg et double lorsque la $PaCO_2$ augmente de 40 à 80 mmHg. La réponse à l'hypocapnie dépend de l'état vasculaire basal. Elle est amplifiée lorsqu'il existe une vasodilatation artériolaire. Il n'y a pas de modification de la $CMRO_2$ lors des variations de la $PaCO_2$ dans les limites physiologiques [15]. Les variations de volume sanguin cérébral sont plus faibles que celles du DSC en hypocapnie, comprises entre 0,3 % et 0,5 % par mmHg [16, 17], ce qui explique que le traitement d'une hypertension intracrânienne par l'hyperventilation comporte un risque élevé d'ischémie cérébrale.

Débit cardiaque

Au cours de l'insuffisance cardiaque sévère, le DSC est légèrement diminué. Chez des patients en attente de greffe cardiaque, le DSC est diminué de 30 % par rapport à une population témoin de même âge. Le débit cardiaque se normalise après transplantation [18]. Cependant, d'autres mécanismes que la réduction du débit cardiaque pourraient expliquer les modifications du DSC dans cette situation. À l'inverse, dans d'autres

situations cliniques comme le réveil de l'anesthésie [19] ou chez les traumatisés crâniens [20], il n'existe pas de relation entre le DSC et le débit cardiaque, que l'autorégulation soit préservée ou altérée.

Couplage débit-métabolisme et autorégulation du débit sanguin cérébral

Couplage débit-métabolisme

Les réserves énergétiques du cerveau ne permettant que 3 minutes de fonctionnement au maximum en l'absence de débit, la circulation cérébrale doit être ajustée très précisément au métabolisme cérébral. Ce couplage débit-métabolisme est connu depuis plus de 120 ans [21], mais son mécanisme n'a été que récemment élucidé. Heureusement, la marge de sécurité pour l'apport en oxygène au cerveau est importante. L'extraction en oxygène cérébrale est basse mais il existe des variations considérables de débit et de métabolisme cérébral d'une zone à l'autre du cerveau. Par exemple, le DSC de la substance grise est 2 à 4 fois plus élevé que celui de la substance blanche [22, 23]. Le débit sanguin s'adapte donc à la demande métabolique locale assurant une extraction en oxygène uniforme dans l'ensemble des hémisphères cérébraux [22]. Malgré ces variations métaboliques locales, le débit et le métabolisme cérébral du cerveau dans son ensemble varient peu. Lors de tâches cognitives, les variations locales du DSC ne dépassent pas 5 %. Pour qu'une souffrance ischémique liée à une insuffisance du débit sanguin cérébral apparaisse, celui-ci doit diminuer de plus de 40 %, soit en dessous de 22 mL/100 g/min [24]. L'excès d'oxygène présent à l'état basal pour le cerveau apparaît encore plus significatif lors de l'activation d'une zone cérébrale. Alors que l'utilisation du glucose paraît être proportionnelle à l'augmentation du DSC lors de l'activation cérébrale, la $CMRO_2$ augmente beaucoup moins que le DSC. L'augmentation de l'apport en oxygène dans la zone d'activation cérébrale ne serait donc qu'une conséquence et non la cause de l'augmentation du DSC. Ceci est corroboré par l'absence de modification du DSC lors d'une tâche fonctionnelle en situation d'hypoxie par rapport à la situation normoxique [25]. L'augmentation du DSC provoque donc une augmentation de l'oxygénation cérébrale dans la zone d'activation, propriété à la base de l'imagerie fonctionnelle en résonance magnétique (effet BOLD).

Dans le modèle proposé par Zonta et al. [26], l'élément responsable du couplage débit/métabolisme est le glutamate. Lors d'une activité synaptique intense, le glutamate libéré de la terminaison axonale diffuse dans les membranes astrocytaires proches de la fente synaptique et active les récepteurs métabotropiques au glutamate. Ceci provoque la propagation d'un signal calcique qui diffuse à l'extrémité astrocytaire en contact avec les artérioles. L'augmentation du calcium intracellulaire provoque la libération d'un agent vasodilatateur, responsable de l'augmentation du flux sanguin qui serait une prostaglandine [26]. L'astrocyte est donc au centre du métabolisme cérébral, en fournissant au neurone une énergie de manière rapide et en adaptant le débit à l'activité métabolique neuronale.

Autorégulation du débit sanguin cérébral

La stabilité du DSC (50 mL/100 g/min) pour un intervalle important de valeurs de pression artérielle est la caractéristique la plus connue du DSC, et correspond à l'autorégulation du débit sanguin cérébral. On considère que le DSC est constant pour des valeurs de pression artérielle moyenne (PAM) comprises entre 50 et 150 mmHg, correspondant au plateau d'autorégulation (*voir* Figure 3-1). Ceci ne tient pas compte de la pression intracrânienne (PIC). Lorsqu'elle n'est pas négligeable, la pression à prendre en compte est la pression de perfusion cérébrale (PPC) qui est la différence entre la PAM et la PIC. En dessous du seuil inférieur d'autorégulation, le DSC diminue de manière linéaire avec la PPC. Au-dessus du seuil supérieur d'autorégulation (hypertension artérielle maligne), il existe une vasodilatation cérébrale passive et le DSC augmente. Ce concept ancien d'autorégulation a été précisé en montrant que l'autorégulation permettait d'atténuer mais pas d'annuler les variations de DSC liées aux variations de PAM. Chez des volontaires sains, la variation des vélocités sanguines dans l'artère cérébrale moyenne était de 0,8 % par mmHg [27]. Il n'est donc pas anormal de trouver une relation linéaire entre PAM et DSC. La capacité à maintenir un DSC constant lors des variations de pression artérielle est liée à la vasomotricité des artérioles cérébrales. L'autorégulation dépend donc du tonus artériolaire basal. L'ensemble des facteurs qui agissent sur la vasomotricité cérébrale agit donc sur les capacités d'autorégulation. Par exemple, lors d'une hypercapnie sévère la vasodilatation artériolaire est maximale. La capacité d'adaptation aux variations de PAM devient nulle et l'autorégulation est complètement abolie. À l'inverse, en hypocapnie, il existe une vasoconstriction cérébrale qui accroît les possibilités d'adaptation à l'hypotension (vasodilatation) et augmente la largeur du plateau d'autorégulation. L'autorégulation est donc un phénomène à interpréter en fonction des conditions circulatoires et métaboliques cérébrales. Ce n'est pas un phénomène immédiat. Lors d'une diminution brutale de la PAM, le DSC chute et revient à sa valeur antérieure en une vingtaine de secondes. La rapidité du retour du DSC à sa valeur antérieure est explorée dans les tests d'autorégulation dynamique. En pratique clinique, la manière la plus simple d'évaluer l'autorégulation statique, c'est-à-dire entre deux états d'équilibre pour la pression artérielle, est d'utiliser le Doppler transcrânien. Cette technique mesure la vitesse du flux sanguin dans les artères cérébrales. La vitesse est proportionnelle au DSC et inversement proportionnelle au diamètre artériel. Comme le calibre des artères varie d'un sujet à l'autre, il n'existe pas de relation fiable, en valeur absolue, entre les vitesses circulatoires mesurées au Doppler et le DSC. Néanmoins, dans une période de temps courte, il existe une excellente corrélation entre les variations du DSC et les variations des vitesses circulatoires. Il s'agit donc d'un outil fiable pour observer les variations du DSC en clinique. Les vitesses normales sont notées dans le Tableau 3-II.

On peut définir avec le Doppler un équivalent des résistances vasculaires cérébrales (RVC_e) en remplaçant le DSC par la vitesse moyenne à l'intérieur du vaisseau (Vm) :

RVC_e = PAM/Vm (PAM : pression artérielle moyenne ; Vm : vitesse cérébrale moyenne). Un indice d'autorégulation statique peut être défini entre deux niveaux de PAM comme :

Tableau 3-II Vitesses circulatoires et index de pulsatilité : valeurs normales chez l'adulte.

	Profondeur (mm)	*Moyenne*	*Diastolique*	*Systolique*	*IR*	*IP*
ACM	40-55	62 ± 12	45 ± 10	90 ± 16	0,4-0,7	0,90 ± 0,24
ACA	60-75	50 ± 13	35 ± 10	71 ± 18		0,83 ± 0,17
ACP	55-80	37 ± 10	26 ± 7	53 ± 11		0,88 ± 0,20
TB	85-100	39 ± 9	31 ± 9	52 ± 9		

ACM : artère cérébrale moyenne ; ACA : artère cérébrale antérieure ; ACP : artère cérébrale postérieure ; TB : tronc basilaire ; IR : index de résistivité ; IP : index de pulsatilité.

$sAR = (\%\Delta RVC_e / \%\Delta PAM) \times 100\ \%$
où $\%\Delta RVC_e = (RVC_e1 - RVC_e2)/RVC_e1$ et $\%\Delta PAM = (PAM1 - PAM2)/PAM1$.

Un indice supérieur à 80 % traduit une autorégulation normale.

Les mécanismes de l'autorégulation cérébrale sont encore hypothétiques. Un mécanisme neurogénique est relié à la riche innervation des vaisseaux cérébraux par des fibres sympathiques, cholinergiques et sérotoninergiques. Une stimulation sympathique intense diminue le DSC. Lors d'une hémorragie, la stimulation sympathique a tendance à diminuer le DSC [28], ce qui explique que l'hypotension du choc hémorragique soit moins bien tolérée par la circulation cérébrale qu'une hypotension pharmacologiquement induite. À l'inverse, la stimulation sympathique pourrait protéger le cerveau en cas de poussée hypertensive en atténuant la réponse vasculaire. Une régulation métabolique du DSC est probable. De très nombreuses substances ont été évoquées comme médiateurs de la vasomotricité cérébrale pour expliquer l'autorégulation. Parmi celles-ci, on peut citer le potassium, les ions hydrogènes, l'adénosine, des métabolites intermédiaires de la glycolyse, la cyclo-oxygénase 2, le monoxyde d'azote (NO). Ce dernier joue probablement un rôle faible dans l'autorégulation vis-à-vis des variations de pression artérielle [29] mais un rôle important dans la réponse vasculaire cérébrale au CO_2. Une régulation purement myogénique du DSC a également été suggérée [30]. Cette réponse a été démontrée pour des artérioles d'un diamètre de 300 µm, pour une gamme de pression de 20 à 90 mmHg. Cette réponse ne nécessitant pas la mise en jeu d'un médiateur intermédiaire, elle est extrêmement rapide.

Mesure de la PPC et pression d'occlusion

La PPC (PAM – PIC) semble être très simple à calculer. En réalité, il n'est pas simple de savoir quelle est la véritable pression de perfusion du cerveau. Pour la pression artérielle, la valeur du « zéro de référence » peut donner lieu à discussion dès que le sujet n'est pas en position allongée. Pour la pression d'aval de la circulation cérébrale, la PIC n'est pas toujours la pression à prendre en compte pour le calcul de la PPC. La valeur du zéro de référence pour la pression artérielle est normalement le niveau du cœur mais le niveau du trou de Monro (approximativement le conduit auditif externe) est souvent utilisé chez les patients cérébrolésés. Chez un patient allongé, les deux valeurs sont très proches. Mais chez un patient assis, la différence est importante. Quelle est la bonne valeur ? La prise du zéro de référence au niveau du crâne provient d'une confusion entre pression transmurale et pression de perfusion. Si l'élévation de la tête modifie la pression transmurale des vaisseaux cérébraux, elle ne modifie en aucun cas la pression de perfusion. Dans un système fermé, le flux liquidien ne dépend que de la différence de pression entre la sortie et l'entrée du système et non du trajet des tuyaux. Une analogie pour comprendre la situation est celle d'un tuyau de jardin raccordé à l'entrée et à la sortie d'une pompe électrique. Lorsque la pompe est arrêtée, il n'y a pas de mouvement d'eau quelle que soit la position des parties intermédiaires du tuyau. Lorsque la pompe est en marche, le débit dans le tuyau dépend du débit de la pompe quelle que soit la position haute ou basse du circuit. En d'autres termes, dans l'organisme, le sang n'a pas plus de difficultés à aller « vers le haut » que « vers le bas » [31]. La valeur de la pression de sortie de la circulation cérébrale a donné lieu à de nombreux travaux. Selon Burton, les petits vaisseaux se collabent lorsque la pression artérielle atteint une valeur critique définie comme la pression d'occlusion [32]. Pour la circulation cérébrale, cette valeur devrait être égale à la somme de la PIC et d'une composante proportionnelle à la tension de la paroi vasculaire. La valeur de la pression d'occlusion ne peut pas être mesurée in vivo mais peut être calculée à partir de l'analyse simultanée de la courbe de pression artérielle et de vélocité sanguine cérébrale obtenue par Doppler. Il a été montré que le calcul de la PPC par la méthode classique (PAM – PIC) pouvait surestimer la PPC prédite par ce modèle de manière cliniquement importante [33]. Ceci suggère une modification du modèle de la circulation cérébrale basé sur l'existence de deux résistances de Starling : une proximale au niveau précapillaire et une distale au niveau des veines cérébrales qui peut se collaber. Selon ce modèle, l'hypocapnie qui normalement augmente la PPC en diminuant la PIC pourrait à l'inverse diminuer la PPC lorsque la PIC est basse en augmentant le tonus vasculaire [34].

Évaluation de l'oxygénation cérébrale

Un des objectifs principaux de la réanimation des patients cérébrolésés est de maintenir une oxygénation cérébrale optimale afin de limiter le risque d'ischémie. Au lit du patient, il existe principalement deux techniques de mesure de l'oxygénation cérébrale : une mesure globale qui est la saturation veineuse en oxygène du golfe jugulaire (SjO_2) et une mesure focale qui est la mesure de la pression interstitielle cérébrale ($PtiO_2$) par un capteur intraparenchymateux. La mesure de la SjO_2 est un moyen de mesurer l'extraction en oxygène cérébrale. Selon le principe de Fick, la consommation en oxygène du cerveau est reliée au débit sanguin cérébral par la formule :

$CMRO_2 = DSC \cdot$ (contenu artériel en O_2 – contenu veineux en O_2)

Le contenu artériel en O_2 est égal à : $CaO_2 = (Hb \cdot SaO_2 \cdot 1{,}34) + 0{,}003 \cdot PaO_2$
où Hb est le contenu artériel en hémoglobine et SaO_2 la saturation

artérielle en oxygène. En appliquant la même formule pour le contenu veineux en oxygène, on peut voir que la saturation veineuse cérébrale, que l'on peut assimiler à la SjO_2, dépend de la SaO_2, de la concentration d'hémoglobine et du rapport $CMRO_2$/DSC. En l'absence de saignement actif, la SjO_2 dépend donc de la SaO_2, de la $CMRO_2$, et du DSC. Si la SaO_2 et la $CMRO_2$ ne varient pas, la SjO_2 varie dans le même sens que le DSC. La valeur normale est comprise entre 55 % et 75 % (Tableau 3-III).

La $PtiO_2$ peut être mesurée dans le parenchyme cérébral par une mesure électrochimique (électrode de Clarke). La mesure reflète l'oxygénation autour du capteur et peut donc être complémentaire d'une mesure de la SjO_2. Il a été montré que la $PtiO_2$ était le reflet du produit DSC_{local} × (contenu artériel en O_2 – contenu veineux en O_2). Une augmentation de la PaO_2 augmente donc de manière très rapide la $PtiO_2$. La valeur normale dépend du site d'insertion mais est supérieure à 20 mmHg. Dans les situations pathologiques, le pronostic est lié à la fois à la valeur de la $PtiO_2$, avec un seuil à 10 mmHg ou 15 mmHg selon les études, et à la durée de l'hypoxie.

Seuil ischémique cérébral

Dans la plupart des traités, le seuil ischémique cérébral de la zone de pénombre est de 18 mL/100 g/min et le seuil en dessous duquel on se trouve au cœur de l'infarctus cérébral est de 10 mL/100 g/min. Ces seuils sont en réalité très variables et dépendent de la pathologie. Pour l'accident vasculaire cérébral ischémique, les valeurs du DSC de la zone de pénombre sont comprises entre 14 et 35 mL/100 g/min. Le DSC au cœur de l'infarctus est compris entre 4,8 et 8,4 mL/100 g/min [35]. Après traumatisme crânien, la valeur du DSC des régions cérébrales qui vont évoluer vers l'ischémie est encore plus variable, rendant pratiquement impossible de définir un seuil ischémique. La valeur de 15 mL/100 g/min a été proposée avec une spécificité de 95 % mais une sensibilité de seulement 43 % pour prédire l'évolution vers la nécrose [36]. Ces valeurs ne prennent pas en compte la durée de l'ischémie qui est un facteur majeur de l'évolution de la région cérébrale considérée.

Modifications pharmacologiques du DSC

Agents agissant sur le système cardiovasculaire

Les vasoconstricteurs (noradrénaline, phényléphrine) ne passent pas la barrière hématoméningée et n'ont pas d'effet sur le DSC [37]. De plus, les agents sympathomimétiques ne modifient pas l'autorégulation cérébrale ou la réponse au CO_2 [38]. En l'absence de lésion cérébrale, on peut donc administrer ces médicaments sans crainte d'un retentissement circulatoire cérébral. À l'inverse, les inhibiteurs calciques, souvent utilisés pour leur effet vasodilatateur périphérique, ont également un effet vasodilatateur cérébral. Le vérapamil injecté dans la carotide interne augmente de 40 % le DSC et diminue les résistances vasculaires cérébrales [39]. Cet effet porte à la fois sur les artères de gros calibre et les artérioles périphériques. Les inhibiteurs calciques perturbent donc l'autorégulation et augmentent le volume sanguin cérébral. Les bêtabloquants n'ont pas d'effet sur la circulation cérébrale, ne modifient pas la réponse vasculaire ou comportementale à une tâche cognitive et ne perturbent pas l'autorégulation [40]. Ceci n'est vrai qu'à l'état physiologique. Chez des animaux ou chez des patients soumis à un stress et à une augmentation de l'activité du système sympathique, l'administration d'un bêtabloquant limite ou abolit l'augmentation du DSC consécutive à ce stress [41, 42].

Tableau 3-III Interprétation de modifications de la saturation veineuse en oxygène cérébral en fonction des données du Doppler transcrânien (DTC).

SjO_2	Causes possibles	DTC	Diagnostic
< 55 %	$CMRO_2$ ↑ ou DSC ↓	Vitesses → ou ↑	$CMRO_2$ ↑
		Vitesses ↓	DSC ↓
> 75 %	$CMRO_2$ ↓↓→ – DSC ↑→↑	Vitesses →↓	$CMRO_2$ ↓↓ (Infarctus cérébral)
		Vitesses ↑	DSC ↑

$CMRO_2$: consommation en oxygène cérébrale ; DSC : débit sanguin cérébral.

Effets des agents anesthésiques sur la circulation cérébrale

Deux éléments sont à prendre en compte pour comprendre l'effet d'un agent anesthésique sur la circulation cérébrale : l'effet propre de l'agent sur les artérioles cérébrales, l'effet indirect lié à la diminution du métabolisme cérébral et au couplage débit/métabolisme. Les effets sur le DSC ne sont pas forcément parallèles aux effets sur le volume sanguin cérébral (VSC).

Anesthésiques intraveineux

Ils comprennent principalement les barbituriques, le propofol et l'étomidate. Tous les agents intraveineux sont des vasoconstricteurs cérébraux car ils diminuent de façon dose-dépendante la $CMRO_2$. Ils diminuent donc le DSC, le VSC et la PIC, alors que le couplage débit/métabolisme, l'autorégulation et la réactivité des vaisseaux au CO_2 sont conservés. La réduction de la $CMRO_2$ est obtenue via une diminution de l'activité électrique, mais non de l'activité basale métabolique des neurones ; par conséquent, il y a un effet plafond de la réduction de la $CMRO_2$ lorsque l'EEG devient plat. L'effet propre du propofol sur les vaisseaux cérébraux est considéré comme neutre ou légèrement vasoconstricteur. L'effet principal du propofol est donc lié à la préservation du couplage débit/métabolisme [43].

Anesthésiques volatils

Tous les halogénés sont des vasodilatateurs cérébraux. En même temps, l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane diminuent la $CMRO_2$ et préservent le couplage débit/métabolisme à faible dose, ce qui provoque une diminution du DSC. Ces trois agents provoquent un EEG plat autour d'une concentration égale à 2 CAM, niveau auquel la diminution du métabolisme est maximale. À faible concentration (jusqu'à 1 CAM), c'est l'effet métabolique qui est prépondérant avec une diminution importante de la $CMRO_2$, une diminution du DSC et une préservation de l'autorégulation du DSC. Au-delà de 1 CAM c'est l'effet

vasodilatateur des halogénés qui prédomine avec une altération dose-dépendante de l'autorégulation du DSC. Le sévoflurane est l'agent le moins vasodilatateur et le desflurane le plus vasodilatateur cérébral [44].

Le protoxyde d'azote (N_2O) est un stimulateur cérébral qui augmente le DSC, la $CMRO_2$ et parfois la PIC, même s'il vient compléter une anesthésie par halogéné à MAC équivalente. La vasodilatation cérébrale qu'il provoque peut être contrôlée par une hypocapnie ou l'addition d'un anesthésique intraveineux. Les anesthésiques volatils, en revanche, n'atténuent pas cette vasodilatation cérébrale : la $CMRO_2$ et le DSC sont plus élevés durant une anesthésie à 1 MAC induite par une combinaison d'agent halogéné et de N_2O qu'avec un agent seul.

Opiacés

Les opiacés, notamment le sufentanil, l'alfentanil, la morphine et le rémifentanil, augmentent la PIC de manière modérée. La cause principale de cette augmentation de la PIC est une vasodilatation cérébrale réflexe après une baisse de la PAM, et donc de la PPC. Cependant un effet propre vasodilatateur des morphiniques sur les vaisseaux cérébraux a aussi été montré. Ces effets vasodilatateurs sont modestes et surviennent surtout lors de l'injection en bolus de posologies élevées. Une titration ou l'administration à débit continu permet de l'éviter. Les opiacés ne réduisent généralement que peu la $CMRO_2$ et n'affectent pas le couplage débit/métabolisme, l'autorégulation ni la réactivité des vaisseaux cérébraux au CO_2.

Pression intracrânienne et œdème cérébral

Pression intracrânienne

Chez l'adulte, l'enceinte crânienne est considérée comme rigide et close bien qu'elle communique avec un important secteur intrarachidien offrant physiologiquement une possibilité d'expansion. La PIC physiologique d'un adulte en décubitus strict est inférieure à 15 mmHg et identique tout le long de l'axe cérébrospinal. Chez le nourrisson, elle oscille entre 2 mmHg et 4 mmHg. Le secteur intracrânien comporte trois volumes : le parenchyme cérébral (70 % à 80 %), le liquide céphalorachidien (LCR 5 % à 20 %) et le volume sanguin cérébral (VSC) (5 % à 15 %). Le volume physiologique du LCR est de l'ordre de 140 mL.

Le principe de Monro-Kellie donne comme constante la somme des trois volumes du $Vol_{cérébral} + Vol_{LCR} + Vol_{sanguin}$ = constante.

Toute addition volumique extrinsèque, ou simplement le changement de volume d'au moins l'un des trois, entraîne une augmentation de la PIC en l'absence d'une réduction réciproque ou équivalente d'au moins un des autres compartiments. Le volume du LCR et le volume sanguin sont rapidement mobilisables. Le cerveau est lentement compressible par modification des secteurs intra- et extracellulaires, ce qui explique que des tumeurs d'évolution lente peuvent atteindre des volumes importants sans signe d'hypertension intracrânienne. L'expansion rapide d'un des volumes intracrâniens entraîne une augmentation de la PIC décrite par Langfitt et comportant deux phases : une première phase de compensation pendant laquelle l'augmentation de la PIC est faible puis une phase de décompensation avec une

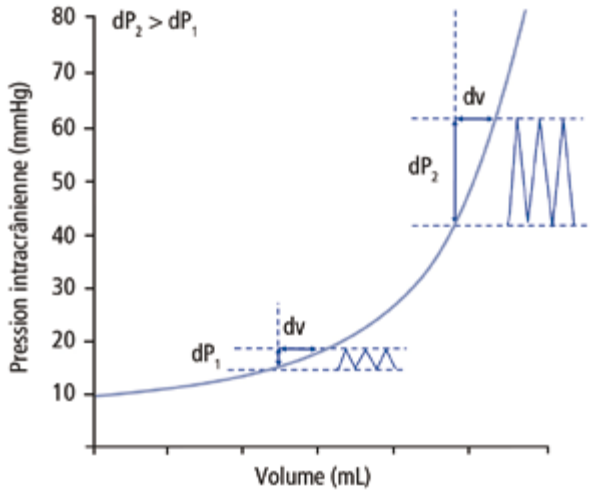


Figure 3-2 Diagramme théorique de la courbe pression/volume intracérébrale. Après 15 mmHg, la courbe augmente de façon exponentielle de telle sorte qu'une même augmentation de volume (dV) produit une augmentation beaucoup plus importante de la pression intracrânienne (dP).

augmentation exponentielle de la PIC (Figure 3-2). Cette courbe permet de comprendre que les phénomènes liés à l'hypertension intracrânienne apparaissent toujours de manière brutale. Pendant la première phase, sur la gauche de la courbe, l'augmentation de volume ne s'accompagne pas de modification significative de pression et est cliniquement silencieuse. L'apparition des symptômes d'hypertension intracrânienne traduit la faillite des mécanismes de compensation et la possibilité d'une augmentation exponentielle de la PIC lorsque le volume intracrânien augmente.

Les facteurs influençant la PIC sont à la fois physiologiques (position relative de la tête par rapport au corps, facteurs métaboliques, pression sanguine) et pathologiques (œdème cérébral, volume des lésions, troubles de la circulation du liquide cérébrospinal, modifications du volume sanguin et des pressions artérielle et veineuse).

Techniques de mesure de la PIC

La technique de mesure de la pression du LCR par ponction lombaire a été décrite par Quincke en 1897. Les méthodes de référence sont les méthodes invasives. La courbe de PIC doit présenter un aspect pulsatile, similaire à celui observé sur une courbe de pression artérielle. La PIC doit augmenter lors des manœuvres de compression abdominale ou jugulaire. Pour les systèmes à transmission liquidienne, le niveau du zéro de pression est le plan horizontal passant par la moitié de la distance tragus-commissure palpébrale externe correspondant au plan des trous de Monro. La méthode de référence est la mesure de la pression du LCR dans les ventricules latéraux par un cathéter relié à un capteur de pression par une colonne de liquide. Ce système peut être recalibré in vivo et l'accès aux ventricules autorise la soustraction thérapeutique de LCR pour diminuer la PIC. Les risques de cette technique sont principalement l'infection et l'hémorragie intracrânienne, ainsi que la difficulté de ponction des ventricules de petite taille. Les systèmes intraparenchymateux sont les plus utilisés. Leur inconvénient majeur est de ne pas pouvoir être recalibré après leur insertion. La validation de ces capteurs est excellente in vitro et la fiabilité de la mesure chez l'homme a été démontrée [45, 46]. Mais il existe une dérive du zéro de référence qui augmente avec la

durée du monitorage nécessitant de changer le capteur en cas de doute au-delà d'une semaine de monitorage.

Les méthodes non invasives ne remplacent pas la mesure directe mais sont intéressantes pour évaluer l'indication d'un monitorage invasif. Le Doppler transcrânien est la méthode la plus utilisée. L'augmentation de la PIC et la diminution de la PPC modifient le flux diastolique qui diminue progressivement quand la PIC augmente pour s'arrêter quand la PIC arrive au niveau de la pression artérielle diastolique. Lorsque la PIC augmente au-dessus de la pression artérielle diastolique, le flux sanguin cérébral diastolique change de sens et reflue vers le cœur. Quand le flux sanguin diastolique rétrograde est égal au flux systolique, il existe un arrêt circulatoire cérébral. Ces modifications sont quantifiables par la mesure des index de pulsatilité ou de résistance (IP et IR) : index de pulsatilité de Gosling (IP = Vs – Vd/Vm) et index de résistance de Pourcelot (IR = Vs – Vd/Vs). L'échographie oculaire avec la mesure de la largeur de la gaine du nerf optique, mesurée 3 mm en arrière du globe oculaire, est bien corrélée à la valeur de la PIC. Une valeur inférieure à 5,86 mm est fortement prédictive de l'absence d'hypertension intracrânienne.

Valeur seuil de PIC et quantité d'hypertension intracrânienne

La valeur normale de la PIC dépend de la position et de l'âge. En position allongée, la valeur normale chez l'adulte est comprise entre 7 et 15 mmHg. En position debout la PIC est d'environ -10 mmHg. La gravité de l'hypertension intracrânienne dépend à la fois de la valeur de la PIC et de la durée d'élévation au-dessus de la valeur seuil. Par exemple, des efforts de toux peuvent augmenter la PIC à 40 mmHg voire 50 mmHg, pendant quelques secondes, sans que cela n'ait aucune incidence sur le pronostic. La valeur arbitrairement choisie dans la majorité des études comme seuil d'HIC est de 20 mmHg. On peut définir une quantité d'HIC en mesurant le temps passé au-dessus de 20 mmHg (en mmHg × h). Une relation entre la quantité d'HIC et le pronostic neurologique à six mois a été montrée [47]. Cette mesure dépend de la fréquence de recueil de la PIC. Deux études ont comparé la moyenne des mesures enregistrées de manière automatique toutes les 15 minutes et la valeur de la PIC et de la PPC horaire notée par l'infirmière. Il existait une excellente corrélation entre les deux méthodes, montrant que l'enregistrement horaire de la PIC était un reflet fiable de sa valeur moyenne.

Le site de monitorage de la PIC a une importance. Dans les états pathologiques, la PIC n'est pas uniformément répartie dans la boîte crânienne car le LCR ne circule pas librement. Il peut exister un gradient entre la fosse cérébrale postérieure et l'espace sus-tentoriel et également un gradient interhémisphérique, ce qui a été montré en clinique et confirmé expérimentalement. Celui-ci est plus fréquent lorsqu'il existe une lésion tumorale d'extension rapide, par exemple un hématome intracrânien ou épidural ou une ischémie cérébrale volumineuse.

Œdème cérébral

Il existe de nombreuses manières de classer l'œdème cérébral : selon le mécanisme (traumatique ou non), son type (cytotoxique, vasogénique ou osmotique), sa localisation (intra- ou extracellulaire), l'atteinte tissulaire (substance grise ou substance blanche), l'état de la barrière hémato-encéphalique (BHE), ses mécanismes physiopathologiques [48]. La classification la plus utile pour le clinicien distingue l'œdème vasogénique (par augmentation de la perméabilité de la BHE), l'œdème cellulaire (anciennement appelé cytotoxique) et l'œdème osmotique. Cependant, ces différents types d'œdème peuvent coexister au cours des états pathologiques.

Mouvements de l'eau à travers la BHE

Les mouvements de l'eau à l'interface sang/cerveau sont liés aux caractéristiques particulières de la BHE. Celle-ci est constituée de trois types cellulaires (cellules endothéliales des microcapillaires, péricytes et astrocytes). Les astrocytes entourent environ 90 % de la surface vasculaire. Des jonctions étanches ou *zonulae occludens* relient les membranes adjacentes de deux cellules endothéliales. Ces jonctions étanches sont principalement constituées de trois protéines transmembranaires : l'occludine, la claudine et la molécule jonctionnelle d'adhésion JAM. Cette structure particulière de la BHE assure au cerveau un environnement extracellulaire très contrôlé en limitant le transport des molécules au seul passage à travers la membrane des cellules endothéliales. Le franchissement de la BHE d'une molécule dépend de son coefficient de solubilité lipidique, de son poids moléculaire et de sa forme. Les petites molécules lipophiles passent librement à travers la BHE. Au contraire, les substances hydrosolubles ne peuvent franchir la BHE par simple diffusion, nécessitant des systèmes de transport spécialisés, en particulier pour les ions, les sucres, les protéines [49].

Les mouvements de l'eau à travers la BHE sont déterminés par l'équation de Starling modifiée tenant compte de l'imperméabilité de la BHE aux ions et donc de l'importance de la pression osmotique :

$$Q = L[(P_{plasma} - P_{cerveau}) - \sigma_{protéine}(\Pi_{protéine,\ plasma} - \Pi_{protéine,\ cerveau}) - \sigma_{ions}(\Pi_{ions,\ plasma} - \Pi_{ions,\ cerveau})]$$

L : coefficient de filtration de la paroi capillaire ; P : pression hydrostatique ; σ : coefficient de réflexion osmotique ; Π : pression osmotique.

Au niveau capillaire, la pression hydrostatique est de l'ordre de 20 à 35 mmHg et la pression hydrostatique cérébrale est la pression intracrânienne (PIC) normalement comprise entre 5 et 10 mmHg. Le gradient de pression hydrostatique est donc compris entre 10 et 30 mmHg. La BHE intacte est totalement imperméable aux protéines et aux ions, ce qui signifie que le coefficient de réflexion σ est égal à 1. La pression osmotique du LCR est d'environ 5100 mmHg. En cas de dilution minime de l'espace extracellulaire cérébral, de 1 % par exemple, la pression osmotique diminue à 5049 mmHg, donc $\Pi_{ions,\ plasma} - \Pi_{ions,\ cerveau} = 51$ mmHg. La pression oncotique dans le LCR étant pratiquement nulle et celle du plasma d'environ 25 mmHg, on a $\Pi_{protéine,\ plasma} - \Pi_{protéine,\ cerveau} = 25$ mmHg. L'équation 1 donne une force motrice pour le mouvement de l'eau égale à 30 – 25 – 51 = -46 mmHg. Une dilution, même faible, de l'espace extracellulaire cérébral, provoque donc une force puissante au retour de l'eau dans le secteur sanguin lorsque la BHE est intacte. Ce mécanisme est aboli en cas de rupture de la BHE. Le coefficient σ_{ions} devient égal à 0 et le coefficient $\sigma_{protéine}$ diminue à une valeur qui dépend de la lésion (pour les capillaires périphériques, ce coefficient est égal à 0,93). L'équation ci-dessus montre que la différence de pression hydrostatique devient un élément important déterminant les mouvements d'eau vers le secteur extracellulaire cérébral.

Il existe également des systèmes spécifiques du transport de l'eau qui jouent un rôle propre dans la détermination de l'œdème cérébral, les aquaporines, notamment l'aquaporine 4 (AQP4) la plus répandue dans le système nerveux central. La densité de ces canaux est particulièrement élevée à l'interface entre le cerveau et les espaces liquidiens (sang, espaces sous-arachnoïdiens, ventricules). L'AQP4 est exprimée à la fois dans les astrocytes, les cellules endothéliales et les cellules épendymaires. Les neurones sont dépourvus d'AQP4. Le rôle des AQP cérébrales en pathologie est encore mal connu mais ces canaux facilitent les mouvements d'eau.

Œdème vasogénique

Il est lié à une augmentation de la perméabilité de la BHE, provoquant un passage d'eau, de solutés et de protéines dans le secteur extracellulaire. Il prédomine dans la substance blanche. La cascade inflammatoire est certainement un des processus essentiels de la constitution de cette forme d'œdème [50]. L'activation du complément, à la fois à partir des neurones et de la glie, est le point de départ de la cascade inflammatoire. Elle est suivie d'une libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1) qui sont de puissants médiateurs de l'inflammation cérébrale. Ces cytokines favorisent la pénétration de leucocytes à travers la BHE. Ceux-ci libèrent des protéases et des radicaux libres qui altèrent l'intégrité de la BHE et contribuent à aggraver l'œdème cérébral. L'IL-6 aurait plutôt un effet neuroprotecteur et réparateur du système nerveux central, grâce à ses effets antioxydants et de stimulation de l'angiogenèse. Le système kinine-kallicréine joue un rôle par la libération de bradykinine qui augmente la perméabilité de la BHE. Expérimentalement, l'inhibition des récepteurs B2 à la bradykinine diminue l'œdème cérébral post-traumatique.

Dans ces mécanismes physiopathologiques agissant sur l'œdème cérébral, le temps est un facteur essentiel. Le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) est un exemple de l'importance de la fenêtre temporelle étudiée. À long terme sur le cerveau ischémique, l'angiogenèse induite par le VEGF est certainement favorable. Mais le VEGF augmente également la perméabilité vasculaire. Il a été montré sur un modèle d'ischémie veineuse que l'inhibition du VEGF diminuait l'œdème cérébral et la taille de l'infarctus [51].

Œdème cellulaire

Initialement, l'œdème cellulaire était dénommé œdème « cytotoxique » car consécutif à des toxines cellulaires. En réalité, cet œdème est retrouvé dans un grand nombre d'états pathologiques non toxiques, notamment les atteintes traumatiques. Il s'agit d'un œdème à la fois de la substance grise et de la substance blanche qui consiste principalement en un gonflement astrocytaire. Il n'y a pas, en général, de gonflement du corps neuronal et des axones. On peut même observer, en microscopie électronique, un gonflement astrocytaire associé à une contraction des neurones à la phase initiale d'une ischémie. Les conséquences de l'œdème cellulaire sont la dépolarisation membranaire avec la perte de K^+ intracellulaire associée à l'entrée de Ca^{++} et la libération d'aminoacides excitateurs dans l'espace extracellulaire, ceci conduisant à la mort cellulaire. L'activation des processus de coagulation et notamment de la thrombine joue un rôle important en clinique dans le développement de cet œdème.

Œdème osmotique

La BHE intacte se comporte comme une membrane osmotique (*voir plus haut*) et les mouvements d'eau suivent le gradient osmotique. Cependant, il existe une adaptation des cellules cérébrales en fonction des variations de l'osmolarité. En cas d'agression hypotonique, les cellules chassent des molécules osmotiquement actives pour réduire le gradient osmotique. Le phénomène est inversé en cas d'hypertonie plasmatique. Les molécules osmotiquement actives sont de deux types, non organiques (électrolytes) et organiques ou idiogéniques. Les acides aminés représentent 50 % des osmoles organiques. Ce sont principalement la glutamine et le glutamate. Lors de variations aiguës de l'osmolarité plasmatique, les osmoles non organiques interviennent en premier. Les osmoles organiques sont mises en jeu dans un second temps, lors de variations prolongées de l'osmolarité.

Cette régulation permet de comprendre que les variations aiguës d'osmolarité soient très mal supportées en clinique. Une hyponatrémie aiguë inférieure à 120 mmol/L s'accompagne de convulsions, d'un œdème cérébral sévère et peut conduire au décès en l'absence d'une correction urgente. À l'inverse, des hyponatrémies profondes et chroniques, autour de 100 mmol/L, peuvent être étonnamment bien supportées [52]. La correction rapide de l'hypo-osmolarité peut conduire aux tableaux de myélinolyse centropontine. Ceci s'explique par la récupération très lente des osmoles organiques dans les cellules cérébrales.

Méthodes de mesure de l'œdème cérébral

Certaines méthodes de mesure sont purement expérimentales (mesure du contenu en eau du cerveau par gravimétrie spécifique, passage transmembranaire du bleu Evans ou de l'albumine marquée à l'iode 125). Les méthodes utilisables en cliniques reposent sur le scanner à rayons X et l'IRM. Le scanner permet une mesure du volume cérébral mais également une mesure de la densité des tissus par la valeur des unités Hounsfield. Du fait d'une relation linéaire entre la densité au scanner et la gravité spécifique, une relation peut être établie qui permet de mesurer le poids du cerveau ou d'une région cérébrale [53]. Il a été décrit de nombreuses méthodes d'évaluation du contenu en eau intracérébral par IRM. L'imagerie après injection de produit de contraste permet d'évaluer l'intégrité de la BHE. La mesure du coefficient de diffusion apparent (ADC), sur une imagerie de diffusion, est très largement utilisée. L'ADC est élevé en cas d'œdème vasogénique et diminué dans l'œdème cellulaire. D'autres techniques d'IRM, comme la mesure du T1 quantitatif, ont été décrites.

Protection cérébrale

Les différentes étapes conduisant à l'aggravation des lésions cérébrales sont décrites schématiquement dans la Figure 3-3. Certains phénomènes interviennent très rapidement après l'agression initiale. Ce sont notamment les processus liés à une libération massive de glutamate. Ce glutamate va stimuler les récepteurs NMDA, entraînant une accumulation de calcium intracellulaire, processus favorisant la nécrose des cellules. Une autre cible pour la neuroprotection est la production de radicaux libres très précocement après l'agression. Dans un second temps, l'aggravation des lésions est liée à l'activation de phénomènes inflammatoires, notamment liés à la production d'interleukine-1 et de TNF-α. Enfin,

l'activation des voies de l'apoptose qui débute très précocement après l'agression et s'étend sur plusieurs semaines est responsable de l'aggravation progressive des lésions. Parallèlement à ces mécanismes d'aggravation, des mécanismes de réparation et de régénération sont à l'œuvre. Ils sont basés sur la plasticité cérébrale et sur des mécanismes d'angiogenèse et de neurogenèse permettant la réparation de l'unité neurovasculaire comportant des vaisseaux, des neurones et des cellules gliales. Les stratégies neuroprotectrices visent soit à bloquer certains mécanismes d'aggravation soit à favoriser la neuroréparation. Les premières stratégies visaient à bloquer les mécanismes immédiats d'aggravation des lésions grâce à des anticalciques ou des agents bloquant la libération ou l'activité du glutamate (antagonistes des récepteurs NMDA). Ces stratégies efficaces dans les modèles animaux se sont révélées être des échecs cliniques. Une des raisons était probablement une durée d'évaluation trop courte dans les modèles animaux initiaux méconnaissant l'influence des phénomènes physiopathologiques retardés. Une autre voie de recherche est de limiter l'inflammation ou l'apoptose. L'approche la plus classique est basée sur le préconditionnement. De nombreuses études expérimentales mais également quelques études cliniques [54] montrent qu'une ischémie cérébrale peu grave limite les conséquences d'une ischémie plus grave par la suite. Ce phénomène est appelé préconditionnement ischémique actif des voies de signalisation intracellulaire anti-apoptotiques. Il peut être reproduit par certains agents pharmacologiques qui activent ces mêmes voies métaboliques. Il s'agit alors d'un préconditionnement pharmacologique [55]. Enfin, les dernières voies de recherche visent à augmenter les processus de neurorégénération par l'injection de cellules souches. Il peut s'agir de cellules souches neurales injectées soit par voie systémique soit in situ ou il peut s'agir de progéniteurs endothéliaux. Ces derniers sont plus faciles à obtenir et atteignent plus facilement la lésion cérébrale. Ils permettent expérimentalement d'accroître l'angiogenèse puis, par un effet paracrine, de favoriser la migration de cellules neurales afin de reconstituer l'unité neurovasculaire.

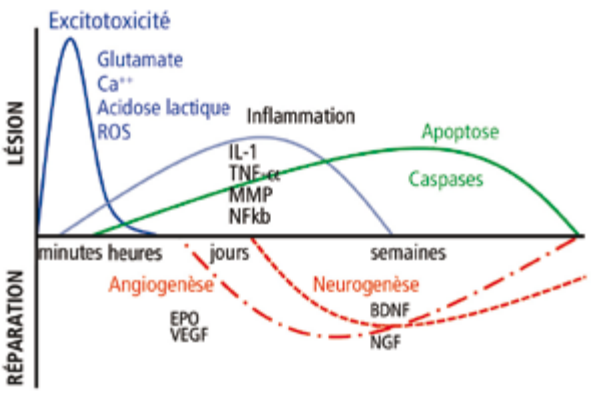


Figure 3-3 Mécanismes d'aggravation des lésions cérébrales en fonction du temps (ROS : radicaux libres ; IL-1 : interleukine 1 ; TNF : *tumor necrosis factor* ; MMP : *matrix metalloprotease* ; NFkb : *nuclear factor b*) et de régénération (EPO : *érythropoitine* ; VEGF : *vascular endothelial growth factor* ; BDNF : *brain derived neurotrophic factor* ; NGF : *nerve growth factor*).

Hypothermie

L'hypothermie a un statut à part dans la protection cérébrale car c'est la méthode de loin la plus efficace pour réduire les lésions cérébrales dans tous les modèles expérimentaux. C'est également le seul traitement qui a montré un effet bénéfique chez l'homme en réduisant la mortalité et la morbidité neurologiques dans les suites d'un arrêt circulatoire. Son action est ubiquitaire sur la plupart des mécanismes d'aggravation des lésions cérébrales. Elle diminue la libération de glutamate et la production de radicaux libres, limite les lésions de la BHE, limite les phénomènes inflammatoires après une agression cérébrale, possède des effets anti-apoptotiques.

Électrophysiologie cérébrale

L'EEG correspond à l'enregistrement de l'activité électrique cérébrale. Il détecte des potentiels d'une amplitude (20 à 200 microvolts) mille fois inférieure à l'ECG. Les potentiels enregistrés avec l'EEG correspondent à la sommation des potentiels postsynaptiques excitateurs et inhibiteurs des dendrites neuronaux, particulièrement ceux des régions les plus superficielles du cortex cérébral. Chaque électrode d'EEG recueille l'activité de l'arbre dendritique d'approximativement 50 000 à 500 000 neurones pyramidaux. Il peut être divisé en 4 bandes de fréquences comprises entre 0,5 et 35 Hz : bêta (13-35 Hz), alpha (8-13 Hz), thêta (4-8 Hz) et delta (< 4 Hz) (Figure 3-4).

L'aspect de l'EEG normal est de faible amplitude et dominé, chez un sujet éveillé au repos, les yeux fermés, par un rythme alpha, prédominant au niveau des électrodes occipitales et disparaissant lorsque le sujet ouvre les yeux. Lorsque le sujet est engagé dans une tâche cognitive, le rythme alpha disparaît et fait place à une activité peu ample, peu synchronisée et plus rapide : le rythme bêta (13-35 Hz).

Un élément important de l'EEG est sa réactivité à différents facteurs intrinsèques et extrinsèques comme l'état de vigilance (éveil, sommeil), l'ouverture des yeux, les stimulations nociceptives et le bruit. En particulier, l'endormissement s'accompagne de la disparition du rythme alpha, de l'apparition d'un rythme plus lent – le rythme thêta (4-8 Hz) – accompagné de bouffées d'activité d'une fréquence d'environ 14 Hz ou *spindles*. Lors du sommeil lent profond, on observe un rythme très lent : le rythme delta (< 4 Hz).

Les anomalies de l'EEG peuvent être décomposées en trois catégories : la détérioration du rythme de fond normal (activités trop lentes ou trop rapides en fonction de l'état de vigilance) ; l'apparition d'ondes anormales parmi lesquelles il est important de relever les activités irritatives (pointes, pointes-ondes) caractéristiques de l'épilepsie et les *burst suppression* (bouffées paroxystiques d'activité entrecoupées de silence électrique), signes de souffrance cérébrale ou de sédation profonde par propofol ou barbituriques ; la disparition de toute activité (Figure 3-5).

Modifications de l'EEG par les agents hypnotiques

Les modifications de l'activité électrique du cortex cérébral, en réponse à l'administration d'agents anesthésiques, sont décrites

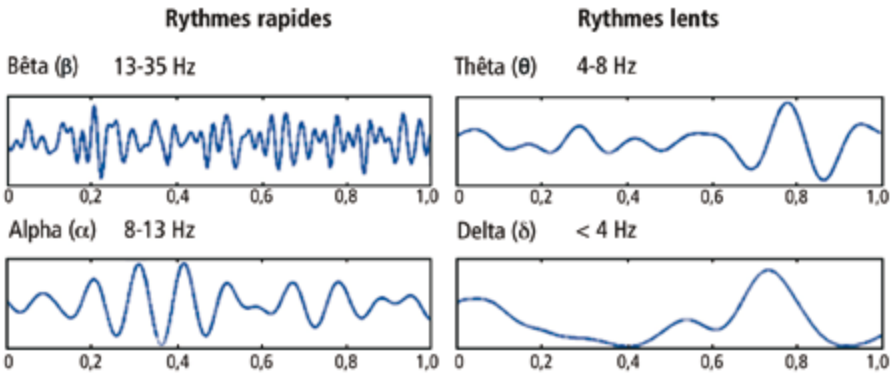


Figure 3-4 Les différents rythmes d'ondes composant l'EEG.

depuis 1937 par Gibbs et Gibbs. Les agents anesthésiques agissent de manière globale sur le cerveau en diminuant son métabolisme. Cet hypométabolisme provoque des modifications électrophysiologiques qui permettent de relier la variation de paramètres EEG à l'effet des agents sur l'activité neuronale. Ceci témoigne d'une relation entre un indice d'activité fonctionnelle (EEG) et la dépression métabolique liée à l'anesthésie. Les agents hypnotiques GABAergiques produisent initialement une phase d'excitation caractérisée par une désynchronisation (probablement par la perte de la fonction inhibitrice synaptique) avec l'apparition de rythmes bêta rapides. L'amplitude augmente lorsque l'EEG se synchronise, avec une prédominance de rythme alpha. L'augmentation de dose ralentit l'EEG (avec l'apparition d'ondes delta) jusqu'à l'apparition de *burst suppression* et finalement d'un tracé iso-électrique. Tous ces effets peuvent être observés avec le propofol, les barbituriques et certains agents anesthésiques halogénés. A contrario, les benzodiazépines, base de la sédation en réanimation, se contentent de générer la plupart du temps des fréquences rapides (ondes bêta). Le ralentissement n'est observé qu'à très fortes posologies et de façon inconstante avec une grande variabilité interindividuelle. Les morphinomimétiques, n'ont, aux posologies utilisées en routine, que peu d'effets sur l'EEG alors qu'ils potentialisent grandement l'effet sédatif.

Modifications de l'EEG par la souffrance cérébrale

Lorsque le DSC baisse, on observe de profondes modifications de l'électrogenèse (Tableau 3-IV). Lorsque le DSC chute au-dessous de 25 à 35 mL/100 g/min, on observe dans les secondes qui suivent une disparition progressive des ondes rapides. À un stade plus avancé survient un ralentissement important de l'électrogenèse lié à l'apparition d'ondes delta, puis lorsque le DSC est inférieur à 8-10 mL/100 g/min, les lésions neuronales deviennent irréversibles, et apparaissent des *burst suppression* ou un tracé iso-électrique. Il doit être mentionné qu'une ischémie constituée depuis plusieurs heures n'est pas diagnostiquée par l'EEG et que les modifications de l'EEG induites par l'ischémie concernent uniquement les atteintes corticales. Une ischémie sous-corticale n'entraîne pas ou peu (activité thêta focale) de modifications de l'EEG.

Méthodes d'analyse de l'EEG spontanée

La méthode de référence d'interprétation de l'EEG est l'analyse du tracé brut, avec un montage standardisé des électrodes de recueil du signal (montage « 10-20 »). Cette analyse permet de repérer des

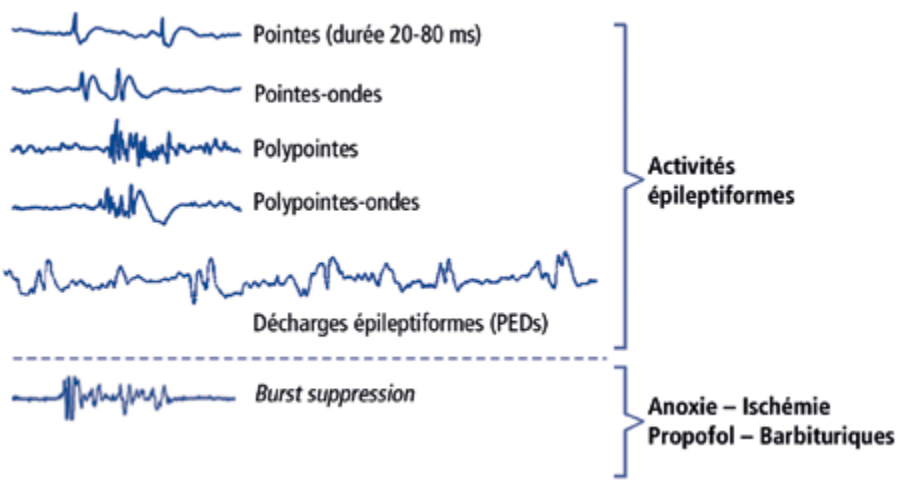


Figure 3-5 Aspect des différentes activités épileptiformes observées en intercritique et des *burst suppression*.

Tableau 3-IV Altération de l'EEG en relation avec les variations du débit sanguin cérébral (DSC).

DSC (mL/100 g/min)	*Altérations EEG*	*Fréquences (Hz)*
25-35	Perte des fréquences rapides bêta	< 13
18-25	Ralentissement de l'électrogenèse	5-7
12-18	Apparition d'ondes lentes delta	1-4
< 8-10	Aplatissement de l'EEG – *Burst supression* – Tracé plat	< 1

ondes anormales, des différences d'activité au niveau des différentes zones enregistrées et la réactivité cérébrale. Cette analyse nécessite une formation préalable, demande du temps et n'est pas utilisable en routine en anesthésie ou en réanimation. Néanmoins, le tracé brut reste la référence et doit pouvoir être obtenu si besoin pour éliminer des artefacts ou comprendre l'évolution des paramètres issus d'une analyse informatisée. Afin de simplifier l'analyse de l'EEG, de nombreuses méthodes d'analyse du tracé ont été décrites. Les méthodes principales reposent sur une analyse fréquentielle du tracé. La méthode la plus classique est l'analyse spectrale basée sur la décomposition du tracé en plusieurs ondes sinusoïdales simples selon le théorème de Fourier. Cette méthode permet d'obtenir la puissance du signal dans les différentes bandes de fréquence définies ci-dessus. L'analyse bispectrale est d'introduction plus récente. Appliquée après une transformée de Fourier, elle a pour but de quantifier le degré de synchronisation et les relations de phase entre les différentes composantes du spectre. Une autre méthode d'analyse est la mesure de l'entropie spectrale qui mesure le degré d'ordre du système. Schématiquement, plus le signal est lent et synchrone, plus l'entropie est basse, ce qui survient en anesthésie profonde ou lorsqu'il existe une souffrance cérébrale. Ces méthodes d'analyses ont été initialement développées pour le monitorage de la profondeur de l'anesthésie. Elles commencent à être utilisées en réanimation, principalement pour le monitorage des activités épileptiques en continu chez les patients dans le coma. Il a été montré qu'il existait des états de mal épileptique non convulsivants dans certaines atteintes cérébrales graves qui étaient associées à un mauvais pronostic. L'activité épileptiforme peut être divisée en activité inter-critique et per-critique. L'activité EEG inter-critique consiste en des pointes isolées ou des complexes comprenant des pointes avec des ondes lentes. Une pointe est une onde triphasique d'une durée comprise entre 20 et 80 ms et d'une amplitude d'au moins le double de l'activité de fond. La combinaison de pointes et d'ondes lentes est appelée « pointes-ondes » (*voir* Figure 3-5). Les anomalies per-critiques correspondent à des bouffées rythmiques de « pointes-ondes » mais aussi à des bouffées rythmiques d'ondes bêta, alpha, thêta qui augmentent d'amplitude et diminuent en fréquence durant l'évolution de la crise. La constatation de telles anomalies permet le diagnostic de « crise électrique ». Ainsi, toutes les pointes ne sont pas des crises et toutes les crises électriques ne contiennent pas des pointes. Les crises électriques durent généralement de 5 secondes à 2 minutes et cessent assez brutalement. Si une crise dure plus longtemps, le terme d'EME peut être employé. Si les crises électriques ne sont pas accompagnées de manifestations cliniques, en particulier de manifestations motrices, elles sont dénommées « crises non convulsives » et en cas de phénomène prolongé d'« état de mal épileptique non convulsif ».

Potentiels évoqués

Les potentiels évoqués correspondent à des modifications de l'activité cérébrale en réponse à des stimuli. De nombreux stimuli ont été utilisés, seuls les potentiels évoqués auditifs (PEA) se sont révélés être les plus facilement utilisables pour la surveillance de l'anesthésie. Les PEA correspondent à des oscillations (ou ondes) positives ou négatives qui suivent un stimulus calibré dans un intervalle de temps définit. Les PEA résultent de variations des potentiels de membranes des neurones au niveau du système auditif. De part leur faible amplitude (quelques microvolts), ils ne sont pas visibles sur un tracé EEG brut. La méthode utilisée afin de les isoler dans le signal EEG consiste à moyenner des fragments successifs de l'EEG enregistrés en réponse à une multitude de stimuli identiques. Les PEA restent constants pour chaque stimulus alors que les signaux de l'EEG spontané, indépendants de la stimulation auditive, varient et disparaîtront avec le moyennage. Le principal inconvénient de ce principe est le temps nécessaire à l'acquisition. Cette technique exige la sommation de plusieurs centaines de réponses. Les stimuli auditifs sont répétés à une fréquence assez lente (6-9 Hz) pour que la réponse évoquée soit complètement terminée avant l'application du stimulus suivant. Les PEA transitoires sont classifiés en fonction de leurs latences : rapides (6-10 millisecondes), moyennes (10-50 millisecondes), lentes (50-250 millisecondes) et tardives (> 250 millisecondes). Les latences rapides sont composées de six ondes qui proviennent du tronc cérébral et des structures profondes (Figure 3-6). Elles sont classiquement utilisées afin de monitorer l'intégrité du réseau auditif au cours de procédures neurochirurgicales. Elles sont relativement insensibles à l'effet des agents anesthésiques aux doses usuelles. Les ondes de latences moyennes (MLAEP : *middle latency auditory evoked potentials*) correspondent à l'arrivée du potentiel d'action au niveau du cortex auditif primaire (réponse corticale précoce) et sont les plus utilisées en anesthésie. Les agents anesthésiques induisent aux concentrations utilisées en clinique un allongement de la latence et une diminution d'amplitude de ces oscillations. Les ondes de latences tardives qui reflètent un

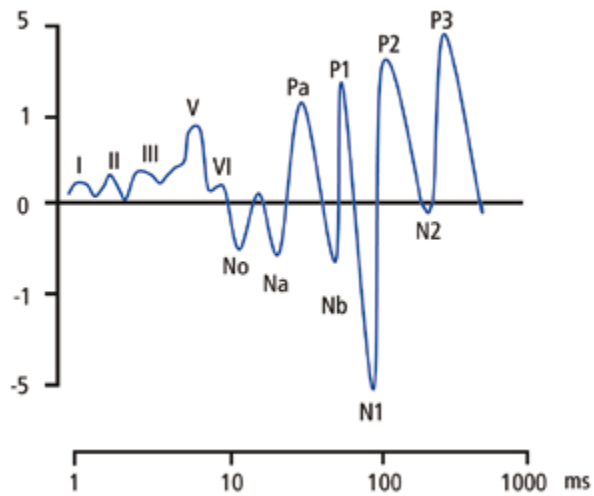


Figure 3-6 Représentation schématique des oscillations EEG évoquées par un stimulus auditif.

traitement du signal par les aires associatives (réponse corticale tardive) sont trop sensibles à l'effet des agents anesthésiques pour être utilisées en routine. Elles disparaissent dès l'obtention d'une sédation. Les MLAEP possèdent trois composantes : Na, Pa et Nb avec une latence respective chez un sujet conscient de 15-20, 25-30 et 40 millisecondes. Une deuxième composante positive Pb est parfois présente. La première lettre se réfère à la polarité (N : négative ; P : positive) et la deuxième à leur ordre d'apparition.

BIBLIOGRAPHIE

1. Magistretti PJ, Pellerin L, Rothman DL, Shulman RG. Energy on demand. Science. 1999;283:496-7.
2. Buijs PC, Krabbe-Hartkamp MJ, Bakker CJ, de Lange EE, Ramos LM, Breteler MM, et al. Effect of age on cerebral blood flow: measurement with ungated two-dimensional phase-contrast MR angiography in 250 adults. Radiology. 1998;209:667-74.
3. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, Wielopolski PA, Vrooman HA, Hofman A, et al. Total cerebral blood flow and total brain perfusion in the general population: the Rotterdam Scan Study. J Cereb Blood Flow Metab. 2008;28:412-9.
4. Kennedy C, Sokoloff L. An adaptation of the nitrous oxide method to the study of the cerebral circulation in children; normal values for cerebral blood flow and cerebral metabolic rate in childhood. J Clin Invest. 1957;36:1130-7.
5. Fischer A, Truemper E. Transcranial Doppler applications in the neonate and child. In : Babikian V, Wechsler L. Transcranial Doppler ultrasonography. St-Louis: Mosby; 1993. p. 282-302.
6. Bruder N, Cohen B, Pellissier D, Francois G. The effect of hemodilution on cerebral blood flow velocity in anesthetized patients. Anesth Analg. 1998;86:320-4.
7. Tomiyama Y, Jansen K, Brian JE, Jr, Todd MM. Hemodilution, cerebral O_2 delivery, and cerebral blood flow: a study using hyperbaric oxygenation. Am J Physiol. 1999;276(4 Pt 2):H1190-6.
8. Rebel A, Lenz C, Krieter H, Waschke KF, Van Ackern K, Kuschinsky W. Oxygen delivery at high blood viscosity and decreased arterial oxygen content to brains of conscious rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001;280:H2591-7.
9. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. J Cereb Blood Flow Metab. 2003;23:513-30.
10. Michenfelder JD, Milde JH. The relationship among canine brain temperature, metabolism, and function during hypothermia. Anesthesiology. 1991;75:130-6.
11. Croughwell N, Smith LR, Quill T, Newman M, Greeley W, Kern F et al. The effect of temperature on cerebral metabolism and blood flow in adults during cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992;103:549-54.
12. Brown MM, Wade JP, Marshall J. Fundamental importance of arterial oxygen content in the regulation of cerebral blood flow in man. Brain. 1985;108(Pt 1):81-93.
13. Shapiro W, Wasserman AJ, Baker JP, Patterson JL Jr. Cerebrovascular response to acute hypocapnic and eucapnic hypoxia in normal man. J Clin Invest. 1970;49:2362-8.
14. Gupta AK, Menon DK, Czosnyka M, Smielewski P, Jones JG. Thresholds for hypoxic cerebral vasodilation in volunteers. Anesth Analg. 1997;85:817-20.
15. Chen JJ, Pike GB. Global cerebral oxidative metabolism during hypercapnia and hypocapnia in humans: implications for BOLD fMRI. J Cereb Blood Flow Metab. 2010;30:1094-9.
16. Engvall C, Ryding E, Wirestam R, Holtas S, Ljunggren K, Ohlsson T, et al. Human cerebral blood volume (CBV) measured by dynamic susceptibility contrast MRI and 99mTc-RBC SPECT. J Neurosurg Anesthesiol. 2008;20:41-4.
17. Fortune JB, Feustel PJ, deLuna C, Graca L, Hasselbarth J, Kupinski AM. Cerebral blood flow and blood volume in response to O_2 and CO_2 changes in normal humans. J Trauma 1995;39:463-71; discussion 471-462.
18. Gruhn N, Larsen FS, Boesgaard S, Knudsen GM, Mortensen SA, Thomsen G, et al. Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. Stroke. 2001;32:2530-3.
19. Grillo P, Bruder N, Auquier P, Pellissier D, Gouin F. Esmolol blunts the cerebral blood flow velocity increase during emergence from anesthesia in neurosurgical patients. Anesth Analg. 2003;96:1145-9.
20. Bouma G, Muizelaar J. Relationship between cardiac output and cerebral blood flow in patients with intact and with impaired autoregulation. J Neurosurg. 1990;73:368-74.
21. Roy C, Sherrington C. On the regulation of the blood-supply of the brain. J Physiol. 1890;11:85-108.
22. Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, Heather JD, Buckingham P, Healy MJ, et al. Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. Brain. 1990;113(Pt 1):27-47.
23. Fazekas F, Niederkorn K, Schmidt R, Offenbacher H, Horner S, Bertha G, et al. White matter signal abnormalities in normal individuals: correlation with carotid ultrasonography, cerebral blood flow measurements, and cerebrovascular risk factors. Stroke. 1988;19:1285-8.
24. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. Cerebrovasc Dis. 2001;11(Suppl1):2-8.
25. Mintun MA, Lundstrom BN, Snyder AZ, Vlassenko AG, Shulman GL, Raichle ME. Blood flow and oxygen delivery to human brain during functional activity: theoretical modeling and experimental data. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:6859-64.
26. Zonta M, Angulo MC, Gobbo S, Rosengarten B, Hossmann KA, Pozzan T, et al. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. Nat Neurosci. 2003;6:43-50.
27. Lucas SJ, Tzeng YC, Galvin SD, Thomas KN, Ogoh S, Ainslie PN. Influence of changes in blood pressure on cerebral perfusion and oxygenation. Hypertension. 2010;55:698-705.
28. Pearce WJ, D'Alecy LG. Hemorrhage-induced cerebral vasoconstriction in dogs. Stroke. 1980;11:190-7.
29. Joshi S, Young WL, Duong H, Aagaard BA, Ostapkovich ND, Connolly ES, et al. Intracarotid nitroprusside does not augment cerebral blood flow in human subjects. Anesthesiology. 2002;96:60-6.
30. Wallis SJ, Firth J, Dunn WR. Pressure-induced myogenic responses in human isolated cerebral resistance arteries. Stroke. 1996;27:2287-90; discussion 2291.
31. Munis J, Lozada L. Giraffes, siphons, and starling resistors. J Neurosurg Anesthesiol. 2000;12:290-6.
32. Burton A. On the physical equilibrium of the small blood vessels. Am J Physiol. 1951;164:319-29.
33. Thees C, Scholz M, Schaller MDC, Gass A, Pavlidis C, Weyland A, et al. Relationship between intracranial pressure and critical closing pressure in patients with neurotrauma. Anesthesiology. 2002;96:595-9.
34. Weyland A, Buhre W, Grund S, Ludwig H, Kazmaier S, Weyland W, et al. Cerebrovascular tone rather than intracranial pressure determines the effective downstream pressure of the cerebral circulation in the absence of intracranial hypertension. J Neurosurg Anesthesiol. 2000;12:210-6.
35. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. Stroke. 2006;37:1334-9.
36. Botteri M, Bandera E, Minelli C, Latronico N. Cerebral blood flow thresholds for cerebral ischemia in traumatic brain injury. A systematic review. Crit Care Med. 2008;36:3089-92.
37. Strebel SP, Kindler C, Bissonnette B, Tschaler G, Deanovic D. The impact of systemic vasoconstrictors on the cerebral circulation of anesthetized patients. Anesthesiology. 1998;89:67-72.

38. Moppett IK, Wild MJ, Sherman RW, Latter JA, Miller K, Mahajan RP. Effects of ephedrine, dobutamine and dopexamine on cerebral haemodynamics: transcranial Doppler studies in healthy volunteers. Br J Anaesth. 2004;92:39-44.
39. Joshi S, Meyers PM, Pile-Spellman J, Wang M, Sahlein DH. Intracarotid verapamil decreases both proximal and distal human cerebrovascular resistance. Anesthesiology. 2004;100:774-81.
40. Heinke W, Zysset S, Hund-Georgiadis M, Olthoff D, von Cramon DY. The effect of esmolol on cerebral blood flow, cerebral vasoreactivity, and cognitive performance: a functional magnetic resonance imaging study. Anesthesiology. 2005;102:41-50.
41. Bruder N, Pellissier D, Grillot P, Gouin F. Cerebral hyperemia during recovery from general anesthesia in neurosurgical patients. Anesth Analg. 2002;94:650-4.
42. Bryan RMJ. Cerebral blood flow and energy metabolism during stress. Am J Physiol. 1990;259(2Pt2):H269-80.
43. Dagal A, Lam AM. Cerebral autoregulation and anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol. 2009;22:547-52.
44. Duffy CM, Matta BF. Sevoflurane and anesthesia for neurosurgery: a review. J Neurosurg Anesthesiol. 2000;12:128-40.
45. Chambers KR, Kane PJ, Choksey MS, Mendelow AD. An evaluation of the camino ventricular bolt system in clinical practice. Neurosurgery. 1993;33:866-8.
46. Czosnyka M, Czosnyka Z, Pickard JD. Laboratory testing of three intracranial pressure microtransducers: technical report. Neurosurgery. 1996;38:219-24.
47. Vik A, Nag T, Fredriksli OA, Skandsen T, Moen KG, Schirmer-Mikalsen K, et al. Relationship of « dose » of intracranial hypertension to outcome in severe traumatic brain injury. J Neurosurg. 2008;109:678-84.
48. Payen JF, Fauvage B, Falcon D, Lavagne P. Œdème cérébral par lésion de la barrière hémato-encéphalique : mécanismes et diagnostic. Ann Fr Anesth Réanim. 2003;22:220-5.
49. Copin JC, Gasche Y. Morphologie et physiologie de la barrière hémato-encéphalique. Ann Fr Anesth Réanim. 2003;22:202-14.
50. Lescot T, Marchand-Verrecchia C, Puybasset L. Stratégies anti-inflammatoires et traumatisme crânien. Ann Fr Anesth Réanim. 2006;25:755-60.
51. Kimura R, Nakase H, Tamaki R, Sakaki T. Vascular endothelial growth factor antagonist reduces brain edema formation and venous infarction. Stroke. 2005;36:1259-63.
52. Sterns RH, Silver SM. Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. Am J Med. 2006;119(7Suppl1):S12-6.
53. Lescot T, Bonnet MP, Zouaoui A, Muller JC, Fetita C, Coriat P, et al. A quantitative computed tomography assessment of brain weight, volume, and specific gravity in severe head trauma. Intensive Care Med. 2005;31:1042-50.
54. Wegener S, Gottschalk B, Jovanovic V, Knab R, Fiebach JB, Schellinger PD, et al. Transient ischemic attacks before ischemic stroke: preconditioning the human brain? A multicenter magnetic resonance imaging study. Stroke. 2004;35:616-21.
55. Codaccioni JL, Velly LJ, Moubarik C, Bruder NJ, Pisano PS, Guillet BA. Sevoflurane preconditioning against focal cerebral ischemia: inhibition of apoptosis in the face of transient improvement of neurological outcome. Anesthesiology. 2009;110:1271-8.

PHYSIOLOGIE RÉNALE

4

Arnaud MARI et Stanislas FAGUER

Le rein constitue un organe clé dans le maintien de la stabilité du milieu intérieur en assurant la filtration, la réabsorption et l'élimination sélective et adaptée de l'eau, des électrolytes et de divers composés notamment protéiques issus du métabolisme cellulaire. Il vise à la fois à la permanence de la composition biochimique du milieu extracellulaire et à la tonicité et au volume des compartiments liquidiens de l'organisme, éléments nécessaires au bon fonctionnement de la cellule. En pratique, l'équilibre des diverses balances métaboliques consiste en une excrétion urinaire ajustée à la charge métabolique filtrée, aux apports exogènes, ainsi qu'à la production endogène des composés minéraux (exemple : électrolytes) et organiques (exemple : déchets azotés). Outre son rôle dans l'homéostasie métabolique, il collabore à divers systèmes intégrés en particulier cardiovasculaires (régulation de la pression artérielle et contrôle des secteurs liquidiens de l'organisme). Il possède une fonction hormonale (endocrine et autocrine) en sécrétant différents composés participant à la régulation de l'hémodynamique systémique et intrarénale, à l'érythropoïèse (production d'érythropoïétine par les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire), et à divers éléments importants du métabolisme phosphocalcique ou du métabolisme osseux (exemple : synthèse de la vitamine D bio-active). Enfin, il est impliqué dans le métabolisme intermédiaire par ses fonctions anaboliques/cataboliques (catabolisme protéique, néoglucogenèse, lactate, glutamine...) et d'épuration des xénobiotiques (toxiques exogènes, médicaments) [1, 4].

La fonction rénale repose schématiquement sur trois processus séquentiels : 1) un phénomène de *filtration* de l'eau et de certains solutés au niveau de l'appareil glomérulaire formant un ultrafiltrat brut (urine primitive) ; 2) un mécanisme de *réabsorption* sélective de divers composés le long des différents segments tubulaires dont l'épithélium est pourvu de transporteurs membranaires ; 3) et des propriétés de *sécrétion*, adaptatives, à partir de la vascularisation péritubulaire, en vue d'ajuster la composition de l'urine finale. Il faut souligner que les régulations de la réabsorption de l'eau et des électrolytes s'opèrent de façon indépendante, et c'est cette caractéristique qui confère au rein la possibilité d'équilibrer finement les différentes balances métaboliques.

Ce chapitre aborde les notions fondamentales et générales de physiologie rénale. Il est construit en privilégiant la relation structure-fonction à des fins didactiques : rappels morphologiques (structure et ultrastructure de l'unité fonctionnelle rénale, le néphron) ; description des principales fonctions glomérulaires et tubulaires, de l'hémodynamique intrarénale et de leurs régulations respectives. Divers corollaires physiopathologiques sont aussi envisagés, afin d'offrir au lecteur une perspective clinique. Les méthodes d'explorations fonctionnelles sont également brièvement décrites. Enfin, soulignons que certains aspects de physiologie intégrée dans lesquels le rein est largement impliqué (exemple : régulation volémique et pression artérielle systémique) ou la description de la physiopathologie et des démarches diagnostiques vis-à-vis des principaux désordres hydro-électrolytiques et acidobasiques, dépassent le cadre de ce chapitre. Ces notions sont envisagées dans des sections spécifiques auxquelles le lecteur sera renvoyé. Enfin, afin d'approfondir les problématiques abordées, une bibliographie synthétique listant certains ouvrages de référence ou revues récentes est proposée en fin de chapitre.

Rappels structuraux et corrélations anatomofonctionnelles [3, 5-7]

Architecture du rein (Figure 4-1)

Le parenchyme rénal est organisé en deux parties :

– **le cortex**, qui s'étend de la capsule à la base des pyramides de Malpighi ; son épaisseur moyenne chez l'adulte est de l'ordre de 12 mm ; il est riche en corpuscules de Malpighi ou glomérules ;

– **la médullaire**, qui s'étend de la base des pyramides jusqu'aux papilles ; elle abrite certains néphrons dits profonds et est le siège de plusieurs segments tubulaires (anse de Henlé, canal collecteur).

Les voies excrétrices intra et extrarénales :

– la base des pyramides contient les canaux collecteurs qui s'abouchent au niveau de la papille ;

– chaque papille est en continuité avec un petit calice, ceux-ci confluent pour former le grand calice puis le bassinet, prolongé par l'uretère.

Néphron : glomérule, tubule

Chaque tube urinaire est constitué d'un *néphron* et d'un *canal collecteur*, d'origine embryologique différente (mésoderme intermédiaire et endoderme viscéral, respectivement).

Le néphron est considéré comme l'unité fonctionnelle rénale principale et chaque rein comprend environ 1,2 millions de néphrons (ou capital néphronique). La notion de néphron

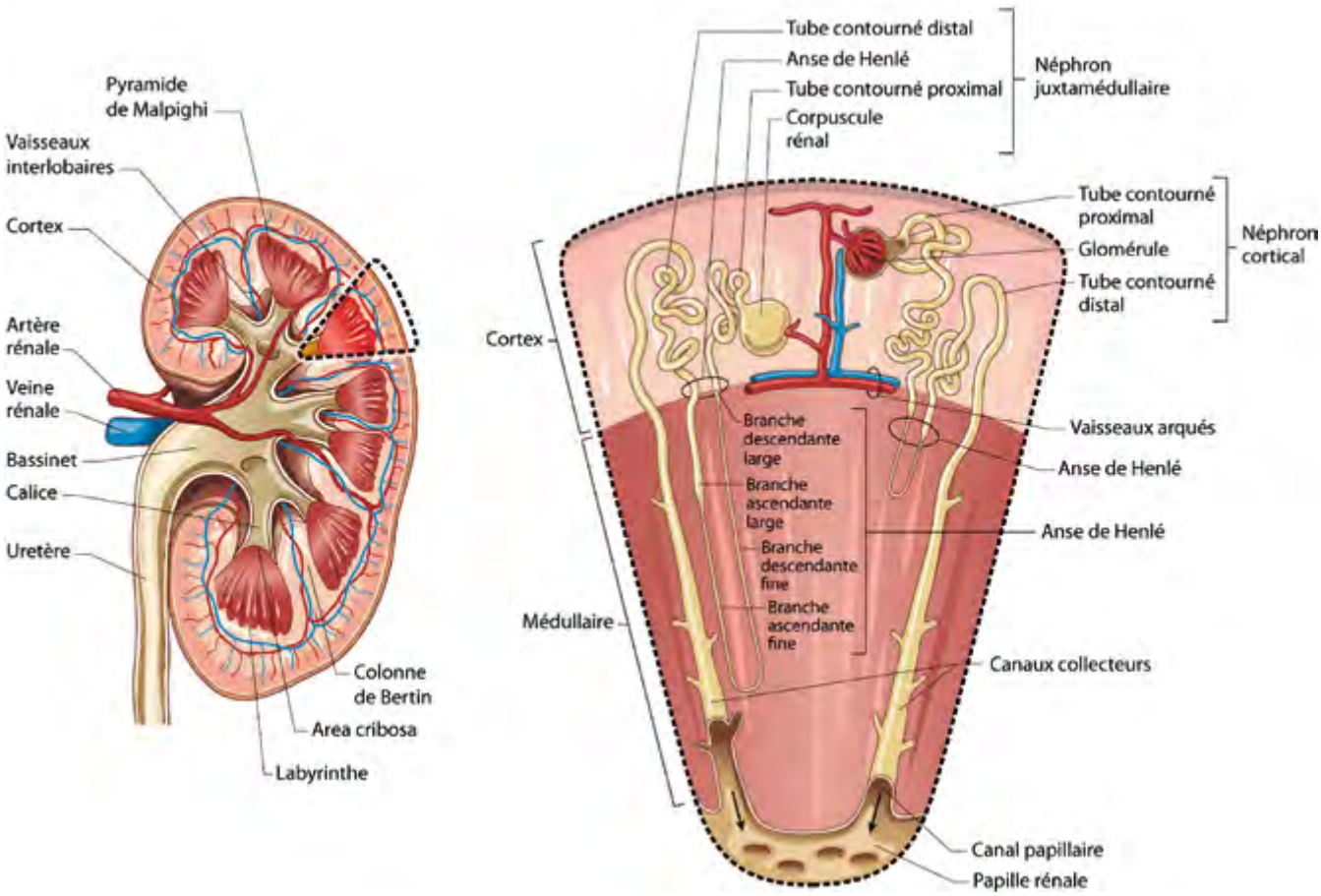


Figure 4-1 Architecture du rein et histologie du néphron (unité fonctionnelle).

sur le plan fonctionnel dépasse le cadre strict, histologique, du néphron : on privilégiera donc la notion d'*unité néphrovasculaire* qui associe néphron, vaisseaux et canal collecteur.

Chaque néphron comprend :

1) Un **corpuscule de Malpighi** qui correspond schématiquement au **glomérule**.

On note deux pôles à l'échelle ultrastructurale : l'un vasculaire, ou membrane glomérulocapillaire, l'autre urinaire dont la confluence est cernée par la capsule de Bowman et qui dessine la chambre urinaire. Le glomérule constitue un riche réseau vasculaire, dont la longueur cumulée dépasse 50 km, et à l'organisation originale. Le glomérule est un lacis ou peloton capillaire, correspondant à la résolution en 5 à 7 boucles capillaires issues de l'artériole afférente et confluant pour donner l'artériole efférente. Ce nid vasculaire est organisé autour d'une matrice axiale mésangiale, comprenant notamment l'appareil juxtaglomérulaire (AJG).

La fonction de filtration s'opère au niveau de la **membrane glomérulocapillaire** (Figure 4-2). Celle-ci est constituée des éléments suivants :

– une surface endothéliale, comprenant des cellules fenêtrées (pores, 30 % de la surface d'échange endothéliale totale) ;

– une membrane basale, conjonctive, de 350 microns d'épaisseur et de surface totale évaluée à 0,27 m^2/rein ;

– une face épithéliale constituée de cellules particulière, les podocytes dont les pédicelles ou prolongements cytoplasmiques attenant à la membrane basale dessinent les fentes de filtration centrées sur un diaphragme de fente. Ces éléments structuraux ont une importance particulière dans l'architecture du filtre glomérulaire et sont la cible fréquente de divers processus physiopathologiques (toxique ou immunologique).

Cet ensemble constitue le *substratum* anatomique du filtre glomérulaire, perméable à l'eau, aux électrolytes et aux molécules de poids moléculaire intermédiaire (membrane semi-perméable). Les deux faces de la membrane glomérulocapillaire sont revêtues d'une couche riche en protéoglycans, chargés négativement (barrière électrostatique).

2) Un **tubule**, qui lui fait suite : plusieurs segments sont décrits (*voir* Figure 4-1 et Figure 4-3), regroupés sur le plan fonctionnel en tube contourné proximal (TCP), anse de Henlé (AH), et néphron distal où le tubule contourné distal (TCD) se termine par un tubule connecteur se jetant dans un canal collecteur commun à une dizaine de néphrons.

3) Un **tissu interstitiel** comprenant les vaisseaux intrarénaux pré- et post-glomérulaires, notamment péritubulaires et le tissu conjonctif. L'appareil juxtaglomérulaire est un élément fondamental de la régulation intégrée du couple volémie plasmatique/pression

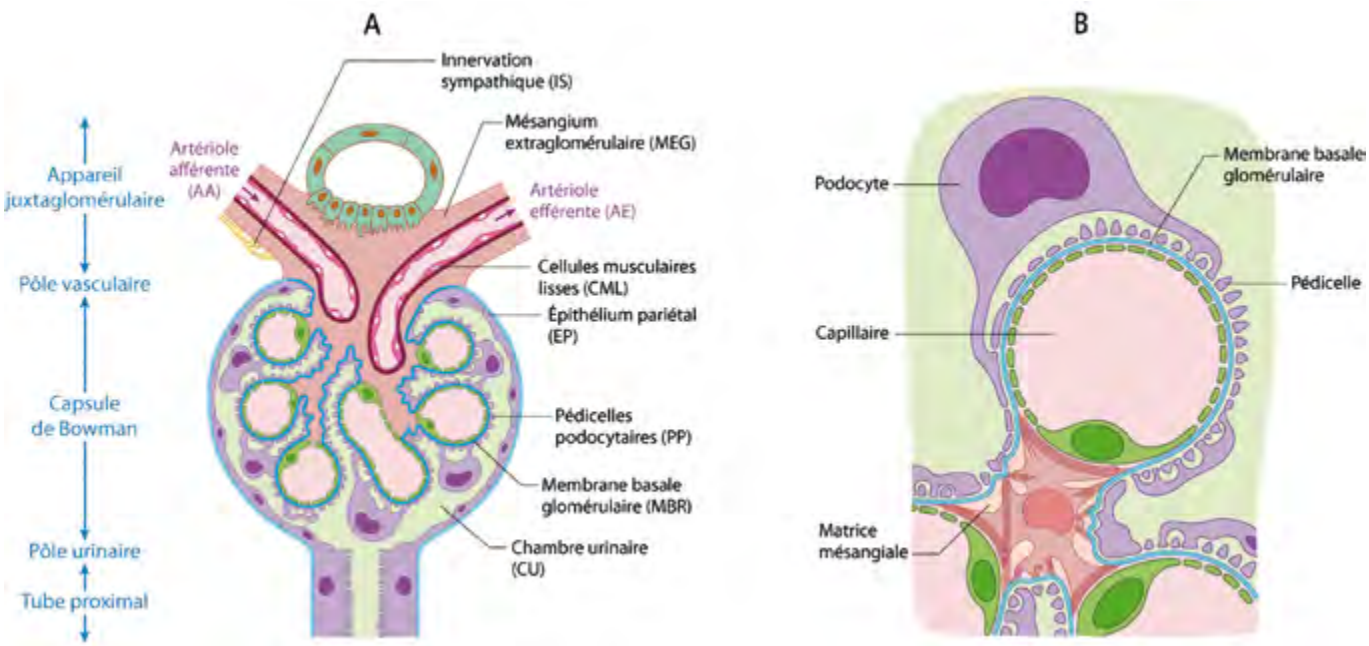


Figure 4-2 A) Représentation graphique d'un corpuscule de Malpighi (glomérule, appareil juxtaglomérulaire, artères afférentes et efférentes). B) Représentation de la barrière de filtration glomérulaire (cellules endothéliales, membrane basale glomérulaire et podocyte).

artérielle systémique, ainsi que du DFG. En particulier, il constitue un rapprochement anatomique et fonctionnel entre le TCD et le glomérule, intervenant dans le rétrocontrôle tubuloglomérulaire.

Vascularisation et perfusion rénale

Son organisation est illustrée dans la Figure 4-3. Plusieurs caractéristiques anatomofonctionnelles sont particulièrement importantes :

– la vascularisation rénale comprend un réseau microvasculaire remarquable avec un double segment artériolaire et capillaire (ou système porte artériel), en série : une artériole dite afférente, issue des artères radiales corticales et une artériole dite efférente, issue de la confluence des capillaires glomérulaires ;

– par ailleurs, on identifie deux lits capillaires : un lit capillaire glomérulaire, issu de l'artériole afférente et constitutif du peloton vasculaire, et un lit capillaire post-glomérulaires en aval de l'artériole efférente, à destinée des capillaires péritubulaires, richement anastomosés. Les capillaires péritubulaires au niveau de la médullaire profonde sont dénommés *vasa recta* et évoluent en parallèle de la boucle dessinée par le tubule. Le réseau capillaire glomérulaire des néphrons corticaux court le long des premiers segments tubulaires adjacents, correspondant à des tubes contournés originaires de néphrons différents ;

– les deux segments vasculaires artériolaires sont hautement résistifs, permettant de maintenir dans l'intervalle une pression capillaire glomérulaire élevée et stable (pression de filtration glomérulaire), et en aval de l'artériole efférente un réseau capillaire à basse pression, favorable aux échanges tubulaires (gradient de réabsorption favorable) ;

– le débit sanguin rénal (DSR) représente 20 à 25 % du débit cardiaque (DC) en condition basale, et traverse en majeure partie le compartiment glomérulaire (shunt physiologique négligeable) ;

– la vascularisation artérielle corticale est terminale, à partir de sa résolution en artères interlobaires, et branchée sur le système aorticocave. Il y a donc une possibilité d'infarctus ou d'emboles corticaux, lobaires ;

– on note aussi des régimes de perfusion et de débit locaux différenciés : l'un cortical, à haut débit (90 % du flux sanguin rénal), contrastant avec un flux médullaire à bas débit (perfusion lente, 10 à 15 % du flux sanguin rénal).

Les rapports entre l'hémodynamique rénale, le métabolisme tubulaire et la filtration glomérulaire sont développés dans un paragraphe spécifique.

Notions d'ontogenèse et voies de différenciation épithéliales tubulaires

Néphrogenèse et régénération de l'épithélium tubulaire

Au cours de l'embryogenèse rénale, on peut signaler deux événements indispensables au bon développement des structures glomérulaires et tubulaires, et donc à leur bon fonctionnement à l'âge adulte : la phase de tubulogenèse et la différenciation du mésenchyme métanéphrique. Ces deux événements sont contrôlés via la régulation fine, spatiale et temporelle, de l'expression de différents facteurs de transcription, comme *Pax2*, *Wnt4* ou *Wt1* [8]. On peut également noter que les différentes structures

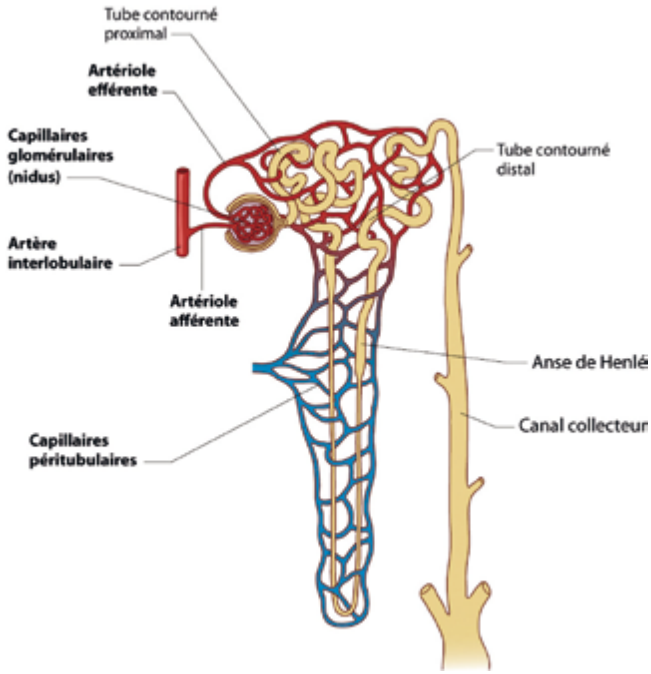


Figure 4-3 Représentation schématique de la vascularisation du néphron.
AA : artériole afférente ; AE : artériole efférente ; TCP : tube contourné proximal ; TCD : tube contourné distal.
En gras : noms des structures vasculaires.

tubulaires et vasculaires se développent de manière concomitante et sont en interaction permanente (même à l'âge adulte) par des mécanismes de signalisations paracrines (exemple : voie Notch). Ainsi, la raréfaction des capillaires péritubulaires observée dans la fibrose rénale s'accompagne d'une hypoxie rénale chronique délétère mais également d'une dédifférenciation des cellules épithéliales tubulaires.

Après une agression rénale (ischémique, toxique, septique...), la réparation de l'épithélium tubulaire nécessaire au rétablissement des fonctions tubulaires d'épuration et d'homéostasie hydro-électrolytiques requiert entre autre la ré-expression de gènes embryonnaires [9]. La caractérisation des mécanismes moléculaires à l'œuvre au cours du développement rénal pourrait par extension offrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans la prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë.

Histoire naturelle de la fonction rénale

Dans les premières années de vie, l'immaturité des fonctions tubulaires rénales est particulièrement bien illustrée par l'incapacité du nourrisson à concentrer ses urines (polyurie). On peut également souligner que des formules d'évaluation du débit de filtration glomérulaire, spécifique des âges pédiatriques, ont été développées (par exemple, la formule de Schwartz).

Plus tardivement, on observe de manière « physiologique » (c'est-à-dire indépendamment des agressions rénales aiguës ou chroniques), une diminution progressive du débit de filtration glomérulaire (estimé entre -1 à -2 mL/min/an à partir de 50 ans). Nous insistons également sur la mauvaise corrélation entre le DFG mesuré par les méthodes de référence, comme la clairance de l'inuline, et le DFG estimé par les formules habituelles (Cockcroft et Gault, MDRD simplifié...) à un âge avancé du fait notamment d'une diminution du DFG et de la masse musculaire. Ceci est associé morphologiquement à une réduction néphronique (sénescence glomérulaire) avec diminution progressive de la masse et de la taille des reins (environ 0,5 cm tous les 10 ans à partir de 50 ans). Sur le plan vasculaire, on assiste à une dégénérescence microvasculaire avec diminution du contingent capillaire. Le débit sanguin rénal diminue, notamment au niveau cortical, et s'associe à une vasoconstriction prédominant sur l'artériole afférente. La baisse couplée du DFG et du DSR fragilise le patient âgé vis-à-vis des agressions toxiques ou ischémiques. À cette atteinte « glomérulaire », se surajoute une dysfonction tubulaire caractéristique du sujet âgé, associant trouble de concentration des urines et de la clairance sodée, facteurs de risque de iatrogénie. En particulier, l'inertie du rein âgé à corriger un déséquilibre ionique rapide (charge ou déficit en sel ou en eau, par exemple) donne lieu volontiers à l'installation de tableaux de dysnatrémies, d'insuffisance rénale ou de rétention hydrosodée, parfois longuement asymptomatiques. Ces modifications de l'équilibre électrolytique ont également leur contrepartie pharmacologique. Les molécules à élimination purement rénale et librement filtrées par le glomérule voient leur demi-vie augmentée à mesure que le DFG diminue, avec un risque secondaire de surdosage, apanage du sujet âgé.

Fonction glomérulaire [3, 4, 6, 7, 10-15]

Filtration glomérulaire

Fonction rénale : définitions

Le débit de filtration glomérulaire est souvent considéré comme l'expression synthétique de la fonction néphronique globale, notamment en pratique clinique où son estimation est un reflet plus ou moins fidèle du niveau de « fonction rénale ». Cependant, la notion de fonction rénale, dans son acception la plus large, intègre des aspects divers dont la filtration glomérulaire n'est qu'une composante. En effet, l'ultrafiltration glomérulaire, phénomène passif conditionné en grande partie par des lois hémodynamiques locales, n'est que la première étape du traitement métabolique, actif, du fluide urinaire par le tubule rénal. D'autres dimensions importantes de la physiologie rénale sont aussi à considérer, notamment la capacité du parenchyme à sécréter divers composés au caractère hormonal ou autocrine participant à la régulation de nombreux processus physiologiques (régulation du volume sanguin circulant et de la pression artérielle systémique, métabolisme phosphocalcique, érythropoïèse...). Ainsi, diverses anomalies du milieu intérieur peuvent relever d'une forme de dysfonction rénale (exemples : tubulopathie fonctionnelle, hyporéninisme primaire) sans détérioration notable du DFG, dans les limites de son évaluation en pratique courante (surestimation fréquente, notamment en situation de défaillance aiguë).

À l'inverse, il faut souligner que, schématiquement, le DFG résume les capacités fonctionnelles rénales car : 1) il est relié au capital néphronique et 2) que l'atteinte structurale à l'échelle d'un néphron, de façon aiguë ou chronique, retentit toujours in fine

sur le glomérule, limitant ainsi l'admission, le traitement tubulaire et l'élaboration de l'urine finale. Ainsi, le déclin progressif de la filtration glomérulaire au cours de l'insuffisance rénale chronique est associé à l'altération des autres fonctions rénales : tubulaire (troubles de dilution des urines, hyperkaliémie, acidose), endocrinienne (production d'EPO), anomalies de la régulation du secteur extracellulaire (hypervolémie, hypertension artérielle).

Filtration glomérulaire : généralités

Le plasma ultrafiltré au travers du filtre glomérulaire constitue l'urine primitive au niveau de l'espace de Bowman (chambre urinaire). La filtration est dépendante des forces régissant les phénomènes convectifs au travers de la membrane semi-perméable que représente la barrière glomérulocapillaire. Le passage ou transfert de masse au travers de cette membrane s'effectue selon un gradient de pression et est modulé par les contraintes électriques apportées par la membrane basale glomérulaire (MBG) et/ou le diamètre des pores des diaphragmes de fente. Le glomérule constitue une boucle capillaire dévolue à la filtration plasmatique, dont le produit brut sera soumis à un traitement métabolique par le système tubulaire afin d'ajuster la composition finale du soluté excrété.

Un quart du débit cardiaque (≥ 1 L/min) traverse les reins. Ce volume est filtré au travers du glomérule et forme l'urine primitive à l'entrée du tubule proximale. Les éléments figurés du sang et les protéines et macromolécules d'une taille supérieure à celle de l'albumine (70 kDa) sont retenus dans la circulation sanguine. La présence d'albumine (> 30 mg/j) ou de sang dans les urines (hématurie glomérulaire avec présence de cylindres hématiques) est évocateur d'une dysfonction glomérulaire.

Membrane glomérulocapillaire : description

Schématiquement, la fonction principale du glomérule est la filtration libre des molécules de bas poids moléculaire, issues des apports exogènes ou du métabolisme endogène (exemples : sodium, urée) et dont la balance est adaptée au niveau tubulaire (réabsorption ou sécrétion), contrastant avec la rétention des molécules de poids moléculaire plus important, dont l'épargne apparaît souvent capitale sur le plan homéostatique (exemples : immunoglobulines, albumine).

Le filtre glomérulaire est une structure complexe formée de trois couches : l'endothélium fenêtré, la membrane basale glomérulaire et les diaphragmes de fente entre les projections cytoplasmiques des cellules podocytaires. La capacité d'une molécule à franchir ce filtre est dépendante de ses caractéristiques intrinsèques [poids moléculaire (PM), charge électrique, conformation dans l'espace] mais également de l'intégrité des trois couches.

La **membrane glomérulocapillaire** constitue une barrière à filtration sélective (concept de perm-sélectivité) à large surface. L'eau, les électrolytes et les substances d'un PM inférieur à 5 kDa la traversent librement selon un gradient hydrostatique et ne sont donc pas filtrés. En particulier, la perméabilité hydraulique de cette membrane biologique est très élevée (environ 180 L par 24 heures, fraction filtrée de l'eau plasmatique de l'ordre de 20 %). À l'inverse, les macromolécules, notamment les protéines, ionisées, ont un passage dépendant de leur PM, de leur conformation et structure quaternaire et de leur charge électrique. Cette perméabilité dépend de l'agencement ultrastructural du treillis de protéoglycans et de l'organisation des diaphragmes de fente, qui peuvent être modifiés ou altérés par des composants exogènes (stéroïdes, endotoxines...) fréquemment observés en condition pathologique. Le coefficient de coupure (*sieving coefficient*) est de l'ordre de 70 kDa, mais le profil de filtration dépendant du PM n'est pas linéaire car cette membrane biochimique constitue un filtre complexe (exemple : passage marginal d'albumine en situation physiologique rapidement catabolisée au niveau tubulaire proximal).

Le **podocyte** joue un rôle fondamental dans l'organisation du filtre glomérulaire en produisant la membrane basale glomérulaire (composée en grande partie de fibres de collagène IVα et de laminines) et en structurant les diaphragmes de fente. Brièvement, le diaphragme de fente est composé de trois protéines majoritaires intercellulaires ou transmembranaires (néphrine, podocine et CD2AP) le reliant au cytosquelette (α-actinine-4). Les mutations dans les gènes codant pour ces protéines ou pour des protéines les régulant (facteur de transcription WT1, voie de signalisation de la phospholipase C ε1) sont associées à une fuite massive d'albumine dans les urines avec glomérulosclérose progressive.

Le glomérule peut être la cible de nombreuses agressions, toxiques ou immunologiques, à la base de bon nombre de glomérulopathies. En l'absence de potentiel de régénération de ce type cellulaire, toute agression sévère qu'elle soit ischémique, toxique ou immunologique peut s'accompagner d'une destruction podocytaire et d'une fibrose glomérulaire (glomérulosclérose) avec, comme corollaire, une amputation de la surface d'échange néphronique et une insuffisance rénale séquellaire.

Enfin, signalons que les cellules mésangiales et les podocytes ont un volume cellulaire variable et subissent des phénomènes de contraction-relaxation qui modulent la surface de filtration effective.

Déterminants de la filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire chez l'adulte en conditions basales est de l'ordre de 95 ± 20 mL/min chez la femme et 120 ± 25 mL/min chez l'homme.

La filtration glomérulaire est dépendante de facteurs hydrauliques passifs :

– le flux plasmatique rénal, en condition de filtration à l'équilibre ;

– la différence de pression entre la lumière capillaire glomérulaire et la chambre glomérulaire (dépendantes des pressions hydrostatiques et oncostatiques de part et d'autres de la paroi capillaire, selon l'équilibre de Starling) ;

– la surface totale du filtre glomérulaire ;

– la perméabilité du filtre caractérisée par le coefficient d'ultrafiltration glomérulaire, ces deux derniers paramètres définissant le coefficient de perméabilité ou K_f.

Sur le plan biophysique, les facteurs gouvernant le DFG peuvent être exprimés, à l'échelle d'un néphron (*single nephron glomerular filtration rate* ou SNGFR), selon la formule suivante :

$$J = K_f \cdot (\Delta P - \Delta \pi)$$

où J est le flux sortant vers l'espace de Bowman ; K_f est le coefficient d'ultrafiltration ; ΔP est la différence de pression hydrostatique entre le lit capillaire et la chambre urinaire ; $\Delta \pi$ est la différence de pression oncostatique entre le capillaire et la chambre urinaire. La pression oncostatique urinaire étant négligeable en conditions physiologiques, la formule devient donc :

$$J = K_f \cdot (\Delta P - \pi_{cap})$$

Notons que le gradient de filtration évolue le long de la boucle capillaire. Le flux de filtration est maximal à l'entrée du capillaire (gradient maximal), pour parvenir à un équilibre des pressions et une abolition de la filtration (filtration dite à l'équilibre).

Insistons sur certains corollaires physiopathologiques :

– la **pression capillaire** en aval de l'artériole afférente est le principal facteur modulant le DFG, et sa modulation est hautement régulée (*voir* « Régulation intégrée du DFG ») ;

– le **débit sanguin rénal** (DSR) est maintenu lors de variations de pression de perfusion rénale (principe d'autorégulation). Le DSR ne baisse donc qu'en deçà d'une pression de perfusion rénale critique ;

– la **pression hydrostatique** de la chambre urinaire est habituellement basse, de l'ordre de 10 mmHg, en condition physiologique. Toute pathologie obstructive postrénale ou tubulaire (desquamation, cylindres myélomateux ou cristallins...) peut augmenter la pression hydrostatique au niveau de la chambre urinaire, et donc altérer le DFG ;

– la **pression oncotique** : à l'entrée du capillaire glomérulaire, la pression oncostatique est égale à celle du plasma (en grande partie dépendante de l'albuminémie). Elle augmente ensuite à mesure que le plasma est filtré (concentration protéique). Si la pression oncotique plasmatique est abaissée (hypo-albuminémie), la filtration glomérulaire est augmentée. En revanche, si la pression oncotique plasmatique augmente (par exemple, perfusion d'immunoglobuline intraveineuse à forte dose), la filtration baisse.

Volume et composition du fluide prétubulaire (ou urine primitive)

L'ultrafiltrat brut correspond en moyenne à 20 % du débit plasmatique glomérulaire (fraction de filtration), de l'ordre de 600 mL/min. Toutes substances confondues, 99 % de la charge filtrée sont réabsorbés le long du tubule et regagnent la circulation systémique via le drainage veineux essentiellement. Par ailleurs, l'urine primitive est un fluide pauvre en protéines (200 mg/L pour une protidémie de l'ordre de 70 g/L). L'essentiel du contingent protéique sera par ailleurs réabsorbé et métabolisé au niveau tubulaire notamment proximal.

L'équilibre de Gibbs-Donnan rend compte d'une répartition différenciée des cations et anions de part et d'autre de la membrane (anions ultrafiltrables plus concentrés au niveau urinaire que dans le plasma et inversement pour les cations) du fait des charges électrostatiques négatives des protéines.

Hémodynamique microcirculatoire et oxygénation rénales

Généralités

Le débit sanguin rénal (DSR) est l'un des débits régionaux les plus élevés de l'organisme (rapporté à la masse parenchymateuse, estimé à 4 mL/min/g de tissu) avec un taux d'extraction moyen en O_2 faible (8 à 10 %), contrastant avec une demande métabolique (ou VO_2) globale élevée (6,8 mL/min/100 g, dépendante de la charge filtrée). Il existe donc un volant d'extraction en oxygène, mis en jeu en fonction de la contrainte métabolique tubulaire.

Soulignons que l'importance du DSR répond sur le plan physiologique à plusieurs fonctions : énergétique, visant à couvrir la consommation tissulaire en oxygène et métabolites des différentes régions fonctionnelles du parenchyme rénal ; mais aussi et surtout, dans le but d'assurer la fonction primordiale homéostatique du rein, autrement dit la filtration plasmatique en vue d'épurer le milieu intérieur et d'assurer les balances métaboliques. Cet impératif nécessite un haut flux sanguin, allié à des régimes de débits, pressions et extractions d'oxygène différenciés entre les territoires corticaux et médullaires (exemples : médullaire profonde : jusqu'à 80 % d'extraction). Ainsi, le DSR participe à la régulation fine du DFG et du flux sanguin microcirculatoire péritubulaire postglomérulaire, nécessaire aux transferts tubulaires, à l'élaboration de l'urine et à l'équilibre du milieu intérieur. Enfin, le DSR est le vecteur de composés humoraux ou autocrines régulant l'action tubulaire et aussi des hormones sécrétées par le néphron à destinée systémique.

On décrit, sur le plan anatomofonctionnel, deux types d'unités néphrovasculaires, organisées dans l'épaisseur du parenchyme rénal :

– la majorité des néphrons (85 % du capital néphronique) ont une position très corticale, avec une boucle tubulaire courte se limitant à un trajet médullaire externe. Sur le plan circulatoire, le débit sanguin local est élevé, à haute pression, et l'activité métabolique est intense (réabsorption) avec sur le plan énergétique cependant une faible extraction en oxygène ;

– à l'inverse, il existe des néphrons, moins nombreux (15 %), dont le glomérule est situé dans la partie profonde, juxtamédullaire du cortex et dont le tubule plonge jusqu'à la partie la plus extrême de la médullaire. Les capillaires péritubulaires particuliers issus de l'artériole efférentes sont nommés *vasa recta* et plongent eux aussi dans la médullaire, courant le long des épingles formées par les anses de Henlé longues. Ces structures « médullaires » opèrent des fonctions importantes (régulation du pouvoir osmotique de concentration-diluation des urines) et sont caractérisées sur le plan circulatoire par un relatif bas débit sanguin local et un taux d'extraction important en oxygène.

Enfin, contrairement à l'absence d'anastomose artérioveineuse notable sur le plan histologique, on observe un phénomène de shunt artérioveineux fonctionnel du fait de la proximité et de l'organisation à contre-courant des artérioles et veinules. Ceci conduit à une oxygénation directe par diffusion du compartiment veinulaire à partir de l'artériole, et une relative déprivation capillaire en oxygène. Cet aspect explique les niveaux relativement faibles de pression partielle tissulaire en oxygène observés (50 mmHg au niveau cortical, 25 en moyenne et jusqu'à 10 mmHg au niveau médullaire) et rend compte de la susceptibilité du parenchyme rénal à l'hypoxémie artérielle. À l'inverse, cette conformation particulière soulève l'hypothèse d'un aménagement probablement protecteur vis-à-vis du stress oxydant auquel exposerait la richesse de la vascularisation et l'hyperdébit sanguin local (avec risque d'élévation critique des pressions tissulaires en O_2).

Hémodynamique corticale

La perfusion de la corticale, riche en glomérules, représente 85 à 90 % du DSR. La vascularisation artériolaire corticale en dehors de l'organisation fonctionnelle décrite plus avant, présente une caractéristique notable, le mécanisme d'autorégulation corticale. Schématiquement, pour une gamme de pression artérielle moyenne (PAM) comprise entre 80-140 mmHg chez l'homme, on observe la mise en jeu de l'artériole afférente (vasoconstriction)

à mesure que la PAM augmente (et vice versa) afin de maintenir un DSR et une pression hydrostatique glomérulaire stables et constants (Figure 4-5). Il est intrinsèque et indépendant de l'innervation sympathique.

Ce phénomène de vasomotricité adaptative repose essentiellement sur la modulation du tonus artériolaire afférent. Il repose sur deux mécanismes :

– le **réflexe artériolaire myogénique local**, participant à hauteur de 30 % du processus d'autorégulation, et dont le délai de réponse est court. Il est mis en jeu par la contrainte mécanique hydraulique sur les cellules musculaires lisses artériolaires et dépendant de canaux calciques ;

– le **rétrocontrôle tubuloglomérulaire**.

Localement, le tonus des artérioles afférentes et efférentes est finement régulé par un mécanisme complexe, dénommé rétrocontrôle (*feedback*) tubuloglomérulaire. La composition de l'urine dans le tube distal va définir la filtration glomérulaire en adaptant celle-ci à la concentration en Na^+ et Cl^- à la sortie du segment large de l'anse de Henlé. Un débit de filtration local élevé s'accompagne d'une forte concentration en Na^+ et Cl^- détectée par les cellules de la *macula densa* (zone intermédiaire entre le tube distal et le pôle vasculaire du glomérule) qui sécrètent de l'adénosine (systèmes purinergiques) avec pour conséquences une vasoconstriction de l'artériole afférente, une vasodilatation plus marginale de l'artériole efférente et une diminution du coefficient de perméabilité hydraulique glomérulaire par contraction des cellules mésangiales. L'ensemble de ces phénomènes induit une réduction de la filtration glomérulaire, selon une relation sigmoïdale appropriée au flux sodique donc à la charge filtrée.

Les principaux rôles du phénomène d'autorégulation sont :

– la **protection glomérulaire** vis-à-vis du stress hydraulique au cours d'élévation brutale de la pression sanguine artérielle. L'autorégulation, par amortissement de la pression hydrostatique glomérulaire, protège du stress mécanique, pourvoyeur de fibrose ;

– la **stabilité** du gradient de pression transmembranaire au niveau glomérulaire visant à assurer la stabilité du DFG et du DSR, découplé du régime de pression artérielle systémique.

Le principal corollaire physiopathologique est le déplacement de la relation DSR-PAM et du niveau d'autorégulation (sur la droite) en cas d'HTA chronique. En découle une baisse du DSR en cas d'hypotension aiguë relativement au régime chronique. Par ailleurs, à mesure que la courbe d'autorégulation se déplace à droite voire s'émousse, on observe un stress hydraulique glomérulaire croissant avec néphro-angiosclérose.

Perfusion médullaire

La perfusion médullaire, bien qu'incomplètement connue en physiologie humaine et d'étude difficile dans les situations d'agression rénale, présente des caractéristiques fonctionnelles singulières.

Elle représente 10 à 15 % du DSR, contrastant avec l'activité métabolique (échanges de solutés) et les besoins énergétiques (glycolyse aérobie intense) des structures qui en dépendent (segments tubulaires). Le flux médullaire est lui-même inhomogène : la médullaire interne ne reçoit que 0,2 mL/g/min, contre 1,5 mL/g/min pour la portion externe. Il existe un gradient corticomédullaire de pression partielle tissulaire en oxygène, impactant sur la respiration mitochondriale en situation pathologique : en effet, on observe une désaturation graduelle en oxygène selon l'axe corticopapillaire. Le bas débit microcirculatoire médullaire, associé à un taux d'extraction de l'oxygène élevé visant à satisfaire une activité métabolique locale intense (activité des pompes dépendantes de l'ATP) et l'établissement ou l'entretien du gradient osmotique médullaire expliquent la vulnérabilité toute particulière de cette circulation vis-à-vis de l'ischémie.

Le débit sanguin médullaire et péritubulaire correspond à la fraction du DSR non filtrée. Son hématocrite et son pouvoir oncotique sont donc plus élevés que le flux sanguin général. Sur le plan hydrostatique, la circulation s'opère à basse pression et à débit faible, dans un réseau richement anastomosé. Rappelons que les capillaires médullaires ou *vasa recta* ont un rôle important dans la réabsorption du sodium et de l'eau, comme en témoigne un débit veineux de sortie deux fois plus élevé que leur débit d'admission capillaire.

La régulation de l'hémodynamique médullaire est encore mal connue. L'existence d'un mécanisme d'autorégulation est débattue mais il semble que le flux médullaire dépende essentiellement du gradient hydrostatique entre pression d'entrée et de sortie (pression capillaire post-glomérulaire et pression veineuse rénale). Certaines structures sont néanmoins impliquées dans la modulation du débit médullaire : on mentionnera le rôle des glomérules juxtamédullaires et notamment du tonus de l'artériole efférente, ou encore le rôle des péricytes des *vasa recta* ou de divers facteurs vasomoteurs (monoxyde d'azote, vasopressine, endothéline). Rappelons que la hiérarchisation fonctionnelle de l'hémodynamique rénale privilégie la non-dissipation du gradient corticomédullaire, garant du pouvoir de concentration des urines, au détriment, dans certaines situations pathologiques, du flux microcirculatoire rénal péritubulaire. Cependant, en situation de chute du DSR, un phénomène de redistribution médullaire relatif au flux cortical est discuté.

Autres corollaires fonctionnels et cliniques

Ces différentes notions d'hémodynamique microcirculatoire sont importantes à considérer de par leurs implications physiopathologiques :

– importance du niveau de pression de perfusion systémique, de la balance entre artériole afférente et efférente, et de la pression post-glomérulaire résiduelle sur le débit sanguin médullaire ;

– altération du gradient moteur de perfusion médullaire dans les phénomènes d'hyperpression veineuse ou interstitielle (interactions cardiorénales, hyperpression intra-abdominale) ;

– vulnérabilité à l'ischémie de la médullaire et en particulier du segment dit « S3 » du TCP et de l'AH (zone à haute contrainte métabolique en rapport avec la réabsorption sodée intense et le maintien du gradient osmotique), sujette à une inadéquation délivrance-consommation dans certains états critiques. On observe alors l'apparition d'une tubulopathie fonctionnelle, marquée initialement par une perte sodée excessive et un émoussement du pouvoir de concentration urinaire. Puis s'installent des lésions ischémiques avec nécrose épithéliale retentissant sur le DFG ;

– ailleurs, tout état d'hyperdébit rénal et, subséquemment, médullaire (exemple : sepsis) expose en théorie aussi au risque de dissipation du gradient osmotique et induit des troubles de concentration des urines ;

– gradient corticomédullaire en pression partielle en oxygène qui rend compte de la susceptibilité de la médullaire vis-à-vis de l'hypoxémie artérielle (PaO_2 basse, hypoxie cellulaire hypoxémique), en dehors des mécanismes d'hypoperfusion (hypoxie ischémique).

Régulation du DSR et du DFG

Rappelons que le DSR est dépendant du mécanisme d'autorégulation décrit plus avant. Ensuite, le DSR post-glomérulaire dépend d'une part du niveau de filtration glomérulaire et de la fraction filtrée, et d'autre part du jeu de tonus entre l'artériole afférente et efférente. Enfin, insistons sur le fait que cette balance vise essentiellement à maintenir en condition physiologique le DFG et le DSR dans des bornes relativement étroites et indépendantes de la PAM.

Le DFG quant à lui est étroitement dépendant de deux principaux facteurs :

– dans certaines conditions, le DFG peut être proportionnel au DSR. En effet, la pression oncotique capillaire glomérulaire croît le long du capillaire (de 23 à 35 mmHg), à mesure que l'ultrafiltrat quitte le secteur plasmatique et que la concentration en macromolécules augmente. Il en résulte une abolition du gradient de filtration avant la fin de la boucle capillaire, lorsque la fraction filtrée atteint environ 20 % (rapport DFG/DSR) : ce phénomène est dénommé *filtration à l'équilibre*, et est bien décrite chez le rat (Figure 4-4). Cependant, chez l'homme, le DFG semble peu dépendant du DSR car le gradient d'ultrafiltration reste positif en fin de boucle capillaire glomérulaire (absence de preuve d'une filtration à l'équilibre en dehors de conditions extrêmes) et le mécanisme d'autorégulation maintient le DSR, et donc le DFG, constants dans des bornes larges de PAM ;

– la *pression capillaire* (Pcg) hydrostatique glomérulaire apparaît comme l'autre variable critique. Sa modulation sous l'effet de la balance entre tonus de l'artériole afférente et efférente est décrite dans la Figure 4-5.

Pression hydrostatique capillaire glomérulaire

Malgré d'importantes variations de la pression artérielle et donc du débit sanguin rénal, la pression hydrostatique capillaire glomérulaire (Pcg) est longtemps maintenue grâce à un système de régulation fine de la balance entre tonus des artères afférentes et efférentes.

Schématiquement, la Pcg est dépendante de trois facteurs : la pression artérielle qui règne dans l'artère rénale (proche de la pression artérielle moyenne), le degré de résistance vasculaire de l'artériole afférente et de l'artériole efférente. La vasoconstriction de l'artériole afférente induit une diminution de la Pcg (perte de charge hydraulique et moindre pression aortique transmise), du DSR et in fine, par ce double mécanisme, du DFG (et réciproquement en cas de vasodilatation). L'augmentation de résistance de l'artériole efférente (vascoconstriction) génère, elle, une élévation de la Pcg, une baisse du DSR et un effet net sur le DFG qui dépendra de l'ampleur de l'accroissement du gradient de filtration versus la baisse du flux glomérulaire plasmatique (phénomène inverse en cas de vasodilatation). Les rapports entre tonus vasomoteur des artérioles afférentes et efférentes et leur répercussion sur la Pcg, le DSR et le DFG sont décrits dans la Figure 4-5.

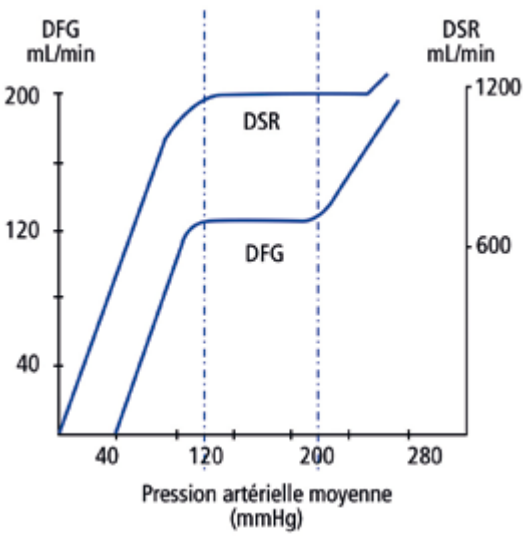


Figure 4-4 Autorégulation du débit de filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal.

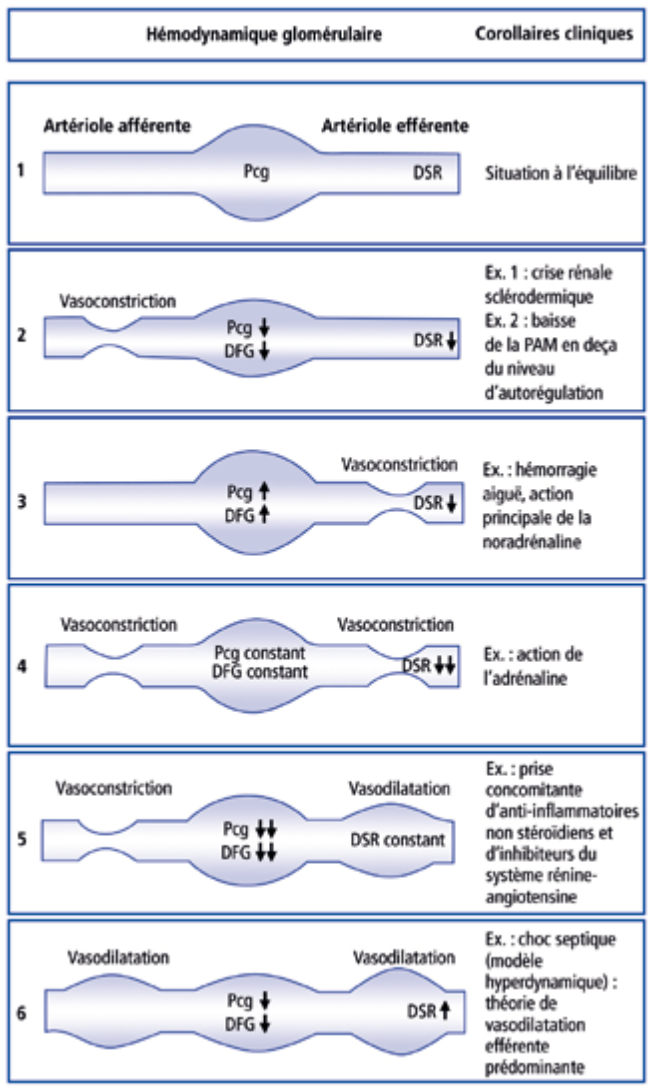


Figure 4-5 Modulation de la pression capillaire glomérulaire selon le tonus des artérioles afférentes et efférentes (d'après [15]).

Une vasodilatation de l'artériole afférente (exemple : hypertension artérielle systémique aiguë mettant en jeu le mécanisme d'autorégulation) aboutit à une augmentation de la pression de filtration et donc du DFG. Une vasoconstriction de l'artère afférente associée à une vasodilatation de l'artère efférente, comme on peut l'observer lors de la prise concomitante d'inhibiteur du système rénine-angiotensine et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, s'accompagnent au contraire d'une chute du DFG sans modifier le DSR. L'augmentation isolée du tonus de l'artériole efférente modifie le ratio DFG/DSR (ou fraction filtrée). Cette situation est, par exemple, rencontrée en cas d'hémorragie aiguë. L'augmentation des résistances artériolaires globales (vasoconstriction afférente et/ou efférente) diminue le DSR, mais l'effet net sur le DFG dépend de l'impact sur la Pcg et la fraction filtrée. À titre d'exemple, citons les troubles vasomoteurs qui prévalent au cours du choc septique, à sa phase hyperdynamique. Les résultats obtenus à partir d'études animales diffèrent selon les modèles utilisés, une baisse du DSR étant observée après injection de lipopolysacharride alors que d'autres auteurs ont observé une élévation du DSR après injection de bactéries vivantes. Ces dernières données expérimentales vont dans le sens d'une vasodilatation touchant les deux artérioles mais prédominant sur l'efférente, dissociant cette fois la Pcg (qui diminuerait et donc déprimerait incidemment le DFG) du DSR (qui globalement augmente). Notons par ailleurs que cette hyperhémie relative n'est pas le gage d'une adéquation DO_2-VO_2 régionale car elle coexiste avec un phénomène de dysoxie marquée par une distribution hétérogène du DSR et un régime d'écoulement capillaire notamment péritubulaire compromis (shunt). Notons enfin que des données parcellaires chez l'homme ont objectivé une baisse du DSR au cours du sepsis, et que l'extrapolation des données animales est sujette à caution en l'état. Différents scénarios illustrant le jeu de balance des artérioles et leur impact sur le DSR et DFG sont schématisés dans la Figure 4-5.

De nombreux facteurs systémiques ou locaux régulent de façon coordonnée et complexe cette balance vasomotrice artériolaire glomérulaire. Les principaux acteurs de cette régulation sont décrits dans le Tableau 4-I. Insistons cependant sur le fait que les artérioles pré- et post-glomérulaires sont fortement innervées par les fibres nerveuses du système sympathique. Elles portent à leur surface des récepteurs aux catécholamines principalement α-adrénergiques. On peut également citer la rénalase, hormone nouvellement décrite, secrétée par le rein et qui régule négativement l'effet des catécholamines en favorisant leur dégradation. Le rôle exact de la rénalase dans la régulation de l'hémodynamique intrarénale reste méconnu. Autre hormone clé de la régulation glomérulaire, l'angiotensine II a des actions variées : vasoconstriction, réabsorption tubulaire de sodium via la régulation de la sécrétion d'aldostérone, stimulation de l'érythropoïèse. Sa production est dépendante de la quantité de rénine intrarénale, celle-ci étant particulièrement sensible à l'hypoxie rénale. L'angiotensine II induit une vasoconstriction de l'artère glomérulaire efférente et une contraction des cellules mésangiales. Elle fait donc baisser le flux sanguin rénal et augmente la fraction plasmatique filtrée, ce qui aboutit au maintien de la filtration glomérulaire en condition de normovolémie. Au cours des états d'hypovolémie, le système rénine-angiotensine est stimulé, permettant le maintien d'une filtration glomérulaire suffisante et la majoration de la réabsorption sodée. Ce mécanisme adaptatif est bloqué sous traitement par inhibiteurs du système rénine-angiotensine (inhibiteur de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine de type 2), rendant compte du risque majoré de chute du DFG chez les patients recevant ces thérapeutiques au long cours et nécessitant une anesthésie générale en urgence ou une prise en charge en réanimation (situation d'hypovolémie ou de vasoplégie systémique). Ailleurs, en situation d'agression aiguë et d'hypovolémie efficace, on observe une activation excessive de divers systèmes en particulier vasoconstricteurs ou inducteurs d'une rétention hydrosodée (par exemple : système rénine-angiotensine-aldostérone [SRAA]).

Tableau 4-I Principaux facteurs endogènes (médiateurs autocrine rénaux ou systémiques) et agents pharmacologiques régulant le DFG et l'hémodynamique intrarénale.

Système vasoconstricteur
Système rénine angiotensine (angiotensine II)
Système nerveux sympathique (stimulation α1-adrénergique ; noradrénaline)
Vasopressine (ADH)
Endothéline
Adénosine, ATP
Leucotriène LTC4 et LTD4
Thromboxane A2
Facteurs de croissance (EGF, PDGF, VEGF)
Système vasodilatateur
Prostaglandines PGE_2 (prostacycline) et PGI2
Bradykinines
Peptides natriurétiques (ANP, BNP)
Monoxyde d'azote (NO)
PTH
Histamine
Insuline et IGF-1

Régulation intégrée du DFG

La régulation intégrée du DFG fait intervenir plusieurs mécanismes. Ceux-ci peuvent coupler la filtration glomérulaire et le flux sodique tubulaire (proportionnel au pool sodée extracellulaire), c'est le cas du rétrocontrôle tubuloglomérulaire et de la balance glomérulotubulaire, ou au contraire découpler ces deux facteurs, c'est le cas de la régulation hormonale systémique et paracrine.

MÉCANISME D'AUTORÉGULATION

Le **mécanisme d'autorégulation**, qui, intact, assure un DSR et une Pcg constants et indépendants de la pression artérielle moyenne (PAM), et mettant en jeu la vasomotricité de l'artériole afférente, fait intervenir un processus myogénique et le rétrocontrôle tubuloglomérulaire.

BALANCE GLOMÉRULOTUBULAIRE

Elle correspond à un ajustement de la réabsorption tubulaire proximale vis-à-vis de la filtration glomérulaire d'amont

(couplage). À DSR constant, une augmentation de la filtration glomérulaire est associée à une augmentation de la pression oncotique π au niveau des vaisseaux péritubulaires favorisant ainsi la réabsorption hydrique.

Ces deux mécanismes soulignent l'importance du couplage entre flux sodique tubulaire et filtration glomérulaire. Par ailleurs, la baisse du DFG et l'augmentation du DSR médullaire induites par la mise en jeu de ces deux mécanismes facilitent la réabsorption sodée, source principale de la consommation énergétique rénale tubulaire.

RÉGULATION HORMONALE SYSTÉMIQUE ET PARACRINE

Le DSR (valeur absolue et répartition intrarénale), le mécanisme d'autorégulation et la balance vasomotrice entre artériole afférente et efférente gouvernant la Pcg sont sous la dépendance de nombreux systèmes de régulation endocrine et paracrine (système sympathique, système rénine-angiotensine, prostaglandines, système kinines-kallicréine, hormone antidiurétique...). Les effets dominants sur le tonus artériolaire des principaux facteurs impliqués dans l'hémodynamique rénale sont résumés dans le Tableau 4-I. Il faut souligner que l'influence de ces facteurs sur l'hémodynamique rénale dépasse le cadre de la seule modulation des résistances artériolaires et qu'ils sont impliqués dans la régulation de la fonction tubulaire, rendant leur description analytique ou intégrée difficile sur la base des connaissances actuelles. Certains de ces systèmes ont par ailleurs un impact systémique en termes de volémie efficace et de régime de pression artérielle qui conditionne l'hémodynamique rénale. À titre d'exemple, le tonus adrénergique, l'activation du SRAA et l'hormone antidiurétique ont une action directe ou indirecte sur le débit cardiaque via la vasoconstriction artérielle systémique et régionale et la contractilité myocardique. Au niveau glomérulaire, l'effet net sur le gradient de filtration (ΔPuf), le DSR et le DFG de ces éléments régulateurs dépendent de l'intégration de plusieurs variables : effet propre sur chaque artériole (parfois dissocié, comme pour le peptide atrial natriurétique ANP), conditions systémiques notamment en termes de volémie efficace et de tonus adrénergique (résultante différente en conditions physiologiques et pathologiques), et activation compensatoire de systèmes vasomoteurs aux effet opposés (exemple : l'activation du SRAA favorise la production de prostaglandines vasodilatatrices).

Enfin, concluons ce chapitre par l'hémodynamique rénale et la régulation du DFG par quelques illustrations physiopathologiques d'importance :

– le caractère « vasomoteur » de plusieurs atteintes rénales comportant une dimension pathogénique hémodynamique en perturbant notamment la balance du tonus artériolaire afférent et efférent : agression septique, cirrhose décompensée, situations d'ischémie-reperfusion...

– la situation de pression-dépendance du DFG et du DSR en cas d'abolition du mécanisme d'autorégulation (agressions septique ou ischémique) ou d'HTA chronique ;

– enfin, en cas de réduction néphronique (néphrectomie, hypoplasie rénale...), on observe une augmentation de la pression hydrostatique glomérulaire dans les néphrons sains, visant à augmenter la fraction filtrée et à maintenir in fine le DFG global, au prix d'un stress hydraulique glomérulaire délétère à terme.

Méthodes de mesure du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire

Concept de clairance, mesure du débit de filtration glomérulaire

L'appréciation du débit de filtration glomérulaire nécessite l'étude d'une substance électroneutre éliminée par la seule filtration glomérulaire, c'est-à-dire non métabolisée par l'organisme, n'ayant pas de voie d'élimination extrarénale et n'étant ni sécrétée ni réabsorbée par le tubule rénal. Le DFG est alors défini par la formule suivante : $DFG = U \cdot V/P$ où U et P représentent la concentration urinaire et plasmatique de la substance, et V le volume urinaire. La clairance d'une molécule correspond au volume virtuel d'un compartiment (ici le plasma) totalement épuré d'une substance par unité de temps (débit d'épuration).

Il n'existe pas de substance endogène possédant toutes les caractéristiques sus-citées et des méthodes utilisant des traceurs exogènes ont donc été développées : clairance de l'inuline, du ^{125}I iodothalamate ou du ^{51}Cr EDTA. Ces outils ne sont habituellement pas utilisés en situation aiguë, comme en réanimation, du fait de la difficulté d'utilisation d'isotope en pratique clinique et en raison d'une inadéquation dans les valeurs extrêmes de DFG ou en cas de troisième secteur important.

En pratique courante, la mesure de la clairance de la créatinine sur une période donnée est fréquemment utilisée. La créatinine est une substance endogène secrétée à un taux relativement constant (de l'ordre de 0,2 mmol/kg/j), librement filtrée par le glomérule (faible clairance extrarénale) et peu sécrétée par le tubule. Cette sécrétion tubulaire peut être responsable d'une surestimation du DFG allant jusqu'à un facteur 2 dans les valeurs de DFG inférieures à 20 mL/min. Par ailleurs, cette formule est invalide si le ratio $U \cdot V$ n'est pas constant sur la période étudiée, ce qui est le cas en phase de constitution de l'insuffisance rénale aiguë, situation fréquente en réanimation.

Des formules d'estimations du DFG ont été élaborées prenant en compte la concentration sérique de créatinine, le poids, l'âge et/ou l'origine ethnique des patients. Les plus connus sont la formule de Cockcroft et Gault et plus récemment la formule du MDRD. Malheureusement, les limites à l'utilisation de la clairance des composés exogènes sont également applicables à la clairance de la créatinine (clairance urinaire et formules dérivées). L'ensemble de ces formules ne peut être utilisé en conditions instables (hémodynamiques et/ou métaboliques), lorsque un troisième secteur est suspecté (cirrhose, grande rétention hydrosodée...), ou encore en cas d'atteinte du pool protéique (créatinine). Ces méthodes ne permettent pas d'estimer la clairance de la créatinine effective de manière fiable dans les populations d'IRA ou de réanimation et sont source d'une mésestimation importante du niveau de DFG chez ces patients.

Mesure du débit sanguin rénal

Chez l'homme, le débit sanguin rénal n'a que peu d'influence sur le débit de filtration glomérulaire du fait de mécanismes de compensation intrarénaux particulièrement puissants aboutissant à la modulation des résistances artériolaires afférentes et efférentes. Toutefois, en conditions extrêmes (par exemple, déplétion sanguine massive), ces mécanismes peuvent être dépassés aboutissant à une authentique baisse du DFG.

Malheureusement, l'appréciation en contexte aigu (réanimation ou période péri-opératoire) du débit sanguin dans les artères rénales et/ou des débits intrarénaux n'est pas disponible en pratique courante chez l'homme.

CLAIRANCE DU PARA-AMINO-HIPPURATE

Le DSR peut être apprécié à l'état stable par la mesure de la clairance du para-amino-hippurate (PAH), un composé facilement filtré au travers de la barrière glomérulaire, non réabsorbé par les cellules tubulaires et presque entièrement sécrété. De par cette sécrétion majoritaire, le coefficient d'extraction de la molécule par le rein est proche de 1 [par exemple, la concentration de PAH dans la veine rénale est quasi nulle et la clairance du PAH est donc approximativement équivalente au débit plasmatique rénal (DPR)]. Le DSR est alors aisément calculable par la formule : DSR = DPR / (1 – hématocrite). Malheureusement, cette technique nécessite la perfusion continue de PAH après estimation de son volume de distribution afin de mesurer sa clairance à l'équilibre. Le coefficient d'extraction n'est par ailleurs stable qu'aux valeurs normales de DFG et n'est donc pas fiable au cours de l'insuffisance rénale chronique. L'étude de la clairance du PAH, actuellement remplacé par l'hippuran, reste un outil du physiologiste non exploitable en anesthésie-réanimation.

MÉTHODES ISOTOPIQUES

Le DSR peut également être apprécié par une approche de clairance de radio-isotopes comme l'hippuran, le PAH marqué à l'iode^{131} ou le krypton ou le xénon marqués. À nouveau, ces techniques ne peuvent être aisément envisagées en secteur de réanimation.

INDEX DE RÉSISTIVITÉ DANS L'ARTÈRE RÉNALE PAR ÉTUDE DOPPLER

Actuellement, l'évaluation des débits sanguins rénaux ne peut donc être envisagée aisément dans les situations cliniques qui le justifieraient. Pour pallier à cette carence, l'évaluation des résistances globales dans les artères rénales (macrocirculation) a été envisagée comme succédané à l'hémodynamique fine intrarénale (débits sanguins régionaux, débit dans les capillaires glomérulaires ou dans les capillaires péritubulaires...).

Le recours au Doppler des artères rénales dans l'évaluation des insuffisances rénales en réanimation se base sur les faits suivants : au cours des états d'agression rénale aiguë, le DSR est globalement réduit malgré la restauration d'une volémie efficace correcte, et cela en raison de la vasoconstriction intrarénale globale induite. Pour appréhender le DSR, et donc tenter de différencier les formes intrarénales et prérénales d'insuffisance rénale aiguë, la mesure de l'index de résistivité a été développée. Elle consiste en la mesure par Doppler pulsé des pics de vélocité dans les artères rénales puis l'application de la formule suivante :

Index de résistivité (IR) = (pic systolique de vélocité – vélocité en fin de diastole) / pic systolique de vélocité

Un index de résistivité élevé était, dans ces études, suggestif d'une progression de l'IRA et de son caractère non rapidement réversible. Le monitorage de cet index à la phase aiguë d'une agression rénale (en particulier lors des états de choc septique) pourrait permettre d'identifier précocement les patients avec une dysfonction rénale installée. Les limites inhérentes à ce type de technique non invasive (reproductibilité interobservateurs à évaluer, patients en surpoids ou avec un œdème cutané important rendant l'échogénécité aléatoire, variable multiparamétrique) en font une technique peu répandue en pratique courante et d'intérêt incertain en l'absence d'intervention thérapeutique potentielle.

Fonctions tubulaires [3, 7, 15, 16]

L'élaboration de l'urine définitive résulte du traitement à la fois quantitatif et qualitatif des substances constitutives du fluide tubulaire issu de la filtration glomérulaire. Sur le plan quantitatif, le tubule détermine le volume et la masse nets de l'excrétion urinaire. Sur le plan qualitatif, l'activité métabolique tubulaire est complexe et associe transports et biotransformations. Elle est assurée par un épithélium très spécialisé, dont le phénotype structural et fonctionnel évolue tout au long du tubule. La composition finale de l'urine en diverses substances organiques et minérales est hautement régulée pour répondre aux besoins de l'organisme. Les substances filtrées par le glomérule et soumises au traitement tubulaire subiront en particulier un transport vectoriel (réabsorption ou sécrétion) à différents niveaux du tubule et sous l'influence de facteurs de régulation stricte. Diverses substances notamment protéiques (et xénobiotiques) subissent par ailleurs des phénomènes de biotransformation ou de catabolisme au niveau membranaire ou intracellulaire après endocytose. Ainsi, la cellule épithéliale tubulaire intègre la balance globale en acides, solutés, fluides, hormones ou éléments trace, conformément à chaque consigne homéostatique et sous l'influence de divers stimuli (nerveux et humoraux).

Il n'y a pas de composition univoque de l'urine. Le fluide excrété correspond à la masse en composés organiques et minéraux excédentaire et assure une balance nette nulle et le respect de la constance du milieu intérieur. À l'échelle cellulaire, le transfert de part et d'autre de la barrière épithéliale est assuré par une complexe organisation histologique, cellulaire et moléculaire : 1) segmentation longitudinale (perméabilité à l'eau variable, profils d'expression des transporteurs membranaires et/ou intracellulaires...) ; 2) collaboration internéphronique (siège variable dans la médullaire, floculus se résolvant en plusieurs *vasa recta* associant différents tubules, par exemple, circulation médullaire non terminale) ; et 3) une disposition particulière de la cellule tubulaire (polarisation fonctionnelle apicobasale et anatomique planaire) avec une distribution différente des échangeurs et récepteurs à chaque pôle cellulaire.

Pour maintenir cette organisation polarisée et permettre des échanges électrolytiques dans des conditions de gradient électrique ou de concentration parfois défavorables sur le plan thermodynamique, le tubule rénal est un épithélium hautement consommateur d'énergie (hydrolyse d'ATP) et est donc un élément critique de l'oxygénation du néphron. La dépense énergétique tubulaire est, par ailleurs, étroitement liée à l'intensité de la réabsorption sodée qui constitue l'essentiel de la contrainte métabolique.

Transport tubulaire

Mécanismes généraux du transport tubulaire : réabsorption, sécrétion

La majeure partie des éléments constitutifs de l'urine primitive va subir un phénomène de réabsorption. Les exemples typiques

sont le sodium, dont la fraction finale excrétée est très faible, de l'ordre de 1 à 2 %, ou encore le glucose ou l'ion bicarbonate qui sont entièrement réabsorbés en deçà de certaines concentrations urinaires liminales (respectivement 10 mmol/L et 27 mmol/L en conditions basales). À l'inverse, certaines substances gagnent le compartiment urinaire en provenance du plasma et subissent donc un phénomène dit de sécrétion. C'est le cas de la créatinine, dont la sécrétion compte pour environ 5 % de la clairance urinaire (pour un DFG normal).

Ces phénomènes sont parfois successifs pour différents composés ou substrat et on observe des voies métaboliques redondantes pour assurer un contrôle fin des balances métaboliques. Ailleurs, le transfert vectoriel est unique et exclusif : c'est le cas pour le para-amino-hippurate (PAH), utilisé pour estimer le débit sanguin rénal (DSR) au cours des explorations fonctionnelles rénales.

Trois grands principes gouvernent les échanges tubulaires : la présence de gradients électrochimiques, le débit de fluide tubulaire issu de la filtration glomérulaire et le jeu des facteurs régulateurs. Ces facteurs, notamment humoraux et hormonaux, sont multiples. Conceptuellement, on parle de régulation selon un modèle combinatoire où différents acteurs hormonaux aux actions redondantes assurent l'équilibre des balances métaboliques.

En situation d'agression aiguë associant parfois différentes formes de stress cardiovasculaire ou métabolique (déplétion volémique brutale, pertes hydriques et/ou électrolytiques d'origine digestive, charge osmotique iatrogène...), on observe une hiérarchie des fonctions avec dominance de certains systèmes régulateurs pour préserver les équilibres fondamentaux (volémie, volume cellulaire, pool potassique et électrogenèse membranaire), au détriment d'autres fonctions métaboliques « secondaires » (exemple : urate et ions organiques). En effet, divers transferts sont en réalité couplés et sous la dépendance de facteurs variables, ce qui rend compte de certains phénomènes d'entraînement voire d'emballement de réabsorption ou sécrétion. Ce phénomène est particulièrement marqué par exemple pour le sodium en situation d'hypovolémie efficace, dont la réabsorption privilégiée affecte subséquemment les concentrations plasmatiques de bicarbonate, urate ou calcium.

Listons ici quelques chiffres et ordres de grandeur :

– 170 litres de fluide plasmatique filtrés quotidiennement, 1 à 3 litres d'urine finale ;

– sodium : 24 000 mmol filtrées par jour, contrastant avec une natriurèse de l'ordre de 20 à 200 mmol/j, soit une fraction excrétée de l'ordre de 1 % avec réabsorption de près de 99 % du sodium filtré ;

– moins de 1 % de l'albumine plasmatique traverse la barrière glomérulaire (5 mg/L), ce qui représenterait environ 870 mg/j. La réabsorption de 99 % de l'albumine par le tube contourné proximal aboutit à une perte urinaire inférieure à 30 mg/j. Physiologiquement, l'urine finale normale a la composition protéique suivante : moins de 20 mg/L d'albumine, moins de 50 mg/L d'uromoduline (ou protéine de Tamm-Horsfall) et moins de 20 mg/L d'immunoglobuline.

Polarité des cellules épithéliales

La cellule tubulaire rénale constitue un modèle de cellule épithéliale hautement organisée et polarisée. En effet, l'orchestration des échanges transformant un ultrafiltrat brut dont la composition biochimique (électrolytes, substances de bas poids moléculaire intermédiaire et du fluide solvant) est sensiblement équivalente au plasma, réclame un épithélium hautement différencié. Pour ce faire, il existe deux surfaces fonctionnelles au niveau membranaire :

– l'une, apicale, constitue l'interface avec le versant luminal du tubule ;

– l'autre, basolatérale, en contact avec d'une part la membrane basale tubulaire ouvrant lieu aux échanges capillaires ; d'autre part latéralement avec les autres cellules tubulaires contiguës pour assurer la cohésion épithéliale et la communication intercellulaire séparées par des jonctions serrées à perméabilité ionique et hydraulique variable, régulant des transferts paracellulaires.

Les caractéristiques fonctionnelles générales de la cellule tubulaire rénale peuvent être schématiquement résumées ainsi :

– il existe une architecture membranaire singulière en termes de topographie et de densité des canaux ou transporteurs, qui vise au maintien des gradients électrochimiques et au passage trans- et paracellulaire des composés (réabsorbés et/ou sécrétés). Cette polarité est assurée par un adressage membranaire régulé de ces transporteurs ;

– la ségrégation des composés de part et d'autre de la barrière épithéliale est aussi assurée par les jonctions serrées, à perméabilité modulable : on observe une hétérogénéité tubulaire axiale variable le long du néphron. Par exemple, la réabsorption paracellulaire du sodium est de 30 % au niveau du tube proximal, mais est négligeable au niveau du tube distal ;

– le phénotype membranaire des cellules tubulaires variable en fonction des segments tubulaires, avec notamment une expression de certains systèmes transporteurs restreinte à des segments fonctionnels bien particulier. On peut, par exemple, citer l'expression du canal à eau AQP2 (aquaporine-2 ; principal régulateur du bilan hydrique) restreinte à la face luminale (urinaire) du canal collecteur quand l'expression du récepteur AVPR2 (sensible à l'hormone antidiurétique ; stimulant l'expression et l'adressage à la membrane apicale d'AQP2) est limitée à la membrane basale des mêmes cellules.

Certaines pathologies, en particulier héréditaires, sont secondaires à un déficit de cette polarisation. On peut, par exemple, citer les mutations du gène codant pour l'uromoduline. L'adressage de la protéine à la membrane basale et son extériorisation dans le secteur interstitiel aboutit à une néphropathie tubulo-interstitielle chronique avec goutte précoce. On peut également rappeler le mauvais adressage de la Na^+-K^+-ATPase au cours des états d'insuffisance rénale aiguë ischémique (membrane basale versus membrane apicale) avec comme conséquence une majoration de l'œdème interstitiel.

Transport transépithélial : mécanismes moléculaires

On décrit deux modalités principales de transport membranaire d'un pôle à l'autre de la cellule tubulaire :

– la voie transmembranaire (ou transcellulaire) ;

– la voie paracellulaire, via les jonctions serrées intercellulaires.

Ces phénomènes de transport sont de deux types :

– passif : il existe alors un gradient de concentration de diffusion pour les solutés ou d'osmose pour l'eau dans les zones perméables ; on en rapproche le mécanisme de diffusion facilitée faisant intervenir un transporteur qui régule le transfert ;

– actif : qui s'effectue contre un gradient électrochimique, couteux en énergie et associé à une hydrolyse de l'ATP ; son modèle en est la Na^+-K^+-ATPase qui échange une molécule de Na^+ contre

une molécule de K^+ permettant de maintenir un gradient électrochimique et de faciliter la réabsorption d'autres cations comme le Ca^{2+}.

L'inventaire et le démembrement moléculaire de ces mécanismes de transport ont largement progressé ces dernières années, en particulier depuis l'avènement des techniques de biologie moléculaire et les apports de la recherche translationnelle notamment interespèce.

Les principales caractéristiques des modes de passage transépithélial sont résumées dans le Tableau 4-II.

Tableau 4-II Mécanismes moléculaire et cellulaire du transport épithélial tubulaire.

Canaux
Transport à travers une protéine ou complexe protéique canalaire (pores)
Électrogénique (ions) ou électroneutre (exemple : aquaporine et conductance de H_2O)
Sélectifs ou multiligands
Ouverture variable (pore), régulée
Flux important
Transporteurs
Suppose une modification conformationnelle pour chaque cycle de transport
Transport d'un unique (uniport) ou de plusieurs [symport ou cotransporteur (même direction) ou antiport ou échangeur (en sens opposé)]
Transport facilité (diffusion) ou transport actif : transfert contre un gradient électrochimique
Actif primaire (exemple : Na-K-ATPase) ou le plus souvent actif secondaire (transport couplé à l'activité de la Na-K-ATPase)
Récepteur endoplasmique (endocytose)
Substrat lié à une protéine porteuse au niveau membranaire
Puis internalisation du complexe
Deux voies principales : *clathrine-coated pit pathway* ou *caveolar/lipid raft pathway*
Fusion à un endosome ou un lysosome (recyclage du récepteur membranaire, puis routage ; biotransformation du substrat)
Fonction d'exocytose : importante pour l'adressage membranaire de plusieurs protéines, et l'excrétion urinaire

Segmentation fonctionnelle du tubule : approche analytique

Parmi les huit segments phénotypiquement distincts, on observe trois grands groupes fonctionnels : le tube contourné proximal ou TCP, l'anse de Henlé (AH) et le néphron distal (ND) qui regroupe le tube contourné distal, les canaux connecteurs et collecteurs (Figure 4-6 faisant apparaître les 4 sous-types tubulaires).

Tube contourné proximal (TCP)

On retiendra les principales caractéristiques structurales ou fonctionnelles suivantes :

- Il constitue une large surface d'échange (bordure en brosse), avec une densité particulière en organites intracellulaires (mitochondries, réticulum endoplasmique) : importance du trafic transcellulaire et activité de réabsorption intense à ce niveau.

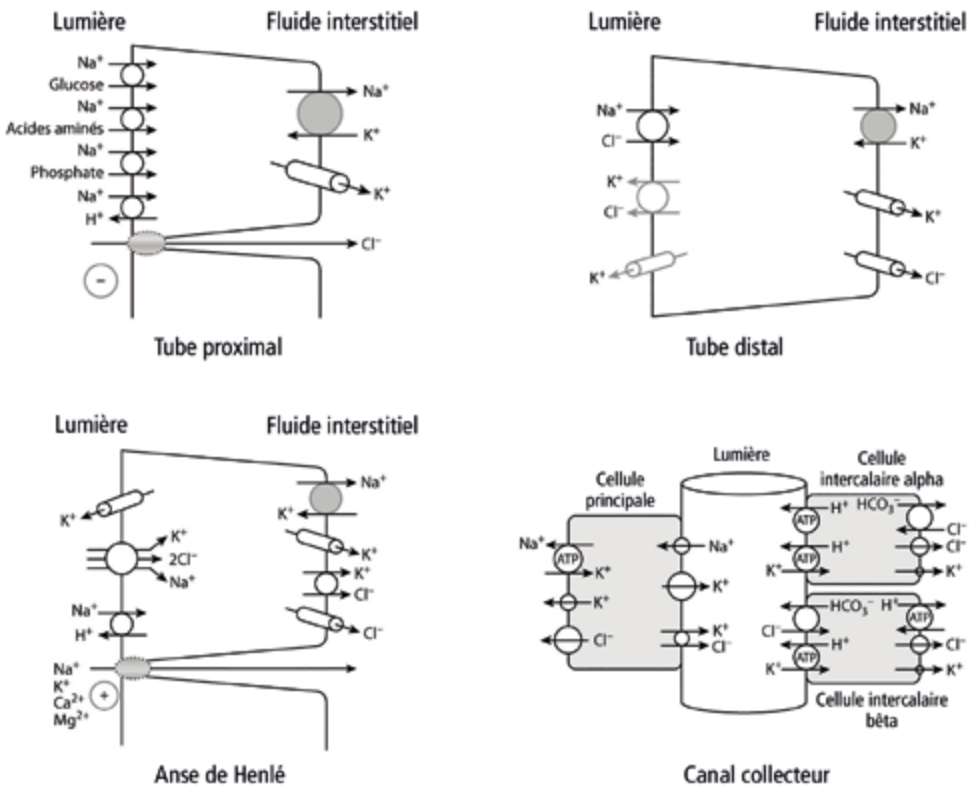


Figure 4-6 Organisation fonctionnelle de la cellule tubulaire au niveau des différents segments.

• Globalement, 55 à 60 % du filtrat est réabsorbé de façon isoosmotique. La pompe Na^+-K^+-ATPase basolatérale constitue la source d'énergie principale dans ce segment. L'efflux de sodium vers le plasma installe un gradient favorable à la réabsorption du sodium à partir du fluide urinaire et de divers composés couplés (glucose, phosphate, acides aminés, bicarbonate). Trente pour cent de la réabsorption est passive et paracellulaire, sous l'effet du gradient généré par la pompe et du transport en osmolyte couplé au sodium.

• Le rôle du TCP sur la réabsorption hydro-électrolytique peut être résumé de la manière suivante (*voir* Figure 4-6) :

– eau : 80 % du solvant filtré est réabsorbé, couplé au sodium (réabsorption du fluide intraluminal isotonique) ;

– glucose : entièrement réabsorbé si sa concentration est inférieure à 10 mmol/L ;

– bicarbonates : entièrement réabsorbés si leur concentration est inférieure à 27 mmol/L ;

– sodium : site majeur de réabsorption via la Na^+-K^+-ATPase, l'échangeur Na^+-H^+, et divers facteurs régulateurs (équilibre de Starling capillaire, angiotensine et système adrénergique) ;

– acides aminés, phosphates : 60 à 90 % de la réabsorption ;

– calcium et magnésium de l'urée : 40 à 60 % de la réabsorption ;

– site principal de réabsorption-excrétion des cations et anions organiques (transporteurs de la famille OAT prenant en charge l'oxalate, le citrate, les sulfates, et une partie de l'acide urique, l'autre partie étant prise en charge par le transporteur URAT1).

• Les autres rôles physiologiques d'importance du TCP sont les suivants :

– réabsorption et métabolisation peptidique via le système d'endocytose constitué du complexe mégaline-cubuline, suivi d'une dégradation dans les vésicules lysosomiales puis le recyclage du complexe à la surface membranaire. Un déficit inné ou acquis de l'endocytose de la digestion lysosomiale ou du recyclage du complexe mégaline-cubiline s'accompagne d'une protéinurie de bas poids moléculaire (composé entre autres de *retinol-binding protein* et de bêta-2-microglobuline...) ;

– régulation de l'équilibre acidobasique :

. réabsorption et régénération du bicarbonate plasmatique,

. sécrétion de protons mettant en jeu divers systèmes de transport : échangeurs Na^+-H^+, et H^+-ATPase, rôle facilitateur de l'anhydrase carbonique intracellulaire,

. site majeur de synthèse d'ammonium ($NH4^+$) à partir de la glutamine, qui permet 2/3 de l'excrétion nette d'acide sous forme d'acidité titrable,

. utilisation d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique comme le diacétazolamide s'accompagne d'une acidose métabolique par défaut de sécrétion de protons ;

– synthèse de la vitamine D bio-active (hydroxylation de la $_{25}$OH-vitamine-D_3 en $_{1\text{-}25}(OH)_2$-vitamine-D_3 par la 1α-hydroxylase).

L'atteinte fonctionnelle du TCP rend compte du syndrome de Fanconi, plus ou moins complet, associant : glycosurie normoglycémique, protéinurie de bas poids moléculaire et aminoacidurie, hypophosphatémie et hypokaliémie par fuite urinaire, acidose tubulaire proximale, polyurie. Ses causes sont multiples. On distingue les formes héréditaires (cystinose au premier plan) des formes acquises (par exemple, gammapathie monoclonale), toutes deux extrêmement rares.

Anse de Henlé (AH)

C'est le segment tubulo-interstitiel où l'on observe le mécanisme dit de multiplication à contre-courant, qui permet d'installer et de maintenir un gradient osmotique interstitiel d'axe corticopapillaire. Ce processus est fondamental dans la fonction rénale de concentration-dilution adaptative des urines [17]. Ce sont les néphrons profonds pour lesquels l'AH plonge vers la partie papillaire de la médullaire interne, qui sont particulièrement impliqués dans ce processus.

Ce phénomène est brièvement résumé ici :

– conformation anatomique particulière en forme d'épingle (*voir* Figure 4-3) ;

– au niveau du segment large de la branche ascendante, il existe une réabsorption active intense (30 à 40 %) de sodium (via le cotransporteur Na^+-K^+-$2Cl^-$ sensible au furosémide) et d'ammoniac (NH_3). Ce segment est imperméable à l'eau permettant une concentration des osmoles (Na^+, K^+, ammoniac et urée) dans l'interstitium et aboutissant à une dilution des urines. Le gradient osmolaire corticopapillaire s'étale alors de 300 (isotonique au plasma) à 1200 mOsmol/L (correspondant à l'osmolarité urinaire maximale que peut atteindre un individu avec une fonction rénale normale) ;

– la moitié du gradient osmolaire provient de la concentration en urée de l'interstitium selon un gradient corticopapillaire. Pour cela, des transporteurs de l'urée (UT-A/B) permettent l'absorption d'urée de la lumière tubulaire vers l'interstitium. Les souris invalidées pour ces transporteurs présentent un déficit de concentration des urines.

L'osmolarité finale appropriée de l'urine fait intervenir le néphron distal.

D'autres aspects fonctionnels propres à ce segment peuvent être relevés :

– concentration intraluminale urinaire élevée en uromoduline ou protéine de Tamm-Horsfall, qui fournit la matrice aux cylindres tubulaires protéiques. Cette protéine a manifestement un rôle de défense antibactérienne et intervient dans l'immunité innée intrarénale en particulier contre les infections à *E. coli* puisque les souris déficitaires en uromoduline sont sujettes à des infections urinaires récurrentes à *E. coli* ;

– site de réabsorption calcique et magnésémique d'importance par une voie paracellulaire impliquant les protéines intercellulaires claudine-16 et 19.

Soulignons quelques corollaires physiopathologiques :

– de par sa position médullaire, les fonctions assurées par l'AH sont dépendantes des conditions d'oxygénation régionale comme décrit plus avant. La fonction dite de concentration-dilution des urines est alors considérée comme une fonction fragile, sensible aux conditions hémodynamiques systémiques et intrarénales, et récupère tardivement après nécrose tubulaire aiguë ;

– on recense un groupe d'affection héréditaire de la réabsorption sodée au niveau de la branche fine dénommé *syndrome de Bartter*. L'identification de l'anomalie génétique sous-jacente a permis de démembrer ce syndrome en plusieurs sous-types [type 1 (NKCC2), type 2 (ROMK), type 3 (CLC-Kb)...]. Schématiquement, les anomalies hydro-électrolytiques observées sont celles d'une prise de diurétique de l'anse (natriurèse augmentée, hyperaldostéronisme à pression artérielle normale, alcalose métabolique, hypokaliémie, hypomagnésémie modérée, lithiase calcique voire néphrocalcinose).

Néphron distal : tube contourné distal (TCD) et canal collecteur (CC)

Le néphron distal traite moins de 10 % de la fraction filtrée en eau, électrolytes ou substrats protéiques résiduels mais c'est le site d'ajustement final et précis des différentes balances métaboliques, adapté aux besoins systémiques :

- **Réabsorption de sodium** : au niveau du TCD, le sodium est réabsorbé par le canal SLC12A3 sensible aux diurétiques thiazidiques (cotransport Na^+-K^+). Les mutations du gène SCL12A3 sont responsables d'une tubulopathie dénommée syndrome de Gitelman et qui associe hypokaliémie et hypomagnésémie profondes par fuite urinaire (réfractaires aux apports exogènes), hyperaldostéronisme sans hypertension artérielle, hypocalciurie et tendance à la chondrocalcinose articulaire. Plus en aval, les cellules du tube contourné distal et surtout les cellules principales du canal collecteur sont le site d'action de l'aldostérone. Celle-ci stimule la réabsorption de sodium par l'intermédiaire du canal épithélial sodique ENaC. Les mutations activatrices du canal ENaC sont associées à un tableau d'hypertension artérielle sévère héréditaire compliquée d'hypokaliémie (syndrome de Liddle). L'amiloride (diurétique) cible le canal ENaC. Il induit donc une fuite sodée importante mais également une rétention potassique à risque d'hyperkaliémie. Le Bactrim® a un effet similaire sur le canal ENaC mais d'intensité moindre.
- **Réabsorption/sécrétion de potassium** : comme suggéré précédemment, le tube distal (TCD et CC) est le site majeur de la régulation fine de la balance potassique. Le lien fort entre la natriurèse, la kaliurèse et la perte en eau (essentiellement régulées par l'action de l'ADH et du système rénine-angiotensine-aldostérone) a pour conséquence d'aboutir à une fréquence élevée des dyskaliémies en situation pathologique. Ainsi, toute activation du SRAA (particulièrement fréquente en réanimation ou au cours d'une anesthésie générale) en réponse à une situation d'hypoxie rénale, de bas débit ou d'hypo-albuminémie s'accompagne d'une kaliurèse élevée et donc d'un risque augmenté d'hypokaliémie. On peut également citer le risque d'hypokaliémie profonde au cours d'un traitement par diurétique hypokaliémiant (furosémide) en situation d'hyperaldostéronisme secondaire (insuffisance cardiaque).
- **Clairance de l'eau libre** : l'ajustement de la tonicité urinaire est réalisé par le canal collecteur dont la perméabilité à l'eau est variable. Dans ce segment tubulaire, la réabsorption de l'eau est dépendante de l'expression à la membrane apicale (luminale) de l'aquaporine-2 (canal à eau). Cette expression est finement régulée par la concentration sérique d'hormone antidiurétique (ADH) et par la liaison de l'ADH et son récepteur AVPR2 (membrane basale). Les mutations de l'ADH d'une part, et de l'AVPR2 ou de l'AQP2 d'autre part sont associées aux tableaux de diabètes insipides centraux et néphrogéniques, respectivement.
- **Excrétion d'acides** : celle-ci se fait majoritairement au niveau des cellules α du canal collecteur via deux mécanismes, la sécrétion de protons (Na^+-H^+-ATPase) et la réabsorption contrôlée des ions $NH4^+$ (via la protéine RhCG).
- **Réabsorption paracellulaire de calcium et de magnésium** (TCD) sous la dépendance du gradient électrochimique induit par la sécrétion luminale de K^+ (canal ROMK).

Autres aspects fonctionnels du tubule rénal

MÉTABOLISME INTERMÉDIAIRE ET OXYDATIF

De manière succincte, on peut souligner certaines fonctions du rein, souvent méconnues :

– l'oxydation de divers substrats bio-énergétiques importants : glutamine, lactate principalement et aussi glucose, acides gras, citrate ;

– le métabolisme du lactate via le cycle de Cori, en particulier en situation d'insuffisance hépatique ;

– le cycle de l'urée, en dehors de son rôle dans le maintien du gradient corticopapillaire, participe à l'équilibre acide-base : les ions ammonium synthétisés au niveau tubulo-interstitiel, gagnent le foie pour former de l'urée après combinaison avec un ion bicarbonate.

MÉTABOLISME ET CLAIRANCE DES XÉNOBIOTIQUES

À l'instar des molécules endogènes, les xénobiotiques (toxines exogènes, médicaments...) peuvent être éliminés (dégradation ou élimination simple) par différents système épurateurs dont le rein. L'élimination est alors dépendante du DFG, mais également de la capacité de sécrétion tubulaire et de métabolisme tubulaire. À titre d'exemple, on peut évoquer la toxicité rénale du ténofovir (Viread®), antirétroviral utilisé dans le traitement du VIH, dont la vitesse de sécrétion tubulaire est dépendante de la protéine MMD2 (codée par le gène *ABCC2*). La présence d'une mutation d'*ABCC2* majore nettement la toxicité de ce produit.

La connaissance précise des mécanismes d'élimination rénale de certains composés est indispensable en pratique clinique pour minimiser le risque d'intolérance. Par exemple, l'alcalinisation préventive des urines permet de minimiser la toxicité des fortes doses de méthotrexate. Il convient d'adapter la posologie des médicaments au DFG estimé afin de prendre en compte la diminution attendue de l'élimination rénale de la molécule en cas d'insuffisance rénale aiguë ou chronique. En condition pathologique, les modifications des volumes intra- et extracellulaires et donc du volume de distribution des xénobiotiques doivent également être prises en compte.

SYNTHÈSE D'HORMONES OU SUBSTANCES AUTOCRINES

Le rein sécrète ou active un nombre important d'hormones aux activités paracrines ou endocrines. Citons en particulier l'érythropoïétine, la vitamine D bio-active, la rénine et l'endothéline.

En synthétisant l'érythropoïétine (EPO), le rein participe activement à l'érythropoïèse. Sous l'effet de l'hypoxie rénale, la dégradation du facteur de transcription HIF-1a (*hypoxia inducible factor-1a*) normalement exprimée dans les cellules tubulaires est bloquée, aboutissant à sa translocation dans le noyau où il exerce une activité transcriptionnelle, en particulier en stimulant la synthèse d'EPO. La destruction progressive du parenchyme rénal au cours de la maladie rénale chronique aboutit à un défaut de sécrétion d'EPO et à la classique anémie normocytaire normochrome arégénérative. Inversement, certaines formes rares de maladies kystiques du rein s'associent à une compression vasculaire par les kystes d'origine tubulaire avec une ischémie tissulaire en aval et se compliquent de polyglobulie par sécrétion inappropriée d'EPO. Les données actuelles élargissent également le rôle physiologique de l'EPO au-delà de l'érythropoïèse avec des aspects trophiques sur différentes cibles tissulaires.

Le rein a par ailleurs un rôle clé dans la biosynthèse de la vitamine D puisqu'il permet son activation (hydroxylation en $_{1,25}OH_2$ vitamine D_3). Quelle que soit sa cause, la maladie rénale chronique s'accompagne donc d'une carence en vitamine D active avec comme corollaire les éléments suivants : diminution de l'absorption digestive du calcium, majoration de la synthèse de parathormone (PTH) pour maintenir une calcémie normale mais au prix d'une résorption osseuse (source de fragilité osseuse) et d'une augmentation de la phosphorémie (diminution habituelle de la phosphaturie au cours de l'insuffisance rénale).

En contexte d'urgence, l'identification d'une anémie et/ou d'une hypocalcémie dans l'exploration d'une insuffisance rénale aiguë est donc en faveur d'une insuffisance rénale chronique sous-jacente. Cette assertion peut être prise en défaut dans différentes situations aiguës à connaître par le réanimateur : syndrome hémolytique et urémique associant microangiopathie thrombotique (anémie hémolytique mécanique à test de coombs négatif, thrombopénie périphérique) et insuffisance rénale aiguë avec syndrome glomérulaire (protéinurie, hématurie, hypertension artérielle) ; pancréatite aiguë pouvant se compliquer d'hypocalcémie et d'insuffisance rénale aiguë, néphropathie oxalique aiguë par hyperabsorption digestive d'oxalate (pancréatite chronique, maladie de Crohn...) fréquemment accompagnée d'hypocalcémie profonde.

Méthodes d'exploration des fonctions tubulaires

De nombreux tests fonctionnels permettent d'analyser les fonctions tubulaires et d'identifier le segment défectueux ainsi que le mécanisme moléculaire à l'origine d'une anomalie métabolique en particulier électrolytique. Diverses épreuves et méthodologies sont utilisables en clinique. Citons :

– exploration de la capacité de concentration-dilution des urines (test de charge en eau) ;
– exploration de l'acidification urinaire (test de charge acide) ;
– exploration d'une hypomagnésémie (diurétiques de l'anse) ;
– exploration d'une hypercalciurie (test de Pack)...

Ces explorations ne s'envisagent qu'en dehors des situations aiguës mais doivent être sollicitées une fois les troubles hydroélectrolytiques menaçants (partiellement) corrigés. On rappellera sur ce point que le diagnostic de syndrome de Gitelman (hypokaliémie et hypomagnésémie profondes) est fréquemment réalisé tardivement, à l'âge adulte.

Par ailleurs, en dehors des affections tubulaires spécifiques, l'agression rénale aiguë est une problématique importante à identifier, et sa détection sensible et précoce fait l'objet de nombreux développements en termes de biomarqueurs tubulaires (NGAL, KIM1, Klotho, IL18). L'agression rénale aiguë englobe en effet un spectre d'entités caractérisées par une dysfonction rénale associant altération du DFG et tubulopathie prédominant la jonction corticomédullaire. Son diagnostic est parfois difficile du fait de la faible rentabilité diagnostique et de l'inertie des paramètres classiques tels que l'urée ou la créatininémie comme reflets indirects du DFG. Ce domaine sera développé dans le chapitre traitant de l'insuffisance rénale aiguë.

Vers une physiopathologie intégrée

Le système rénal est central dans la réalisation et la régulation de nombreuses fonctions homéostatiques. À l'examen, il participe à l'excrétion d'eau, d'électrolytes, d'acides et de composés organiques. Il est aussi largement impliqué dans la régulation de la volémie et du secteur extracelulaire dans sa composition et son volume. Enfin, il participe à la régulation de la pression artérielle systémique.

Ce chapitre envisage la physiologie rénale générale, en cherchant à résumer diverses notions transposables en pratique clinique. Une large place a d'ailleurs été faite aux corrélations cliniques et pathologiques dans le traitement des fonctions glomérulaires ou tubulaires. Cette section ne saurait embrasser l'ensemble de la physiologie rénale et métabolique, entreprise encyclopédique hors cadre et objet de traités auxquels le lecteur est renvoyé pour un description complète et didactique. Soulignons que la régulation de la balance hydrosodée et l'équilibre acide-base ainsi que leurs aspects physiopathologiques sont largement décrits dans deux autres sections de cet ouvrage (*voir* Chapitre 68, Troubles hydro-électrolytiques et acidobasiques). La description des autres grandes balances électrolytiques (potassium, ion chlorure, couple phosphocalcique, magnésium...) dans leurs aspects de physiologie, de régulation et les anomalies métaboliques en rapport font l'objet de diverses revues ou ouvrages récents qui guideront le lecteur dans l'approche déductive et la compréhension des principaux désordres métaboliques rencontrés en pratique courante [18, 19].

De même, le rôle du rein dans la régulation du système cardiovasculaire (bilan sodé et volémie efficace, pression artérielle systémique) ne saurait être contenu dans ce chapitre et plusieurs références utiles sont rappelées ici [20, 21].

Pour conclure ce chapitre de physiologie rénale, ouvrons la réflexion du rein en situation pathologique quotidienne, au travers de l'exemple de l'interprétation de la diurèse ou débit urinaire (DU) au cours des agressions rénales aiguës. L'analyse de la diurèse et du débit urinaire est complexe, car considéré à la fois comme un témoin synthétique du fonctionnement rénal et comme un objectif thérapeutique (exemple : obtention et maintien d'une consigne de diurèse liminale). À l'inverse, l'observation d'une diurèse conservée au cours de l'agression rénale aiguë n'est en effet pas synonyme de fonction rénale, en particulier si le DU est interprété isolément.

La dysfonction rénale aiguë est souvent multifactorielle et englobe un spectre de processus combinés allant de l'altération de l'hémodynamique systémique et/ou intrarénale (composante ischémique), de SIRS et de lésions néphrotoxiques. Le DFG, régulé de façon complexe (*voir* section 1), peut être altéré de diverses manières, en particulier si l'agression rénale comporte 1) une atteinte glomérulaire altérant le gradient ou la surface d'ultrafiltration, ou 2) une atteinte de l'épithélium tubulaire (élévation de la pression hydrostatique dans la chambre urinaire par oblitération de la lumière du fait d'une desquamation, activation du *feedback* glomérulotubulaire, rétrofiltration à partir du fluide tubulaire). Dans ce contexte, la perte de polarisation et de cohésion épithéliale de certains segments (TCP, AH) participe aussi à une tubulopathie caractérisée par une perte sodée inappropriée et une altération du pouvoir de concentration osmotique des

urines. Enfin, l'activation des mécanismes de régulation ou compensateur (exemples : SRAA, tonus adrénergique, ADH) et la réponse neuro-endocrine systémique à l'agression (SIRS, douleur, stress divers) interviennent et modulent la fonction rénale effective en termes métaboliques et cardiovasculaires, compliquant aussi l'appréhension de la fonction rénale à l'analyse bioclinique. Ces éléments expliquent en partie que le DU ne se normalise pas immédiatement après restauration des déterminants du DFG. En effet, la dimension dynamique, tant de l'agression rénale que des phénomènes systémiques influant sur la régulation du néphron, et la dissociation entre processus lésionnels à l'œuvre et stigmates de dysfonctions, rendent compte de l'inertie et de la difficulté à analyser la fonction rénale per se.

Précisons, chez l'agressé, les corollaires cliniques et thérapeutiques suivants.

Oligurie [22, 23]

L'oligurie est définie arbitrairement et classiquement comme un DU inférieur à 0,5 mL/kg/h. Les facteurs impliqués dans la baisse du DU sont multiples et son interprétation demeure complexe. Cependant, divers aspects peuvent être soulignés :

- L'oligurie adaptative peut être appropriée dans des conditions d'hypovolémie ou d'instabilité hémodynamique. Elle participe à l'épargne volumique, avec concentration urinaire maximale, et natriurèse verrouillée. Il convient de respecter cette oligurie, et de la surveiller, car il n'existe pas là de dysfonction rénale stricto sensu. L'« insuffisance » rénale aiguë fonctionnelle, prérénale, n'apparaît pas en soi comme une dysfonction mais plutôt comme une situation aménagée mettant en jeu des mécanismes compensateurs qui, cependant, rend le néphron vulnérable si intervient une agression toxique ou ischémique additionnelle. À ce titre, chez le sujet sain, l'oligurie constitue un témoin sensible d'une situation à risque, en particulier hémodynamique (baisse du DFG et/ou agression aiguë).
- Le distinguo entre IRA prérénale, réversible, et lésions ischémiques tubulaires débutantes ou installées est difficile à établir, et c'est sans doute ici que les biomarqueurs tubulaires auront un apport probable en vue d'optimiser les approches de protection néphronique (exemple : optimisation des conditions de perfusion rénale).
- À l'inverse, le débit urinaire peut être conservé en cas de tubulopathie aiguë (exemples : sepsis, toxicité des sels de platine) ou chronique (exemple : fibrose rénale), avec altération des fonctions de concentration ou de réabsorption d'eau ou de sodium par différents mécanismes : compromission de la balance glomérulotubulaire et du rétrocontrôle tubuloglomérulaire, rôle de l'ischémie médullaire ou de l'hyperdébit au niveau des *vasa recta* dans l'émoussement des mécanismes de concentration au niveau de l'anse de Henlé. L'oligurie apparaît alors tardivement, lorsque le DFG a largement chuté.

En somme, la signification de l'oligurie est souvent difficile à établir et de nature multifactorielle. Douleur, stress, contexte postopératoire, SIRS, terrain vasculaire et fonction rénale préalables, thérapeutiques habituelles ou mises en place récemment, hémodynamique systémique (DO_2, pression de perfusion artérielle et conditions hydrostatiques veineuses) sont autant de paramètres à considérer pour discerner les éventuels enjeux thérapeutiques que soulève une baisse actuelle du DU (optimisation ou déplétion volémique, expectative...). L'évolution du DU sur quelques heures est aussi importante à considérer pour mieux caractériser la situation rénale et hémodynamique du patient. Enfin, insistons sur le fait que des données récentes soulignent le caractère péjoratif de l'oligurie ou de la durée de la période d'oligurie. Les altérations du DU constituent un signe qui doit alerter le clinicien et réclamer une évaluation des paramètres qui gouvernent le débit urinaire notamment dans la perspective d'optimiser l'hémodynamique rénale ou de renforcer les mesures de néphroprotection.

Usage des diurétiques [24-26]

De même, l'entretien ou la stimulation de la diurèse par l'utilisation de diurétiques, en particulier de l'anse, en situation d'agression ou d'insuffisance rénale aiguë ne sont pas recommandés en pratique courante. Plusieurs éléments sont à souligner :

– l'administration de diurétique masque ou retarde le diagnostic d'altération du DU, créant une tubulopathie fonctionnelle qui interfère avec les processus adaptatifs endogènes ;

– le concept théorique de mise au repos des pompes membranaires natriurétiques n'apporte pas de bénéfice clinique en termes de durée d'IRA ;

– la négativation du bilan sodée induite peut détériorer l'hémodynamique systémique et intrarénale et par conséquent altérer le DFG et être source d'ischémie délétère, aggravant les lésions en rapport avec l'agression initiale ;

– l'effet sali-diurétique n'est pas prévisible et est très variable en fonction des situations et la mise ne jeu des systèmes de régulation, rendant les posologies potentiellement efficaces difficiles à estimer. On insiste cependant ici sur le lien entre altération du DFG et résistance aux diurétiques.

Il faut cependant évoquer qu'un bon nombre de situations pathologiques avec IRA nécessite toutefois un usage discerné et titré des diurétiques, en particulier de l'anse, afin de contrôler la balance sodée :

– syndromes d'antidiurèse, sous la dépendance de l'activation de divers systèmes d'épargne hydrosodée : agression aiguë traumatique ou inflammatoire, SIRS majeur, brûlure grave...

– hypovolémie efficace associée à une inflation sodée : cirrhose hépatique évoluée, insuffisance cardiaque congestive ;

– réduction néphronique préalable, avec augmentation de la charge natriurétique par néphron, équilibrée habituellement à l'aide d'un traitement diurétique de fond.

L'usage et l'effet des diurétiques doivent être strictement évalués dans ces contextes, car ils donnent souvent lieu à un rendement natriurétique très faible (oligo-anurie persistante, positivation progressive du bilan sodé) ou à des pertes rénales collatérales à ne pas mésestimer (exemples : hypokaliémie, hypomagnésiémie hors contexte d'insuffisance rénale). La supériorité d'un mode d'administration en intraveineux continu sur un mode sous forme de bolus répétés n'est pas établie mais il apparaît que le mode continu pourrait être adjoint d'un bolus initial pour limiter l'inertie d'action du médicament. Les périodes d'hyperdiurèse suivant les bolus IV pourraient altérer l'hémodynamique intrarénale et constituer un stress ischémique néphronique délétère. En cas de résistance marquée ou de contre-indication aux diurétiques, ou d'anurie stricte, seule l'épuration extrarénale, selon la modalité la plus adaptée au scénario clinique, est à même d'assurer la stabilité du milieu intérieur et/ou maîtriser la balance hydrosodée.

Conclusion

Le rein est un organe central, effecteur et régulateur, dans le maintien de la stabilité du milieu intérieur (équilibres hydro-électrolytiques et acidobasique, volume des compartiments liquidiens de l'organisme). Il est aussi largement impliqué dans l'homéostasie circulatoire (contrôle de la pression artérielle, et du couple volémie-balance sodée). Enfin, il est un organe proprement endocrine, aux fonctions essentielles (production d'érythropoïétine, métabolisme de la vitamine D, synthèse de rénine et de divers peptides vaso-actifs). La fonction glomérulaire, première étape physiologique, peut être assimilée à celle d'un filtre biologique, dont la perméabilité et la sélectivité conditionnent l'admission des ions et des déchets azotés issus du métabolisme, au tubule. L'épithélium tubulaire, par une organisation fonctionnelle originale, assure la régulation des balances métaboliques. Enfin, l'hémodynamique intrarénale, qui repose sur une organisation structurale remarquable, est un déterminant majeur de la physiologie néphronique (débit de filtration glomérulaire qui conditionne la fonction rénale globale, flux sanguin rénal et médullaire assurant un couplage métabolique et fonctionnel) et est une variable complexe, hautement régulée. Ce chapitre, souhaitons-le, aidera le lecteur dans la compréhension des notions générales de physiologie rénale, et par les corollaires physiopathologiques abordés, puisse-t-il se révéler utile en pratique clinique, en particulier dans les domaines de l'anesthésie et de la réanimation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, et al. Oxford textbook of clinical nephrology. 3th ed. Oxford University Press. 2005.
2. Brenner BM RF. Renal physiology in health and disease. Philadelphia: Saunders; 1987.
3. Rose BD, Post TW. Renal physiology. In: Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5th ed. New-York: McGraw-Hill; 2001. p. 1-238.
4. Shirley DG CG, Unwin RJ. Renal physiology. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive clinical nephrology. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2003. p. 13-26.
5. Kritz W EM. Renal anatomy. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive clinical nephrology. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2003. p. 1-12.
6. Seldin DW, Giebisch G. The kidney: physiology and pathophysiology. Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
7. Vrovsnik F. Physiologie rénale. In: Encyclopédie médicochirurgicale. Paris: Elsevier; 1996.
8. Schedl A. Renal abnormalities and their developmental origin. Nat Rev Genet. 2007;8:791-802.
9. Ishibe S, Cantley LG. Epithelial-mesenchymal-epithelial cycling in kidney repair. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2008;17:379-85.
10. Horio M OY, Fukunaga M. Assessment of renal function. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive clinical nephrology. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2003. p. 27-34.
11. Dussaule JC FM. Vascularisation rénale. In: Offenstadt G, CNdEeRM, eds. Réanimation médicale. Paris: Masson; 2009. p. 113-6.
12. Dussaule JC FM. Débit de filtration glomérulaire. In: Offenstadt G. Réanimation médicale: Collège national des enseignants en réanimation médicale. Paris: Masson; 2009. p. 117-23.
13. Vander AJ SJ, Luciano DS. Renal physiology. In: Human Physiology. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1994.
14. Ethuin F JL. Circulation rénale. In: Martin RB, Vallet B. Physiologie humaine appliquée. Paris: Arnette; 2009. p. 587-602.
15. Vacher-Coponat H BY. Physiologie de l'appareil glomérulotubulaire. In: Martin RB, Vallet B. Physiologie humaine appliquée. Paris: Arnette; 2009. p. 577-86.
16. Christov M AS. Tubular transport: core curriculum. Am J Kidney Dis. 2010;56:1202-17.
17. Bankir L, Yang B. New insights into urea and glucose handling by the kidney, and the urine concentrating mechanism. Kidney Int. 2012.
18. Ichai C. Désordres métaboliques et réanimation: de la physiopathologie au traitement. Springer. 2011.
19. Paillard M HP. Équilibre acidobasique et hydro-élctrolytique. In: Offenstadt G, CNdEeRM, eds. Réanimation médicale. Paris: Masson; 2009. p. 124-50.
20. Blanloeil Y RB. Régulation de la volémie. In: Martin RB, Vallet B. Physiologie humaine appliquée. Paris: Arnette; 2009. p. 417-30.
21. Guyton A. Précis de physiologie médicale. Padoue: PICCIN; 1991.
22. JR Prowle RB. Urine Output and the diagnosis of AKI. In: Annual Update in intensive care and emergency medicine: Springer; 2012. p. 628-40.
23. Ronco C GS, Rosner M, De Cal M, Soni S, Lentini P, Piccinni P. Oliguria, creatinine and other biomarkers of acute kidney injury. Contrib Nephrol. 2010;164:118-27.
24. Bagshaw SM DA, Haase M, Ghali WA, Bellomo R. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Resusc. 2007;9:60-8.
25. Karajala V MW, Kellum JA. Diuretics in acute kidney injury. Minerva Anestesiol. 2009;75:251-7.
26. Nigwekar SU WS. Diuretics in acute kidney injury. Semin Nephrol. 2011;31:523-34.

PHYSIOLOGIE DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME

5 —

Isabelle CONSTANT et Nada SABOURDIN

Le système nerveux autonome (SNA) est un élément essentiel dans les processus de contrôle de l'homéostasie. L'organisation du SNA révèle deux pôles constitutifs à la fois opposés et complémentaires représentés d'une part par le système nerveux sympathique (SNS) et d'autre part par le système nerveux parasympathique (SNPS). Chacun de ces deux systèmes présente une organisation fonctionnelle, des centres régulateurs, des neurotransmetteurs et des récepteurs propres ; cependant, malgré ces différences, il existe en permanence des interactions complexes entre ces deux pôles, interactions responsables de l'équilibre sympathovagal au niveau de chaque organe. Le contrôle autonome sur la fonction circulatoire est essentiel, il s'exerce à la fois sur le lit vasculaire dont il conditionne le tonus vasomoteur et sur la pompe myocardique dont il conditionne l'efficacité. Par ailleurs, le SNA, principal système de régulation réflexe, module la plupart des fonctions dites neurovégétatives (Tableau 5-I).

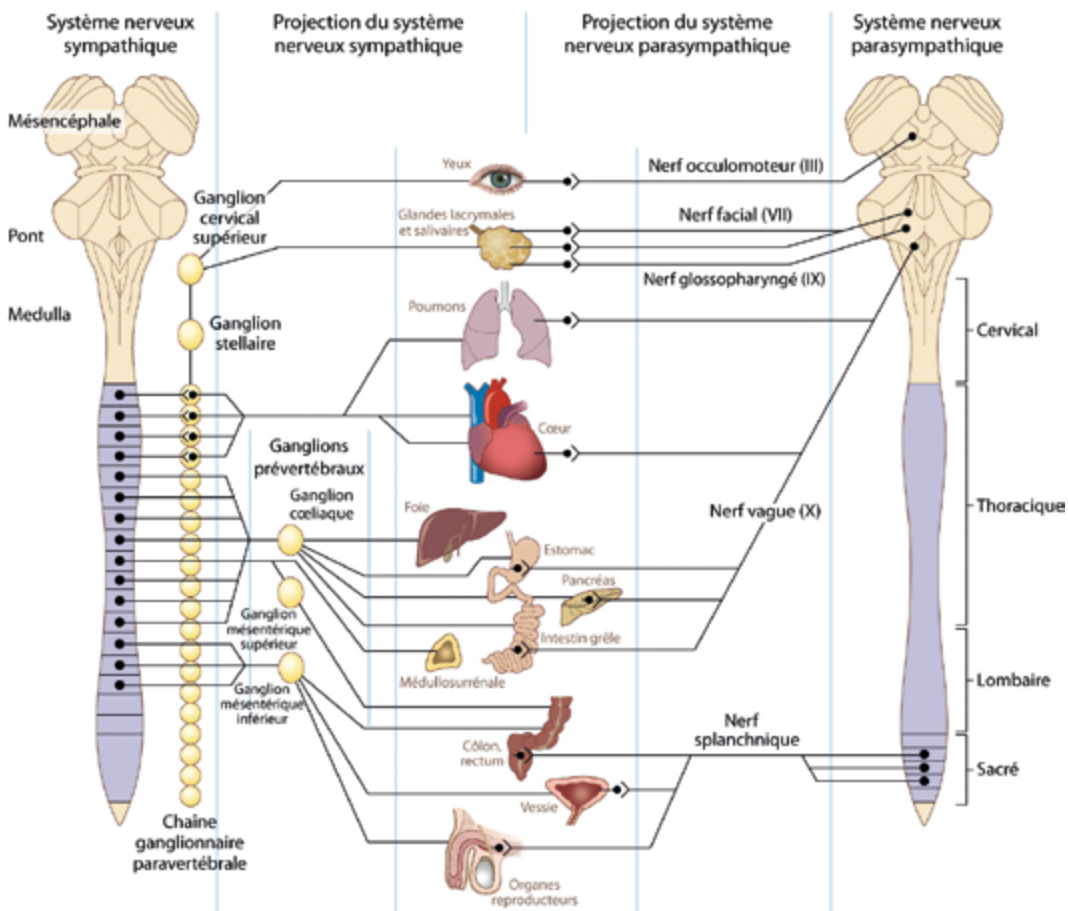


Figure 5-1 Contingents sympathique et parasympathique du système nerveux autonome.
Les neurones sympathiques préganglionnaires sont situés entre les premiers segments thoraciques et le deuxième segment lombaires médullaires. Les voies parasympathiques sont issues du tronc cérébral ou des racines sacrées médullaires (d'après [2]).

Tableau 5-I Effet de l'activation du système sympathique et parasympathique en fonction des organes.

Organe		Effet de la stimulation sympathique	Effet de la stimulation parasympathique
Œil	Pupille	Dilatation	Constriction
	Muscle ciliaire	Relaxation (vision lointaine)	Constriction (vision proche)
Glandes		Vasoconstriction et diminution des secrétions	Augmentation et enrichissement des sécrétions
Glandes sudorales		Vasodilatation et augmentation sudation (cholinergique)	Sudation au niveau de la paume des mains
Cœur	Muscle	Augmentation de la fréquence cardiaque et de la contractilité Dilatation (β_2)	Diminution de la fréquence cardiaque et de la contractilité (oreillette)
	Artères coronaires	Contraction (α_1)	Vasodilatation
Poumons	Bronches	Dilatation (β_2)	Constriction
	Épithélium	Augmentation sécrétions	
Intestin	Tube digestif	Diminution du péristaltisme Diminution des sécrétions	Augmentation du péristaltisme Augmentation des sécrétions
	Sphincter	Augmentation du tonus (le plus souvent)	Diminution du tonus (le plus souvent)
Foie		Augmentation de la glycolyse	Augmentation de la synthèse de glycogène
Rein	Macula densa	Augmentation de la sécrétion de rénine (β_1)	–
	Cellules tubulaires	Effets antidiurétiques et antinatriurétiques (α_1)	–
Vessie	Detrusor	Inhibition de la contraction	Contraction
	Trigone	Contraction	Relaxation
Pénis		Éjaculation	Vasodilatation et érection
Artérioles systémiques			
Muscle		Constriction (α_1) Dilatation (β_2) Dilatation (Ach) ?	–
Peau		Constriction	–
Lymphatiques			
Vaisseaux		Accélération de la circulation lymphatique Diminution du volume de lymphe	–
Ganglion		Contraction Augmentation de la production de lymphocytes	–
Sang	Coagulation	Augmentation	–
	Glycémie	Augmentation	–
	Lipidémie	Augmentation	–
Métabolisme de base		Augmentation	–
Médullosurrénale		Augmentation de la sécrétion des catécholamines	–
Activité mentale		Augmentation	–

Après avoir décrit l'organisation générale du SNA, nous préciserons les spécificités de l'innervation autonome cardiovasculaire, bronchopulmonaire, intestinale et urinaire. Les interactions avec les processus de nociception seront évoquées, ainsi que les effets des agents anesthésiques. Enfin les méthodes d'investigation du SNA utilisées en clinique notamment dans le contexte péri-anesthésique seront détaillées.

Organisation du système nerveux autonome

Système nerveux sympathique

Le SNS est constitué des fibres nerveuses autonomes issues des segments médullaires thoracolombaires, et présentant un relais synaptique au niveau de la chaîne ganglionnaire paravertébrale. Les corps cellulaires des neurones **S** préganglionnaires sont situés dans la substance grise au niveau du tractus intermédiolatéralis (IML) entre le premier segment thoracique et dernier segment lombaire médullaire. Les fibres préganglionnaires (la plupart de type B) quittent la moelle par les racines nerveuses antérieures (T1-L2) avec les motoneurones somatiques, rejoignent les troncs nerveux et entrent par un rameau communicant blanc (myélinisé) soit dans un ganglion de la chaîne **S** paravertébrale, soit dans un ganglion prévertébral individualisé [1]. Chez l'homme, la chaîne ganglionnaire paravertébrale (craniocaudale) est composée de 24 paires de ganglions. Au niveau thoracique et lombaire chaque paire de ganglions correspond à un segment médullaire, au niveau cervical 3 paires de ganglions sont individualisées tandis qu'au niveau sacré il existe 4 paires et un ganglion impair (Figures 5-1 et 5-2). Les ganglions prévertébraux sont situés dans les plexus autonomes en avant du rachis. Les principaux plexus sont les plexus cardiaque et pulmonaire à l'étage thoracique, le plexus cœliaque au niveau abdominal et le plexus hypogastrique au niveau pelvien [2]. Ces plexus sont des structures complexes mixtes (**S** et **PS**) au niveau desquelles convergent des informations issues des fibres pré- et post-synaptiques ainsi que des afférences viscérales. Les fibres **S** préganglionnaires sont relativement courtes, car les ganglions sont proches du SNC, et éloignés des organes effecteurs. Pour chaque fibre pré- et post-ganglionnaire,

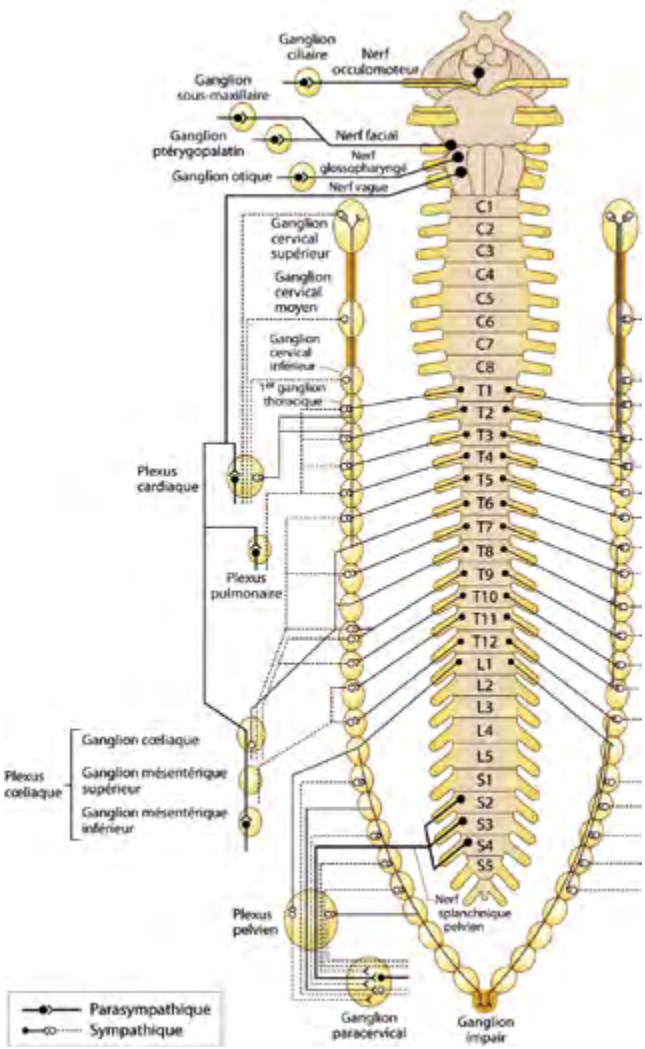


Figure 5-2 Organisation du système nerveux sympathique et parasympathique chez l'homme (d'après [1]).

les synapses sont multiples ; chaque nerf **S** établit également une synapse dans les ganglions sus et sous-jacents. La multiplicité de ces connections explique la diffusion de la réponse **S** au-delà du segment d'où provient le stimulus. Les réflexes autonomes persistent après section de la moelle. Ces réflexes perdent alors leur rétrocontrôle inhibiteur supraspinal de telle sorte qu'un stimulus mineur peut entraîner une réponse **S** exagérée. À la sortie des ganglions les fibres post-ganglionnaires (de type C) peuvent se distribuer selon 4 voies différentes (Figure 5-3) : 1) elles rejoignent les nerfs rachidiens par le rameau communicant gris et vont principalement innerver les vaisseaux cutanés et les glandes sudorales (chaîne **S** paravertébrale) ; 2) elles cheminent avec les nerfs crâniens et assurent l'innervation **S** des organes concernés (dont l'œil, l'oreille et les glandes salivaires) ; 3) elles cheminent dans la paroi des artères et se distribuent ainsi très largement dans l'organisme ; 4) elles vont directement innerver les organes profonds par l'intermédiaire des ganglions prévertébraux.

La médullosurrénale contient des cellules chromaffines similaires aux cellules **S** ganglionnaires et peut être assimilée à un ganglion **S**. Elle reçoit des fibres préganglionnaires issues des nerfs splanchniques [3].

Système nerveux parasympathique

Le SNPS est défini comme l'ensemble des fibres nerveuses autonomes couplées aux nerfs crâniens et sacrés qui ne passent pas par les chaînes ganglionnaires vertébrales, leur relais ganglionnaire se situe au sein ou à proximité de l'organe innervé (*voir* Figure 5-1). Ainsi les fibres préganglionnaires sont fines et longues (fibre B ou C) alors que les fibres post-ganglionnaires sont très courtes (fibres C).

Les nerfs crâniens associés à des fibres **PS**, sont le nerf oculomoteur (III), le nerf facial (VII), le nerf glossopharyngien (IX) et le vague (X). Les trois premiers innervent les organes intracrâniens tandis que le vague assure l'innervation des organes intrathoraciques et abdominaux [1].

Les corps cellulaires des neurones **PS** préganglionnaires sont situés dans les noyaux crâniens (noyau d'Edinger-Westphal, noyaux salivaires inférieur et supérieur, et noyau dorsal du vague). Les cellules ganglionnaires des trois premiers nerfs crâniens se situent dans les quatre paires de ganglions suivants : ciliaires, ptérygopalatins, submandibulaires et otiques (*voir* Figure 5-2). Les fibres post-ganglionnaires innervent respectivement le muscle ciliaire et le sphincter de la pupille, les glandes muqueuses du nez et du palais et les glandes lacrymales, les glandes salivaires sous-maxillaires et sublinguales, les glandes salivaires parotidiennes. Les fibres préganglionnaires du vague cheminent du plancher du quatrième ventricule jusqu'aux organes cibles (cœur, poumons, foie, pancréas et tube digestif en partie). Les synapses ganglionnaires se retrouvent au sein d'un plexus proche ou au sein même de l'organe (plexus cardiaque, plexus pulmonaires ou bronchique, plexus intrinsèque de la muqueuse digestive). Le contingent sacré du SNPS est issu des neurones préganglionnaires dont les axones quittent la moelle au niveau des 2e, 3e et 4e racines sacrées et forment les nerfs splanchnopelviens [4].

Afférences viscérales

Bien que ne faisant pas strictement partie du SNA, les axones des neurones sensitifs cheminent souvent avec les nerfs autonomes. Leur corps cellulaire se situe au niveau des ganglions de la racine dorsale de la moelle ; ils véhiculent des informations sensitives issues des viscères et peuvent être à l'origine de réflexes viscéraux ou somatiques. Ces fibres sensitives sont, en générale, fines et myélinisées (A delta) ou non myélinisées (fibres C) [1].

Concept des réflexes autonomes et interactions avec le système nerveux central

Les réflexes autonomes peuvent être définis comme des processus réflexes dans lesquels le SNA gère les mécanismes effecteurs. Le contrôle réflexe de la pression artérielle (baroréflexe) est un exemple de réflexe autonome pur dépourvu de toutes interactions avec le système moteur somatique. De façon différente, les processus réflexes de thermorégulation font intervenir une modulation

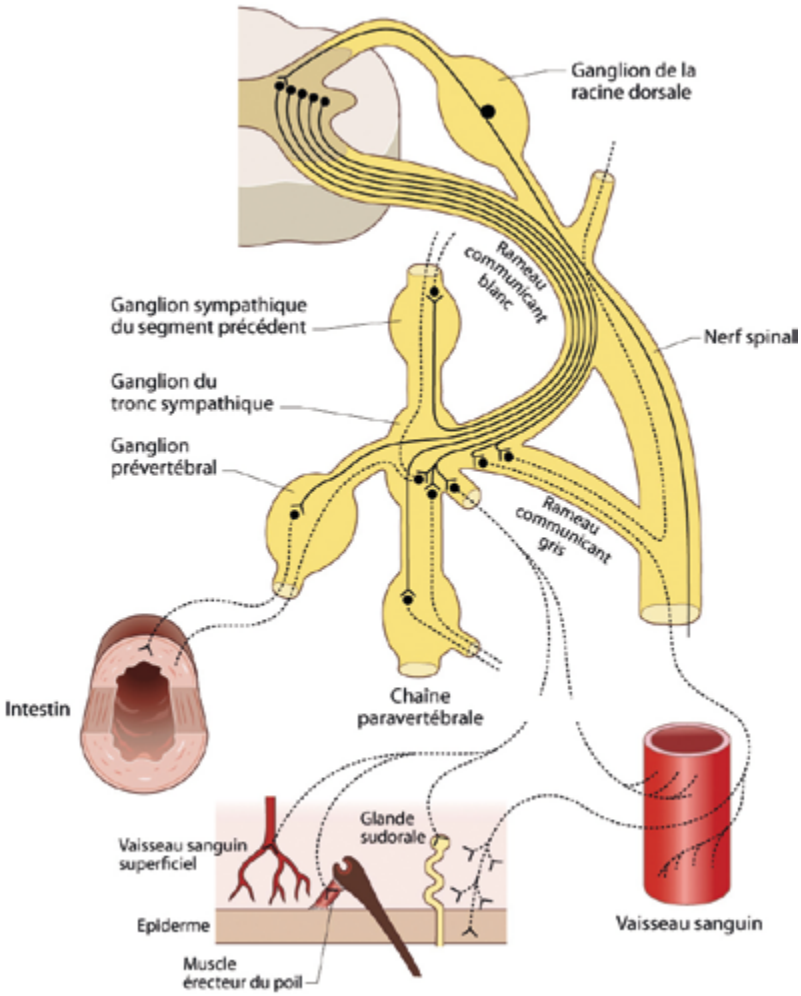


Figure 5-3 Représentation schématique des efférences sympathiques.
Les fibres préganglionnaires (lignes continues) quittent la moelle par les racines nerveuses antérieures, rejoignent les troncs nerveux et entrent par un rameau communicant blanc (myélinisé) soit dans un ganglion de la chaîne sympathique paravertébrale, soit dans un ganglion prévertébral individualisé. Les fibres postganglionnaires (lignes discontinues) quittent le ganglion et vont directement innerver les organes profonds (ganglions prévertébraux) ou rejoignent les nerfs rachidiens par le rameau communicant gris et vont innerver les vaisseaux cutanés et musculaires striés (chaîne sympathique paravertébrale). Pour chaque fibre pré et postganglionnaire, les synapses sont multiples ; chaque nerf sympathique établit également une synapse dans les ganglions sus et sous-jacents (d'après [1]).

de certaines réponses effectrices (réponses comportementales) par le contrôle volontaire et conscient. Un autre exemple d'interaction est observé dans contrôle de la miction. Dans ce cas, la stimulation des nerfs sensitifs de la paroi vésicale conduit à la perception centrale de vessie pleine, qui déclenche l'envie d'uriner, la miction résulte alors d'un contrôle volontaire sur l'activité coordonnée **S**, **PS** et somatique impliquée dans le contrôle des muscles striés urétraux et pelviens (*voir* plus bas).

Les lieux d'intégration diffèrent également selon les réflexes. Ainsi, les réflexes péristaltiques intestinaux sont intégrés au niveau de la paroi intestinale ou du ganglion mésentérique inférieur (côlon) sans qu'aucune information sensitive ne parvienne au système nerveux central. Par ailleurs, le contrôle réflexe de la pression artérielle par les nerfs **S** et le contrôle vésical réflexe **PS** sont intégrés au niveau médullaire ; dans ces deux cas, il existe un contrôle descendant d'origine centrale, démasqué en cas de lésion médullaire.

Neurotransmission

Neurotransmetteurs

Tous les neurones préganglionnaires **S** ou **PS** libèrent de **l'acétylcholine** (**Ach**) et sont donc dits cholinergiques. Les neurones post-ganglionnaires **PS** sont également cholinergiques, alors que la plupart des neurones post-ganglionnaires **S** libèrent de la **noradrénaline** (**NorA**) et sont dits adrénergiques. La médullosurénale représente en elle-même un neurone post-synaptique qui libère à la fois de l'**adrénaline** (**A**) (80 %) et de la **NorA** (20 %) [3].

L'**Ach** est synthétisée dans le cytoplasme au niveau des terminaisons nerveuses des nerfs cholinergiques, puis stockée dans des vésicules. Après libération dans la fente synaptique, l'**Ach** est rapidement dégradée par l'acétylcholinestérase, enzyme liée au collagène et aux glycosaminoglycans du tissu conjonctif (Tableau 5-II).

Tableau 5-II Synthèse et métabolisme des neurotransmetteurs.

Synthèse et métabolisme de l'acétylcholine dans le neurone				
Choline acétyl transférase (fibre nerveuse) Acétyl-CoA + choline	→	Acétylcholine	→	*Acétylcholinestérase (synapse)* Acétate + choline
Synthèse de la dopamine dans le neurone				
Hydroxylation (tyrosine-3-hydroxylase) Tyrosine	→	DOPA	→	*Décarboxylation (décarboxylase + phosphate de pyridoxal)* Dopamine
Synthèse de la noradrénaline dans les vésicules de stockage du neurone				
Hydroxylation (dopamine-β-hydroxylase) Dopamine	→	Noradrénaline		
Synthèse de l'adrénaline dans la médullosurrénale				
Méthylation (phényléthanolamine-N-méthyltransférase + S-adénosylméthionine) Noradrénaline	→	Adrénaline		
Métabolisme des cathécholamines				
• Méthylation extraneuronale par la Catechol O methyl Transferase (COMT) • Désamination oxydative neuronale et plasmatique par la monoamine oxydase (MAO), qui désamine les monoamines : adrénaline, noradrénaline, dopamine, sérotonine La méthylation, précédant la désamination ou inversement, conduit à l'acide vanylmandélique (VMA), l'acide homovanillique (HVA), mais aussi aux alcools : méthoxy-hydroxy-phényl-glycol (MHPG) et méthoxy-hydroxy-phényl-éthanol (MHPE)				

Ces processus de dégradation sont similaires à ceux observés au niveau de la jonction neuromusculaire du muscle strié [5].

La synthèse de la **NorA** débute dans le cytoplasme de l'extrémité terminale des nerfs adrénergiques et s'achève dans les vésicules de sécrétion. Après libération de **NorA** dans la fente synaptique, son élimination se fait selon 3 voies : 1) recaptage actif (50 à 80 %) par la terminaison neuronale ; 2) diffusion passive dans le sang et les fluides environnants ; 3) dégradation par les enzymes neuronaux ou tissulaires (*voir* Tableau 5-II).

Récepteurs

L'**Ach** active deux types de récepteurs, les récepteurs muscariniques (activés seulement par la muscarine) et les récepteurs nicotiniques (activés seulement par la nicotine). Les récepteurs muscariniques sont retrouvés au niveau de toutes les cellules effectrices parasympathiques ainsi qu'au niveau des cellules stimulées par les neurones **S** postganglionnaires cholinergiques. Les récepteurs nicotiniques sont retrouvés au niveau de la synapse ganglionnaire des nerfs **S** et **PS** ainsi qu'au niveau de la membrane cellulaire de la cellule musculaire squelettique (jonction neuromusculaire).

Les pharmacologues ont montré grâce à la pharmacologie soustractive (Tableaux 5-III et 5-IV) qu'il existait deux types principaux de récepteurs à la **NorA**, les récepteurs alpha et les récepteurs bêta. Les récepteurs alpha et béta sont eux même divisés en deux ou trois types respectivement alpha 1 et 2 et bêta 1, 2 et 3. L'**A** active les deux types de récepteurs de façon équivalente alors que la **NorA** active préférentiellement les récepteurs alpha. Ainsi les effets de l'**A** et de la **NorA** sur chaque organe dépendent de la distribution des types de récepteurs.

La liaison du transmetteur avec le récepteur induit un changement de conformation de cette molécule protéique ; ce changement présente des conséquences activatrices ou inhibitrices sur la cellule cible. Ces conséquences sont schématiquement de deux types : 1) changement de perméabilité ionique de la membrane cellulaire, impliquant le plus souvent les ions calciques, sodiques ou potassiques ; 2) activation ou inactivation d'une enzyme intracellulaire telle que, par exemple, l'adénylate cyclase dont dépend la production intracellulaire de AMPc qui à son tour conditionne l'activité intracellulaire en fonction de la spécificité de la cellule effectrice.

Ainsi, à titre d'exemple, au niveau cardiovasculaire : la **NorA** agit sur les muscles lisses vasculaires essentiellement par l'intermédiaire du récepteur alpha 1 (post-synaptique), le couplage neurotransmetteur-récepteur induit la transduction du signal via une protéine G qui conduit à une augmentation du calcium intracellulaire (voie de la phospholipase C) qui provoque la contraction de la cellule musculaire lisse. À l'opposé, l'**A** peut se coupler aux récepteurs bêta 2 des cellules musculaires lisses vasculaires, ce qui induit une vasodilatation (voie de la guanylate cyclase). Cependant les principaux effets de l'**A** sont observés au niveau cardiaque où elle induit, par l'intermédiaire des récepteurs bêta 1, une augmentation du calcium intracellulaire qui conduit dans ce cas (voie de l'adénylate cyclase) à un effet inotrope, lusitrope et chronotrope positif. Les récepteurs localisés au niveau du nœud sinusal et du réseau de conduction conditionnent la réponse en fréquence et ceux localisés dans le myocarde ventriculaire la réponse inotrope. La stimulation des récepteurs alpha 1 cardiaques augmente la contractilité sans effet marquant sur la fréquence cardiaque (FC) chez le sujet sain. La stimulation des récepteurs alpha 2 (présynaptiques) freine la libération de la **NorA**.

La stimulation des nerfs **PS** provoque la libération d'**Ach** au niveau des terminaisons nerveuses **PS** cardiaques. Ce médiateur agit par l'intermédiaire des récepteurs M2, augmente la perméabilité de la fibre myocardique au potassium (gK augmentée), et diminue le courant entrant calcique (diminution de gCa, liée à l'inhibition de l'adénylate cyclase) ; l'hyperpolarisation secondaire à la fuite extracellulaire de potassium abaisse le potentiel de repos de la membrane et augmente le délai nécessaire pour

Tableau 5-III Les principales interactions périphériques avec l'activité du système nerveux sympathique.

Site d'action	*Augmentation de l'activité sympathique*	*Diminution de l'activité sympathique*
Ganglion sympathique	Stimulation postganglionnaire : – nicotine Inhibition de l'AchE : – physiostigmine – néostigmine – parathion	Blocage de la conduction : – hexaméthonium – mécamylamine – trimétaphan – anticholinestérasiques
Terminaisons des neurones adrénergiques post-ganglionnaires	↑ libération de Nad : – tyramine – éphédrine – amphétamine	↓ libération de Nad : – métyrosine – réserpine – guanéthidine – brétylium – méthyldopa
Récepteurs alpha-adrénergiques	Stimulation alpha 1 sélective : – méthoxamine – phényléphrine – cirazoline Blocage alpha 2 sélectif : – yohimbine – idazoxan – rauwolscine	Blocage alpha 1 et 2 : – phénoxybenzamine – phentolamine – tolazoline Blocage alpha 1 sélectif : – prazosine Stimulation alpha 2 sélective : – clonidine
Récepteurs bêta-adrénergiques	Stimulation bêta 1 et 2 : – isoprotérénol – dobutamine Stimulation bêta 1 sélective : – tazolol Stimulation bêta 2 sélective : – salbutamol – sotérénol – terbutaline – fénotérol	Blocage bêta 1 et 2 : – propranolol – alprénolol – pindodol… Blocage bêta 1 sélectif : – practolol – aténolol – métoprolol… Blocage bêta 2 sélectif : – butoxamine

AchE : acétylcholinestérase ; Nad : noradrénaline.

atteindre le seuil de déclenchement du potentiel d'action (le seuil d'activation).

L'avènement des techniques immunochimiques a permis de mettre en évidence de nouveaux neurotransmetteurs non adrénergiques et non cholinergiques. L'adénosine 5 triphosphate (ATP) et le neuropeptide Y (NPY) sont les cotransmetteurs les plus fréquemment associés à la **NorA**. Leur rôle neuromodulateur dans la transmission adrénergique est complexe et varie selon les organes étudiés. D'une façon générale, les concepts de cotransmission et de neuromodulation sont acceptés comme mécanismes d'action au sein de la jonction neuro-effectrice du SNA, dont ils reflètent la plasticité potentielle.

Interactions sympathique/parasympathique

Une stimulation **S** intense au niveau du ganglion stellaire induit une inhibition importante et prolongée des réponses vagales cardiaques. Cette interaction semble résulter d'une inhibition préjonctionnelle de la libération d'Ach. Cette inhibition pourrait être liée à la fixation du neuropeptide Y sur des récepteurs présynaptiques. Cette interaction requiert pour s'exprimer la proximité étroite de terminaisons nerveuses **S** et **PS** [6].

Contrôle central du système nerveux autonome

Le contrôle central de l'activité du système nerveux autonome repose sur un réseau complexe d'interconnections neuronales, appelé réseau central autonome. Ce réseau, exerce un contrôle tonique, réflexe et adaptatif sur les fonctions autonomes. Par ailleurs, il régule les réponses endocrines [7], motrices et comportementales [8], à la stimulation douloureuse [9] et contribue à la régulation de l'attention et des réponses émotionnelles [10].

Très schématiquement, à l'échelle du contrôle nerveux vasomoteur et cardiaque on peut résumer l'influence des neurones centraux bulbaires de la façon suivante (Figure 5-4).

La pression artérielle au repos dépend du niveau du tonus sympathique (**S**) vasoconstricteur. Cette activité nerveuse **S** est la résultante des influx inhibiteurs et excitateurs secondaires aux divers stimuli et à l'activité des centres susceptibles de moduler l'activité des neurones S préganglionnaires localisés dans la colonne intermediolateralis (IML) de la moelle épinière. Un groupe de neurones centraux bulbaires localisé dans la RBVLr ou RVLM semble particulièrement impliqué dans le maintien d'une activité nerveuse **S** de base responsable du tonus **S** vasculaire. La RBVLr, probable pacemaker intrinsèque de l'activité nerveuse sympathique, est au centre d'un réseau de connections modulatrices impliquant notamment le NTS (centre d'intégration du

Tableau 5-IV Effets simplifiés des principaux agonistes du système nerveux sympathique, utilisés en clinique.

Agent	*Contractilité*	*Fréquence cardiaque*	*Effet arythmogène*	*Vasoconstriction*	*Vasodilatation*
Récepteur	*Bêta 1*	*Bêta 1*	*Bêta 1*	*Alpha 1*	*Bêta 2*
Noradrénaline	++ à +++	- à ++	++++	++++++	0
Adrénaline	+++++	++++	++++	++ à ++++	0 à ++
Isoprénaline	+++++	+++++	+++++	0	+++++
Dobutamine	+++++	+++++	++++	0	++
Éphédrine	++	++	+	++++	0
Phényléphrine	0	0	0	++++++	0

système baroréflexe), mais aussi la substance grise périaqueducale (PAG), et l'hypothalamus latéral et médian. Par ailleurs, parmi les neurones inhibiteurs de l'IML, on peut citer le noyau réticulé paramédian, le noyau du raphé et les neurones noradrénergiques A1 [11].

Les neurones préganglionnaires parasympathiques (**PS**) innervant le cœur sont localisés dans deux noyaux centraux, le noyau ambigu (NA) et le noyau dorsal du vague (NDV). Le niveau du tonus inhibiteur à destinée cardiaque dépend des influx excitateurs qui parviennent aux neurones **PS**. Cette activation provient essentiellement des barorécepteurs artériels et des chémorécepteurs via le NTS. Par ailleurs, ces neurones sont les effecteurs de nombreux réflexes cardiaques. Il existe probablement une modulation corticale de l'activité vagale à destinée cardiaque issue du cortex préfrontal ventral et médian [12].

Les afférences sensitives issues des vaisseaux et des organes profonds convergent vers le noyau du NTS. Cette structure, essentielle dans le contrôle central cardiovasculaire, intègre notamment les informations issues des barorécepteurs artériels, des chémorécepteurs et des récepteurs cardiaques et pulmonaires. Les neurones du NTS transmettent des messages modulateurs aux neurones préganglionnaires sympathiques de la RBVLr d'une part et d'autre part aux neurones vagaux (NA et NDV). Cette transmission est polysynaptique et modulable, notamment par des structures situées en amont. Parmi ces dernières, on peut citer le cortex insulaire, le cortex préfrontal, l'amygdale (réponse autonome aux stimuli émotionnels), l'hypothalamus et son noyau paraventriculaire, lieu critique d'intégration de la réponse cardiovasculaire, endocrinienne et immunitaire au stress [13].

Il est intéressant de noter que l'activité de ces réseaux de neurones centraux modulant le SNA, dépend de façon complexe de l'activation de récepteurs glutamatergiques, gabaergiques et opioides (PAG, NA, NDV).

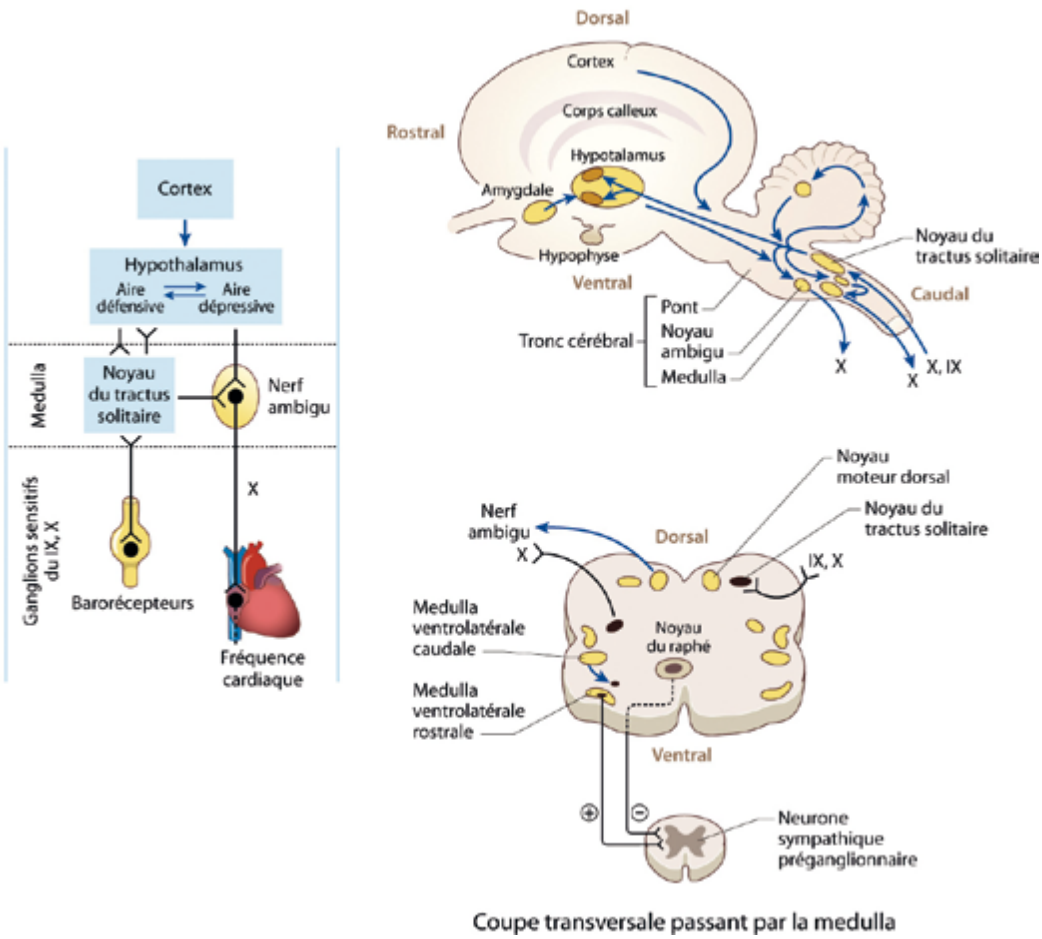


Figure 5-4 Voies impliquées dans le contrôle central et réflexe du cœur.
Les informations issues des divers récepteurs sont transmises et intégrées au niveau du nucleus tractus solitarius (NTS) situé au niveau de la medulla. Les réponses issues du NTS sont soit transmises au niveau de la medulla (réfexes directs), soit intégrées à un niveau supérieur par l'hypothalamus (Hyp) ou le cervelet (réponses coordonnées plus complexes). Dans la medulla la réponse passe par le nucleus ambiguus (na) et le dorsal motro nucleus (DMN), qui contiennent les corps cellulaires des neuronnes préganglionaires du vagus (X) ; l'excitation de ces neurones induit une inhibition de l'activité parasympathique cardiaque. Les cellules de la rostral ventrolateral medulla (RVLM) génèrent une activité tonique au niveau des neurones sympathiques préganglionaires de la colonne médullaire intermediolateralis (IML), responsable du tonus sympathique cardiaque et vasculaire de base. Un autre groupe de neurones dans la caudal ventrolateral medulla (CVLM) génere des influx inhibiteurs, ces neurones sont activés par des fibres afférentes issues du NTS (d'après [1]).

Système nerveux autonome à destinée cardiovasculaire

Efférences

Sympathiques

Les fibres nerveuses **S** à destinée cardiovasculaire sont issues de la moelle thoracolombaire entre le premier segment dorsal et le deuxième ou le troisième segment lombaire.

Les nerfs **S** à destinée cardiaque cheminent au contact des nerfs **PS** au niveau du plexus cardiaque. Les fibres issues du ganglion stellaire sont particulièrement importantes, celles issues du côté droit innervent préférentiellement l'oreillette droite et la région sinoatriale, et celles issues du côté gauche innervent préférentiellement le ventricule gauche.

Vagales

Les corps neuronaux initiaux sont situés dans les noyaux bulbaires des nerfs pneumogastriques. Les fibres qui en sont issues empruntent le trajet de ces nerfs, puis s'en détachent et vont former les ganglions cholinergiques situés principalement au sein des oreillettes. À ce niveau les terminaisons axoniques de ces fibres s'articulent aux seconds neurones. Les terminaisons des nerfs **PS** (post-ganglionnaires) sont distribuées essentiellement au sein des nœuds sinusal et auriculoventriculaire, mais aussi, à un moindre degré, dans les parois auriculaires et encore plus rarement dans celles des ventricules.

Afférences

Les afférences autonomiques issues du cœur sont nombreuses et complexes.

De nombreuses études ont montré l'importance des informations issues des stretch récepteurs ou des chémorécepteurs, qu'ils soient localisés dans les parois de la veine cave, des oreillettes, des ventricules ou des veines pulmonaires. Ces informations sont véhiculées par des fibres afférentes cheminant dans le nerf vagal ou dans le réseau **S** épicardique. Ces afférences semblent largement impliquées dans l'adaptation réflexe de la fonction cardiovasculaire face aux variations des conditions de charge imposées au myocarde.

- **Au niveau auriculaire,** les afférences vagales myélinisées prédominent. Elles sont issues de mécanorécepteurs, qui sont essentiellement sensibles aux variations du volume auriculaire. La stimulation des mécanorécepteurs auriculaires (lors de l'augmentation du volume ou de la pression auriculaire) induit le plus souvent une accélération réflexe de la FC, transmise principalement par le **S** cardiaque [14]. Décrit initialement en 1915 chez le chien par Bainbridge, ce réflexe, dont l'existence chez l'homme est parfois contestée [15], n'existe théoriquement plus en cas de dénervation cardiaque extrinsèque. À cette réponse chronotrope, s'associe une diminution des résistances vasculaires rénales par inhibition centrale réflexe du tonus **S** rénal [16], une augmentation de la clairance de l'eau libre, une baisse de la vasopressine, du cortisol et de la rénine plasmatiques [14]. Dans le contexte de la dénervation cardiaque, l'élévation des pressions auriculaires semble s'associer à une élévation des résistances vasculaires rénales par perte du tonus inhibiteur central (déafférentation auriculaire) [17].
- **Au niveau ventriculaire**, l'innervation afférente, qui prédomine au sein du ventricule gauche, est en majeure partie constituée par des fibres vagales non myélinisées issues de récepteurs mécano et/ou chémosensibles. Le stimulus naturel des mécanorécepteurs n'est pas clairement individualisé, l'élévation de la pression systolique, ou celle de la pression diastolique, les variations de pression dans la circulation coronaire ou même la baisse de la pression intraventriculaire ont été avancées. La réponse à la stimulation des mécanorécepteurs ventriculaires est globalement dépressive, avec une vasodilatation réflexe, sans modification de la FC. La réponse à l'activation des chémorécepteurs ventriculaires est connue depuis le siècle dernier grâce à von Bezold et Hirt (1867) qui décrivent une bradycardie profonde et une hypotension secondaire à l'injection intracoronaire d'un alcaloïde de veratrum. Ces constatations sont confirmées par Jarisch et Richter en 1939 [18]. Actuellement le terme de réflexe de Bezold-Jarisch regroupe toutes les réponses transmises par des afférences vagales, survenant immédiatement après l'injection intraveineuse de diverses substances et qui associent une bradycardie intense, une hypotension et une apnée. Ce réflexe peut également apparaître lors de la stimulation des fibres afférentes ventriculaires par la bradykinine ou les prostaglandines libérées à l'occasion d'une ischémie myocardique aiguë.
- Le rôle des afférences cardiaques et vasculaires cheminant dans le réseau **S** n'est pas clairement établi. On considère classiquement que ces fibres constituent des afférences nociceptives, et sont responsables de la sensation de douleur cardiaque, coronarienne ou vasculaire périphérique. Cependant, la sensation douloureuse peut être absente, malgré l'activation d'afférences **S** cardiaques chémosensibles et mécanosensibles [19]. La stimulation de ces afférences engendre le plus souvent des réponses excitatrices cardiovasculaires (efférences **S**), les interactions avec le réseau vagal sont encore mal connues.

Implications fonctionnelles

Contrôle de la rythmicité et de la conduction

Les effets électrophysiologiques de l'**Ach** conduisent d'une part à une baisse de la fréquence de décharge du nœud sinusal et, d'autre part, à un ralentissement de la conduction auriculoventriculaire.

Il existe chez l'homme un freinage continu exercé sur l'activité électrique des cellules du nœud sinusal (tonus vagal de base). Ce contrôle **PS** permanent peut être démasqué par l'administration d'un antagoniste cholinergique tel que l'atropine qui induit une accélération cardiaque importante.

Les réflexes à point de départ pulmonaires, tels que les chémoréflexes dépresseurs pulmonaires (bradycardie, hypotension et apnée survenant lors de la stimulation chimique des afférences vagales pulmonaires) [14] ou l'arythmie respiratoire sont des témoins de l'innervation parasympathique cardiaque [20]. L'arythmie respiratoire sinusale se caractérise par une accélération de la fréquence cardiaque liée à la diminution du tonus vagal exercé sur le nœud sinusal lors de chaque phase inspiratoire (distension des stretch-récepteurs pulmonaires). Cette arythmie, qui semble optimiser les rapports ventilation perfusion au niveau du parenchyme [21], est essentiellement médiée par le vague et diminue avec l'âge [22, 23].

L'activation des nerfs **S** cardiaques induit la libération de **NorA** au niveau des terminaisons nerveuses. Cette amine

semble provoquer à l'échelon moléculaire, une augmentation de la perméabilité membranaire de la fibre myocardique au sodium et au calcium.

L'augmentation du courant entrant lent (calcique ou calcico-sodique) abaisse (rend plus négatif) le seuil d'activation de la cellule. Cette augmentation de l'excitabilité se traduit au niveau du nœud sinusal par une accélération de la fréquence de décharge et au niveau du nœud auriculoventriculaire par une majoration de la vitesse de conduction. La modulation sympathique de la FC pourrait augmenter avec l'âge [24].

Contrôle de l'inotropisme

L'augmentation de la perméabilité membranaire au calcium induite par la **NorA** peut expliquer, au moins en partie, la majoration de l'inotropisme myocardique secondaire à l'activation nerveuse **S** cardiaque (Figure 5-5). Chez l'homme, l'activation **S** induit non seulement une accélération de la FC qui peut atteindre 250 bpm, mais aussi une augmentation de la force de contraction du muscle myocardique. Ceci conduit à une élévation du volume et des pressions d'éjection systolique. Le débit cardiaque peut être doublé voir triplé lors d'une stimulation **S** majeure. Au repos, les fibres nerveuses **S** à destinée cardiaque ont une fréquence de décharge lente et continue ; dans ces conditions l'inhibition du système nerveux **S** conduit à une diminution de 30 % du débit cardiaque [25].

Une stimulation vagale intense peut conduire à un arrêt des battements cardiaques de quelques secondes, cependant, dans ce cas, il existe en général un rythme d'échappement ventriculaire de 20 à 30 bpm ; une telle stimulation **PS** diminue la force de contraction du myocarde d'environ 20 à 30 %. L'influence très modérée du système nerveux **PS**, sur l'inotropisme myocardique s'explique par la distribution des fibres vagales principalement localisées au sein des oreillettes, et quasiment absentes des ventricules. Cependant un ralentissement franc de la FC associé à une diminution discrète de la force de contraction myocardique peut conduire à une baisse importante du débit cardiaque, et ce d'autant que les conditions de charge sont élevées.

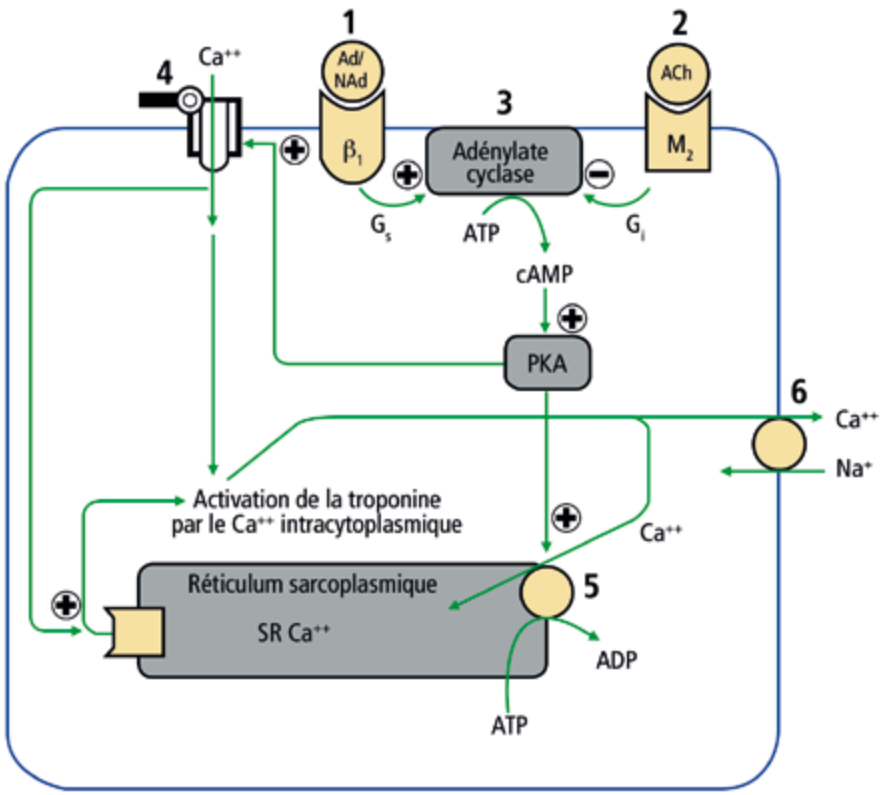


Figure 5-5 Mécanismes impliqués dans le contrôle autonome de l'inotropisme cardiaque.
L'activation des bêta-adrénorécepteurs (1) et des récepteurs muscariniques M_2 (2) induit respectivement une activation et une inhibition de l'activité de l'adénylate cyclase (3), par l'intermédiaire d'une protéine G stimulante ou inhibitrice (G_s ou G_i). Les variations du niveau d'AMPc conditionnent le niveau d'activité de la protéine kinase A (PKA). L'activation de la PKA par l'intermédiaire des bêta-adrénorécepteurs induit une phosphorylation des canaux calciques de type L (4), augmentant l'entrée de calcium intracellulaire lors de la dépolarisation. La PKA est également responsable de la phosphorylation du phospholamban, protéine impliquée dans la régulation de l'activité de la Ca^{2+}-ATPase (5) qui permet la réentrée du calcium dans le réticulum sarcoplasmique, ce qui favorise la libération de calcium au cycle suivant, les ions calciques sont extrudés de la cellule par l'échangeur Na^+/Ca^{2+} (6). Ainsi la systole est raccourcie et le relargage de calcium intracellulaire est augmenté lors de la dépolarisation, conduisant à une augmentation de l'inotropisme. L'activation des récepteurs muscariniques réduisant le niveau d'activation de la PKA présente les effets inverses et induit un effet inotrope négatif (d'après [1]).

Contrôle de la vasomotricité coronarienne par le SNS

La stimulation **S** interagit sur la vasomotricité coronarienne selon deux mécanismes :

1) Mécanisme direct : les deux principaux types de récepteurs adrénergiques sont retrouvés dans les coronaires :

– alpha 1 : vasoconstricteurs et cibles préférentielles de la **NorA** ;

– bêta 2 : vasodilatateurs et cibles préférentielles de l'**A** circulante.

Les récepteurs alpha prédominent au niveau de l'épicarde, tandis que les récepteurs bêta prédominent dans les artères intramusculaires. D'une façon générale, l'action vasoconstrictrice de la **NorA**, semble s'exprimer d'autant mieux qu'il existe un blocage des récepteurs bêta.

2) Mécanisme indirect : l'activation **S** à destinée cardiaque entraîne, une augmentation du débit cardiaque (*voir* plus haut), et donc une augmentation du travail et de la consommation d'oxygène myocardique. Cette élévation de l'activité métabolique entraîne une vasodilatation qui augmente le débit coronaire parallèlement à l'activité métabolique. Ce processus d'autorégulation est essentiel au niveau coronaire et s'oppose à l'action vasoconstrictrice directe de la **NorA**. La vasomotricité coronarienne résulte donc des interactions entre un mécanisme local prépondérant vasodilatateur et un mécanisme neurogène vasoconstricteur dont l'importance est encore discutée [26]. Par ailleurs, l'altération fonctionnelle endothéliale, observée notamment dans la maladie athéromateuse, modifie les propriétés pharmacologiques des médiateurs, favorisant par exemple le versant vasoconstricteur (neurogène) aux dépends du versant vasodilatateur.

Actuellement, on considère que l'implication du **SNS** dans la pathologie coronaire est probablement très importante. En effet, des études expérimentales ont permis de mettre en évidence un effet vasoconstricteur coronaire direct initié par une stimulation au niveau de certains groupes de neurones centraux impliqués dans la modulation de l'activité des neurones **S**, et convergeant vers la RVLM. Dans ce sens, le stress mental, qui chez le sujet sain induit une vasodilatation coronaire par voie métabolique, est associé chez le sujet athéromateux à une vasoconstriction ; d'autre part le *cold-pressor test*, autre stress expérimental, induit chez le sujet coronarien une diminution du diamètre des coronaires malades [27], la disparition de cet effet après administration de phentolamine permet de conclure qu'il est médié par les récepteurs alpha 1.

Contrôle du tonus vasomoteur

L'effet vasoconstricteur de la NorA résulte de plusieurs effets contradictoires : un effet vasoconstricteur dominant du à la stimulation alpha 1 et alpha 2 postsynaptique, et un effet vasodilatateur bêta 2. La libération de **NorA** est modifiée par l'interaction de certains agents avec les récepteurs présynaptiques. Les modulations présynaptiques les plus importantes sont la potentialisation de la libération de **NorA** par l'activation des récepteurs bêta et son l'inhibition par l'activation des récepteurs alpha 2 (effet direct sur les canaux calciques). Certains récepteurs post-synaptiques sont localisés en dehors des zones d'influence du contrôle nerveux **S**, l'activation de ces récepteurs se fait par l'intermédiaire des catécholamines circulantes.

La densité des fibres **S** varie selon les régions anatomiques d'une part et au sein même d'un organe d'autre part, traduisant l'importance de la régulation nerveuse du débit sanguin régional de cet organe. Ainsi la circulation cérébrale est relativement peu innervée, alors que le réseau nerveux **S** est dense au niveau cutané. Au sein d'un organe, les petites artères et les artérioles sont les plus richement innervées, alors que les grosses artères, les veines et les sphincters précapillaires le sont moins.

On peut distinguer 3 effets principaux secondaires à l'activation **S** vasculaire.

1) La redistribution du débit sanguin régional en réponse à la demande métabolique. Il existe des réserves considérables de vasoconstriction et donc de mobilisation sanguine : ainsi le tonus **S** de base représente environ 10 à 15 % des capacités maximales de vasoconstriction.

2) La mobilisation du liquide extracellulaire vers l'espace intravasculaire secondaire à la réduction de la pression transcapillaire liée à l'augmentation du ratio résistances précapillaires sur résistances post-capillaires. L'ensemble des muscles squelettiques représente un réservoir important de liquide extravasculaire. Cette fonction est facilitée par la prédominance de la réponse constrictrice au niveau précapillaire par rapport au niveau post-capillaire dans ces tissus.

3) La mobilisation des volumes de liquide intravasculaire secondaire à la constriction des vaisseaux capacitifs veineux.

Des fibres nerveuses **S** cholinergiques vasodilatatrices ont été identifiées dans de nombreuses espèces y compris l'homme. L'activation des nerfs **S** cholinergiques induit une augmentation du débit sanguin musculaire caractéristique de la réaction de défense chez de nombreux animaux. Chez l'homme de tels effets pourraient être présents mais à un moindre degré. Les nerfs **S** cholinergiques vasodilatateurs sont principalement retrouvés dans les vaisseaux des glandes salivaires et des organes génitaux externes, leur importance sur le plan hémodynamique reste actuellement discutée.

Enfin il paraît important de rappeler que les effets du système nerveux **S** sur la cellule musculaire lisse vasculaire s'intègrent dans le cadre multifactoriel de la balance vasoconstriction/vasodilatation du vaisseau. Parmi les facteurs impliqués on peut citer, en dehors du degré d'activation des nerfs innervant les muscles lisses :

– le tonus myogénique intrinsèque du muscle lisse ;

– les effets des substances vasoactives produites localement notamment d'origine endothéliale : EDHF, NO, EDRF, endotheline ;

– les effets des substances vasoactives circulantes notamment l'A, la vasopressine, l'angiotensine II et le facteur atrial natriurétique.

Contrôle baroréflexe de la pression artérielle

Dans les conditions physiologiques, la régulation à court terme de la PA est essentiellement sous la dépendance de deux arcs réflexes : l'un dont les voies afférentes ont pour origine le système artériel à haute pression et l'autre dont les voies afférentes ont pour origine le système à basse pression au niveau cardiaque. Les centres et les efférences sont communs et leur fonctionnement est complémentaire. Ce sont deux arcs réflexes inhibiteurs : les influx générés par la déformation des sites récepteurs sous l'effet d'une pression sont à l'origine d'un freinage du tonus **S** permanent, freinage proportionnel au stimulus.

Grossièrement, ce réflexe est initié par des mécanorécepteurs sensibles à la déformation ; ces récepteurs (barorécepteurs) sont localisés d'une part dans le mur des grosses artères systémiques du thorax et plus particulièrement au niveau du sinus carotidien et de la crosse aortique (barorécepteurs haute pression) [28] et d'autre part au niveau de l'oreillette droite et des vaisseaux pulmonaires (barorécepteurs à basse pression) [29, 30]. Les neurones à l'origine de ces barorécepteurs, dont les corps siègent dans les ganglions des nerfs glossopharyngiens et vagues à la base du crâne, ont tous un relais au niveau du noyau du NTS bulbaire, cette formation étant, comme on l'a vu plus haut, la clé de la modulation des réflexes cardiovasculaires. Les impulsions issues des barorécepteurs carotidiens, non détectées en dessous de 60 mmHg de PA, sont progressivement croissantes avec l'élévation de la pression jusqu'à un maximum de 180 mmHg. L'intégration des signaux, témoins de l'activation des barorécepteurs, au niveau du NTS entraîne l'inhibition du centre vasomoteur (RVLM) et l'excitation des neurones vagaux à destinée cardiaque (NA et NDV). Le centre vasomoteur gère les efférences **S** à destinée vasculaire d'une part, et à destinée cardiaque d'autre part.

La stimulation isolée des barorécepteurs cardiopulmonaires, rarement observée en situation clinique, peut être obtenue expérimentalement par application progressive d'une pression négative sur la partie inférieure du corps *(low body negative pressure)*. Cette méthode a permis de montrer que la stimulation isolée des barorécepteurs cardiopulmonaires n'entraîne qu'une réponse vasculaire (vasoconstriction) sans modification de la FC. Par ailleurs, ces barorécepteurs sont largement impliqués dans la régulation du volume sanguin circulant.

L'importance du contrôle baroréflexe dans l'adaptation hémodynamique aux changements de position est fondamentale (Figure 5-6).

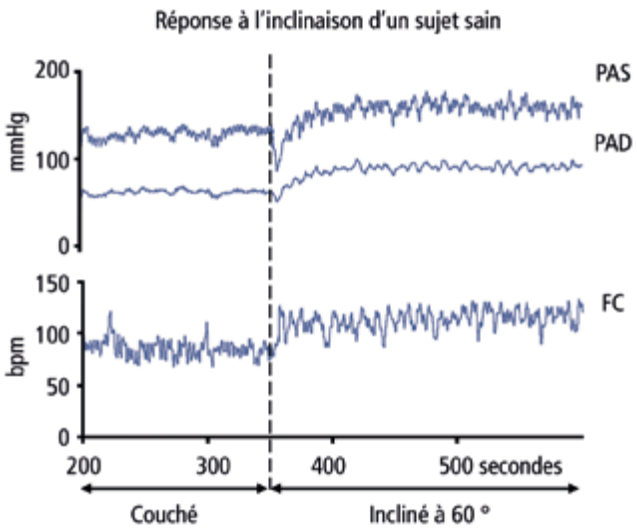


Figure 5-6 Mise en jeu du baroréflexe lors du changement de position. Enregistrement continu de pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) et de fréquence cardiaque (FC) battement à battement, réalisé lors du passage de la position couchée à la position inclinée à 60 ° (tilt test). La mise en jeu des processus baroréflexes se traduit par une modification des profils de la PAS, de la PAD et de la FC : on observe une élévation du niveau moyen des 3 paramètres, associée à une modification des oscillations constitutives.

Évaluation de l'activité du système nerveux autonome à destinée cardiovasculaire

Tests cliniques

L'utilisation de tests cliniques relativement simples et standardisés vise à évaluer la fonction **S** et **PS** en tant que mécanisme effecteur d'une réponse adaptatrice à un stress [31, 32]. Cependant, ces réponses traduisent le plus souvent la mise en jeu de plusieurs mécanismes compensatoires, au sein desquels l'implication du SNS ou SNPS peut être difficile à évaluer. Les tests cliniques les plus couramment utilisés pour explorer la composante **S** du SNA sont la mesure des variations de la PA et de la FC lors d'un stress physique (*cold-pressor test*) [33] ou mental (calcul mental, labyrinthe...) [34]. La mesure des variations de FC lors de la manœuvre de Valsava ou lors de la respiration ample et profonde étant dédiée plus spécifiquement à l'évaluation de l'activité parasympathique cardiaque [35, 36] (Figure 5-7). La mesure du débit sanguin cutané par laser Doppler permet d'explorer la modulation **S** du tonus vasomoteur [37]. Dans le même sens, l'évaluation de la réponse thermorégulatrice **S** (vasomotricité périphérique) peut être réalisée de façon élégante par la mesure du gradient thermique cutané (doigt/avant-bras), qui semble bien corrélée au débit sanguin cutané [38].

Enfin la mesure des variations cardiopressives lors du passage rapide de la position couchée à la position debout permet d'évaluer les voies **S** et **PS** impliquées dans le contrôle baroréflexe de la PA [39, 40].

Micro-électroneurographie

Cette technique sophistiquée permet l'enregistrement direct de l'activité électrique d'un nerf efférent **S**, le plus souvent péronier postérieur chez l'homme ou rénal chez l'animal. La mesure de l'activité nerveuse sympathique musculaire (ANSM) par micro-électroneurographie est actuellement la technique de référence utilisée pour l'évaluation de l'activité nerveuse **S** [41]. L'analyse traditionnelle des décharges nerveuses **S** repose sur la quantification visuelle du nombre de décharges *(bursts)* par minute et leur amplitude. Des études récentes utilisant l'analyse spectrale de la variabilité de l'ANSM ont permis de mettre en évidence deux types d'oscillations constitutives [42, 43] : 1) oscillations dites de basses fréquences (LF), dont la période est de 10 secondes (0,1 Hz), et 2) oscillations dites de hautes fréquences (HF) calées sur la fréquence respiratoire du sujet (autour de 0,25 Hz chez l'adulte). Ces deux composantes oscillatoires présentent la même périodicité que les deux principales oscillations constitutives de la variabilité des mesures de PA et de FC (*voir* annexe). L'augmentation de l'activité **S** secondaire à une hypotension pharmacologique expérimentale est associée à une relative prédominance du composant LF des variabilités de l'AMSN et de la FC et à une élévation du rapport LF/HF ; parallèlement, l'activation **PS** secondaire à une élévation de PA est associée à une diminution de l'AMSN, et à une prédominance relative du composant oscillatoire HF de l'AMSN et de FC avec diminution du rapport LF/HF [43] (Figure 5-8).

Dosages plasmatiques

Les techniques de dosage des catécholamines plasmatiques ou urinaires ne permettent qu'une approche globale et peu fiable de

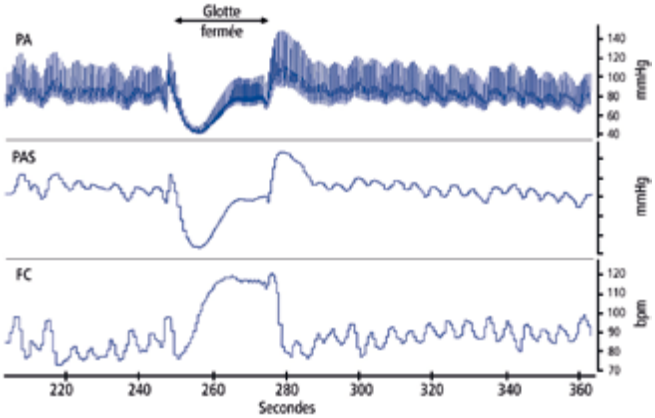


Figure 5-7 Manœuvre de Valsalva.
Tracés de pression artérielle (PA), de pression artérielle systolique (PAS) et de fréquence cardiaque (FC) enregistrés lors d'une manœuvre de Valsalva, chez un adulte sain.

l'activité du système nerveux sympathique. Plus sophistiquées, les techniques de mesure du *spillover* (trop plein synaptique) plasmatique de **NorA** reposent sur le calcul de la quantité de **NorA** qui passe dans le sang après avoir été libérée dans la fente synaptique [44]. Cette méthode, qui permet d'évaluer l'activité nerveuse **S** globale ou plus spécifiquement au sein d'un organe (le plus souvent cœur ou rein), explore à la fois les capacités de libération et de recaptage de la **NorA** [45]. Cependant, ce procédé, qui nécessite une perfusion de produit radioactif et le contrôle vasculaire artériel et veineux de l'organe exploré, n'est utilisé en pratique que par quelques équipes spécialisées [46].

L'hétérogénéité de la réponse **S** et la différenciation par région ou par fonction physiologique rendent aléatoire l'utilisation des méthodes d'évaluation globale. À titre d'exemple, l'exercice physique entraîne une stimulation prépondérante du **S** cardiaque, le stress mental induit une activation **S** cardiaque et rénale, et enfin un régime pauvre en sel majore essentiellement le tonus **S** rénal.

Variabilité de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque

L'analyse spectrale de la variabilité des mesures continues de PA et de FC semble un compromis intéressant entre la complexité et l'agressivité des méthodes les plus fiables (micro-électroneurographie et *spillover*) et la simplicité des tests cliniques relativement peu spécifiques [47]. Ainsi cette méthodologie utilisable en clinique humaine permet d'explorer l'activité du SNA à destinée vasculaire et cardiaque de façon totalement non-invasive (*voir* annexe et Figure 5-9).

Système nerveux autonome à destinée bronchopulmonaire

L'importante innervation sensitive pulmonaire module le contrôle de la respiration (fréquence et amplitude) par l'intermédiaire de divers récepteurs sensitifs répartis dans le tissu bronchopulmonaire. L'innervation motrice autonome joue un rôle

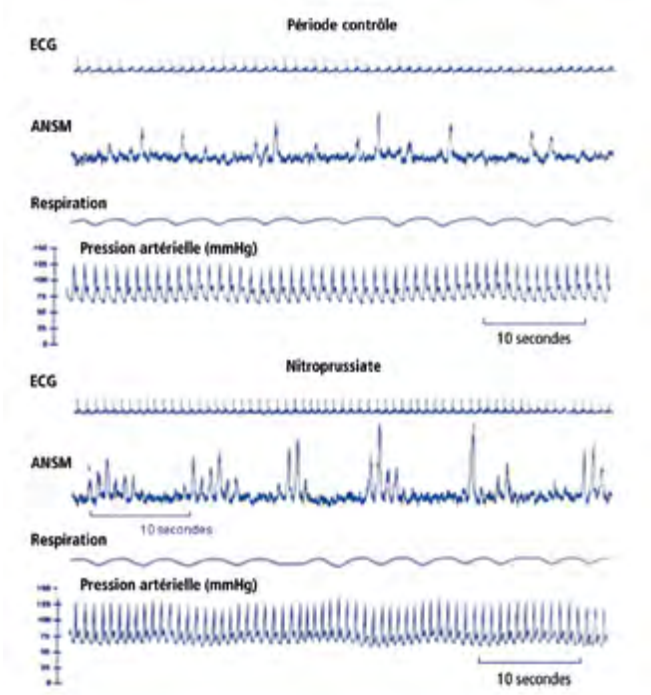


Figure 5-8 Enregistrement simultané de l'ECG, de l'activité électrique nerveuse sympathique musculaire (MSNA), de la respiration (RESP) et de la pression artérielle (PA) chez un sujet au repos (en haut) et après perfusion d'un vasodilatateur nitré (en bas).
La perfusion du dérivé nitré induit une activation sympathique se traduisant par une augmentation de l'activité électrique nerveuse sous forme de décharges de périodes 10 sec, cette périodicité est retrouvée au niveau des oscillations de pression artérielle (ondes de Mayer) (d'après [43]).

important non seulement dans le contrôle du diamètre des voies aériennes par son effet sur les muscles lisses bronchiques (SNPS), mais également sur l'activité sécrétoire des cellules muqueuses bronchiques (SNS).

La densité de l'innervation cholinergique de l'arbre trachéobronchique décroît avec le diamètre des voies aériennes. La stimulation **PS** entraîne une contraction des muscles lisses bronchiques conduisant à une réduction du calibre bronchique (récepteurs M3). L'activation **PS** peut être initier par voie réflexe par irritation de la muqueuse ; une hypersensibilité des afférences sensitives est suspectée dans certaines pathologies telles que l'asthme ou l'anaphylaxie [48]. Une déficience des récepteurs M2 (modulation post ganglionnaire de la libération d'Ach) pourrait être impliquée dans les états d'hyperréactivité bronchique [49]. D'une façon générale, il semble exister une élévation du niveau des réponses cholinergiques chez le sujet asthmatique [50]. L'innervation **S** des cellules musculaires lisses est faible au niveau bronchique, cependant les catécholamines circulantes induisent une bronchodilatation (stimulation bêta 2). L'innervation des glandes sous-muqueuses bronchiques est essentiellement adrénergique. L'activation **S** provoque une élévation du flux sécrétoire et une augmentation de la fréquence des battements ciliaires bronchiques. Par ailleurs, l'innervation **S** exerce un rétrocontrôle négatif sur l'activité nerveuse **PS** bronchique.

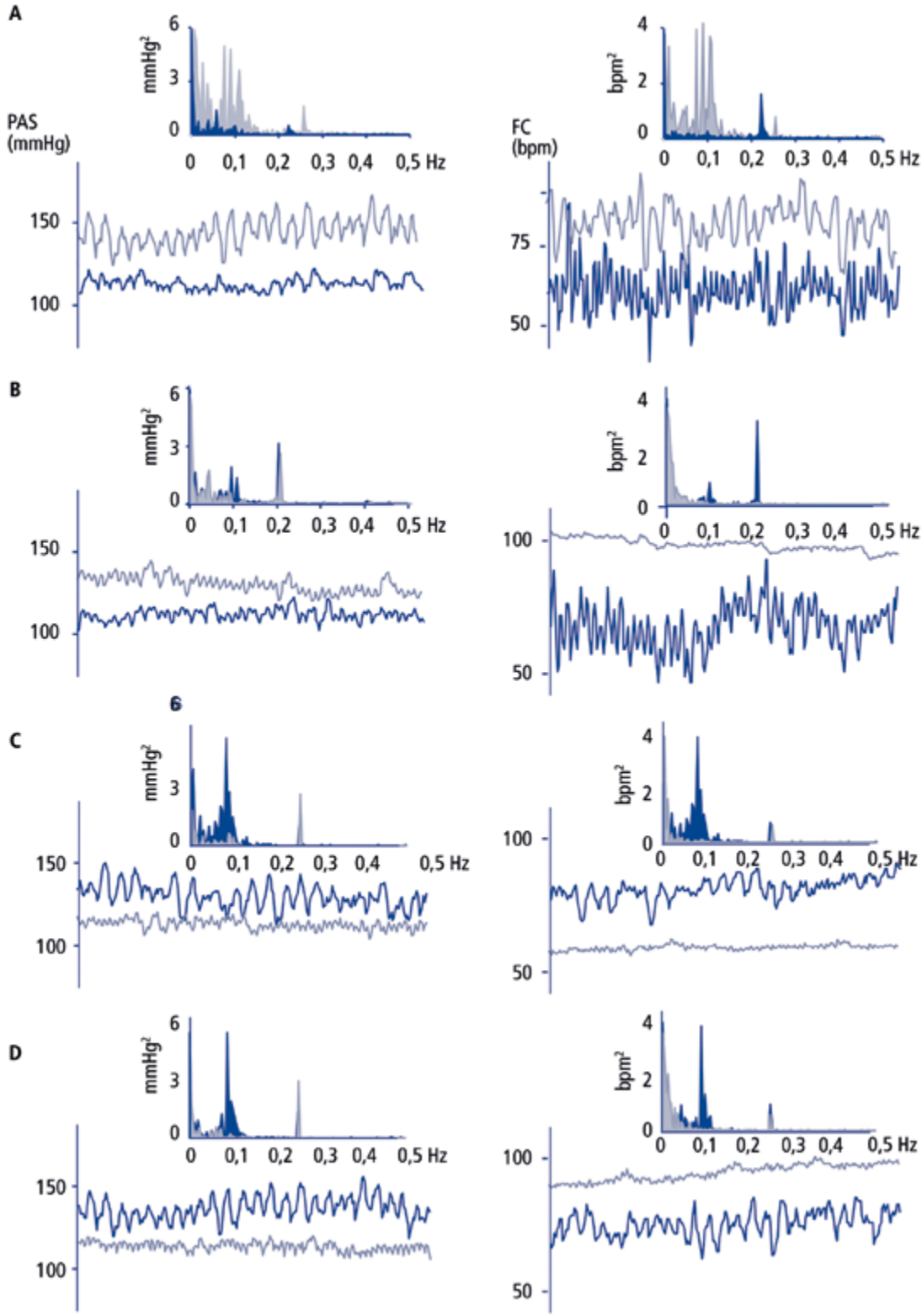


Figure 5-9 Tracés de pression artérielle systolique (PAS) (à gauche) et de fréquence cardiaque (FC) (à droite), associés à leur décomposition spectrale, enregistrés :

A En position couchée (trait bleu foncé) et debout (trait bleu clair).

B En position couchée (trait bleu foncé) et en position couchée après atropine (trait bleu clair).

C En position debout (trait bleu foncé) et en position debout après propanolol (bêtabloquant) (trait bleu clair).

D En position debout (trait bleu foncé) et en position debout après prazozine (alphabloquant) (trait bleu clair).

Système nerveux intestinal

Organisation et implications fonctionnelles

Chez l'homme on retrouve entre 10 et 100 millions de neurones (sensitifs, moteurs ou interneurones) au sein de la muqueuse intestinale. Les corps cellulaires de ces neurones sont regroupés dans des ganglions eux-mêmes organisés en deux principaux plexus : le plexus d'Auerbach et le plexus de Meissner. Au sein de chaque plexus les ganglions et les neurones forment un réseau dense et complexe dont l'organisation varie en fonction du segment intestinal [51, 52].

- Le plexus d'Auerbach s'intercale entre les fibres musculaires lisses longitudinales et circulaires de la musculeuse externe de l'œsophage jusqu'au sphincter anal interne. Il contrôle préférentiellement l'activité motrice du tractus digestif.
- Le plexus de Meissner ou plexus sous-muqueux, situé entre les fibres musculaires lisses circulaires et la muqueuse intestinale (intestin grêle et colon) contrôle essentiellement l'activité sécrétoire de la muqueuse digestive et le débit sanguin local.

Bien qu'il puisse fonctionner de manière autonome, le système nerveux intestinal est régulé par le SNS et **PS** [53] (Figure 5-10).

- Le contrôle **S** est post-ganglionnaire et contribue essentiellement à diminuer l'activité intestinale notamment dans le contexte de l'effort physique, cet effet s'exerce par l'intermédiaire de la **NorA** à la fois de manière directe sur les muscles lisses et indirecte par inhibition des neurones du système nerveux intestinal et des neurones **PS** [54]. L'activation **S** entraîne donc une relaxation des fibres musculaires longitudinales du tube digestif, une contraction des sphincters (sphincter du bas œsophage, du pylore, d'Oddi, iléocolique et anal interne) [55] et une inhibition sécrétoire (augmentation de la réabsorption des fluides et des électrolytes). L'activation **S** augmente la sensibilité des réflexes **S** et **PS** issus de la distension de la paroi intestinale [56]. Par ailleurs, la vasoconstriction artériolaire induit une diminution marquée du débit sanguin splanchnique (20 % du volume sanguin total) [57].
- Au contraire le contrôle **PS** se situe au niveau préganglionaire et contribue à augmenter l'activité du système nerveux intestinal, cet effet s'exerce préférentiellement au repos. Ainsi l'activité **PS** se traduit par une augmentation du péristaltisme intestinal associée à une majoration de l'activité sécrétoire (gastrique, biliaire, pancréatique et intestinale), la défécation est initiée par voie **PS**. Le contrôle de l'activité sécrétoire gastrique [58] est détaillé dans la Figure 5-11.

Vomissements

Les vomissements résultent d'un mécanisme réflexe complexe impliquant le contrôle des muscles lisses et des muscles striés ainsi que le contrôle de la respiration. Ce contrôle est assuré au niveau supérieur par une région de la médulla oblongata excitable

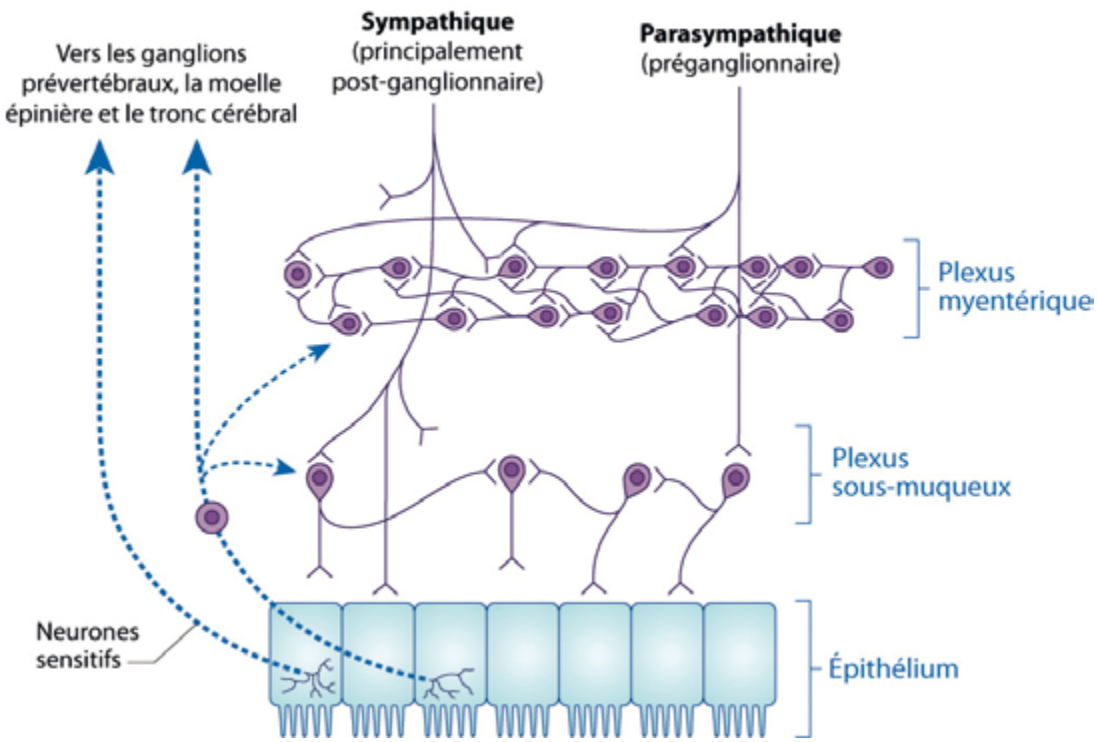


Figure 5-10 Contrôle nerveux intestinal.
Le contrôle nerveux intrinsèque de la paroi intestinale est représenté par le plexus myentérique (plexus d'Auerbach) et le plexus sousmuqueux (plexus de Meissner) ; le contrôle nerveux extrinsèque est exercé par les neurones sympathiques (post-ganglionnaires) et parasympatiques (préganglionnaires). Les afférences sensitives issues de l'épithélium intestinal se distribuent des plexus intrinsèques jusqu'au tronc cérébral en passant par les ganglions prévertébraux et les voies médullaires (d'après [3]).

potentiellement par des signaux nerveux en provenance du tractus intestinal, des voies visuelles et labyrinthiques ou des centres supérieurs, ou encore par des médiateurs chimiques systémiques. L'excitation de cette zone trigger inverse le péristaltisme jéjunale, conduisant au remplissage gastrique rétrograde, et induit une relaxation de la paroi gastrique et œsophagienne associée à une diminution du tonus du sphincter œsophagien. L'expulsion du contenu gastrique survient lors de l'augmentation de la pression intra-abdominale liée à la contraction des muscles striés abdominaux avec blocage simultané de la respiration en milieu d'inspiration. Le tractus respiratoire et la cavité nasale sont protégés des vomissements par, respectivement, la fermeture réflexe de la glotte et la contraction vélaire. Ce réflexe s'associe à une hypersécrétion des glandes salivaires et lacrymales, et à d'autres signes autonomes tels la pâleur des téguments, les sueurs et le ralentissement de la FC.

Le réflexe de vomissement peut être déclenché par des stimulations chimiques ou mécaniques de la muqueuse gastrique ou encore par une distension gastrique ou vésiculaire. Des substances circulantes peuvent également déclencher ce réflexe au niveau des zones chémoréceptrices (area postrema) de la zone trigger. L'area postrema de la médulla accolée au quatrième ventricule cérébral se caractérise par sa situation particulière favorisant les échanges avec le milieu intravasculaire et les neurones centraux. Les nausées et les vomissements peuvent également être déclenchés par d'autres stimuli sensitifs tels que la douleur, les mouvements inhabituels et certaines expériences sensorielles et émotionnelles.

Système nerveux autonome rénal et vésical

Innervation rénale : anatomie et neurotransmission

L'innervation autonome du rein est exclusivement sympathique.

Les fibres nerveuses **S** innervant le rein sont issues des métamères de D12 à L4, leurs relais ganglionnaires sont constitués essentiellement par le ganglion cœliaque, les ganglions paravertébraux thoracolombaires des nerfs splanchniques et le ganglion mésentérique supérieur. Les corps cellulaires des neurones **S** rénaux préganglionnaires situés dans l'IML reçoivent des influx modulateurs des structures précédemment décrites (essentiellement RVLM, mais aussi A5, noyau du raphé, noyaux hypothalamique).

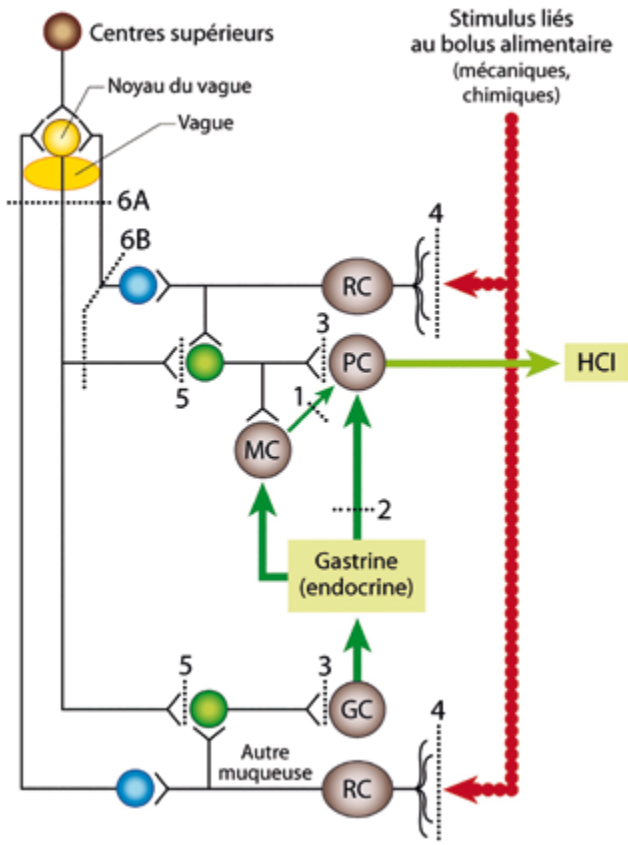


Figure 5-11 Contrôle de la sécrétion gastrique et méthodes d'inhibition.
Au sein de la paroi gastrique, les fibres vagales post-ganglionnaires innervent les cellules pariétales (CP), les cellules mastocytaires histaminolibératrices (CM) et les cellules sécrétrices de gastrine (CG). La stimulation des récepteurs de la paroi gastrique induit par voie réflexe une stimulation vagale. L'acéthylcholine par l'intermédiaire des récepteurs muscariniques, l'histamine par l'intermédiaire des récepteurs H2 et la gastrine induisent de façon synergique la production de d'Hcl. La gastrine majore la libération d'histamine par les CM.
Les mécanismes de suppression de la sécrétion d'HCl sont (1) les antagonistes des récepteurs H2, (2) les antagonistes de la gastrine, (3) les bloqueurs des récepteurs muscariniques, (4) le blocage des récepteurs sensitifs, (5) les ganglioplégiques, (6) la section des fibres nerveuses vagales (d'après [1]).

Les nerfs rénaux cheminent en association avec la vascularisation artérioveineuse. Les fibres sympathiques sont ainsi distribuées du cortex à la médulla, et innervent tous les éléments du néphron : les vaisseaux rénaux, les tubules et les cellules granulaires juxtaglomérulaires. Ces cellules remplacent les cellules musculaires lisses des parois vasculaires dans la partie terminale des artérioles afférentes, au sein de l'appareil juxtaglomérulaire. Leur aspect provient de granules intracellulaires contenant de la rénine.

Les fibres sympathiques rénales sont adrénergiques : elles contiennent à leur extrémité de la noradrénaline. Cette extrémité est en contact étroit avec les membranes basolatérales des cellules épithéliales tubulaires.

L'acétylcholine retrouvée au niveau rénal n'est pas responsable de la neurotransmission sympathique : les conséquences fonctionnelles rénales de la stimulation **S** ne sont pas modifiées par les anticholinergiques.

La dopamine n'est pas, elle non plus, un neurotransmetteur du S rénal. Elle est synthétisée par le tubule contourné proximal à partir de la L-Dopa circulante, et exerce une activité locale de type autocrine ou paracrine. Son potentiel effet sur l'augmentation de l'excrétion urinaire de sodium chez l'homme reste discuté.

D'autres substances modulent la neurotransmission **S** au niveau rénal :

– l'angiotensine II a un rôle facilitateur sur la neurotransmission : la stimulation des récepteurs à l'angiotensine présents sur les terminaisons nerveuses périphériques augmente la libération de NorA. L'inhibition des récepteurs (de type 1) à l'angiotensine II (Losartan) induit une diminution du tonus **S** rénal [59] ;

– le NO est un facteur paracrine qui inhiberait la libération de NorA, mais ses effets restent discutés ;

– le rôle précis d'autres molécules comme le neuropeptide Y demeure mal connu.

Effets de la stimulation des fibres sympathiques rénales

Le nerf **S** rénal étant relativement facilement abordable en pratique expérimentale, l'activité électrique de ce nerf a été particulièrement étudiée en tant que témoin de l'activité nerveuse sympathique à destinée rénale (ANSR).

Chez l'humain, en revanche, ces techniques de microneurographie « in situ » ne sont pas réalisables. On étudie plutôt le « *spillover* » rénal plasmatique de noradrénaline. Ainsi, la stimulation du système nerveux sympathique rénal entraîne une augmentation du *spillover* rénal de **NorA**, alors que la dénervation entraînera une diminution de 90 % du contenu rénal en **NorA** [60, 61].

Lors de la stimulation des fibres sympathiques rénales, on observe une réaction qui comporte trois composantes [62] :

– une diminution du débit sanguin rénal, par le biais d'une vasoconstriction des vaisseaux rénaux. Les récepteurs adrénergiques impliqués sont de type α1A ;

– une diminution de l'excrétion urinaire de Na. Cet effet tubulaire est médié par des récepteurs α1B, situés sur la face basolatérale des cellules tubulaires, en contact avec les terminaisons nerveuses sympathiques ;

– une augmentation de la sécrétion de rénine, médiée par des récepteurs post-jonctionnels de type β1, situés sur les cellules granulaires juxtaglomérulaires.

Il est important de noter qu'il existe une proportionnalité entre l'intensité de la stimulation sympathique et l'intensité des trois réponses observées [63]. Ces réponses n'ont cependant pas la même sensibilité à la stimulation. La réponse la plus sensible est l'augmentation de la sécrétion de rénine, qui survient dès les faibles stimulations. Puis vient la diminution de l'excrétion urinaire de sodium, avec un profil de stimulation d'intensité peu élevée et de fréquence basse. Et enfin, uniquement en cas de stimulation importante, survient la diminution du débit sanguin rénal.

Au repos, sur un organisme sain, le tonus sympathique est trop faible pour influencer le débit sanguin rénal. En revanche, ce tonus est suffisant pour déterminer les variations circadiennes du taux de rénine et la natriurèse. Ainsi, au repos, on n'observe pas de différence dans le débit sanguin rénal entre des reins intacts et des reins ayant subi une dénervation. En cas de stimulation sympathique, ou d'augmentation de l'activité rénale (après alimentation, par exemple), le débit sanguin rénal diminue chez l'animal sain, mais reste inchangé chez l'animal dénervé [64]. De même, l'administration d'un α-bloquant ne modifie pas le débit sanguin rénal chez un individu non stressé, au repos. Chez l'individu soumis à un stress, en revanche, on observe une diminution du débit sanguin rénal. Dans tous les cas, cet α-bloquant inhibe la réponse « tubulaire » à la stimulation **S** et l'excrétion urinaire de Na n'est pas modifiée.

Le **S** rénal entretient des relations étroites avec d'autres grands systèmes de régulation de l'homéostasie.

Il existe une interconnexion importante entre les mécanismes de régulation rapide de la PA (baroréflexe) et les mécanismes de régulation du volume sanguin circulant. Ainsi le NTS intègre des informations sur la volémie issues des barorécepteurs cardiopulmonaires et gère en réponse la modulation des influx excitateurs de la RVLM sur les neurones présympathiques rénaux de l'IML. À titre d'exemple, l'expansion volémique brutale induit une stimulation des barorécepteurs cardiopulmonaires, qui provoque une diminution de l'ANSR, qui se traduit par une majoration de la diurèse et de la natriurèse jusqu'à un retour à la normale de la volémie. Lors de manœuvres modifiant le tonus sympathique cardiovasculaire (*Tilt-test*...), on observe en parallèle une élévation de l'ANSR qui perdure aussi longtemps que la manœuvre se poursuit. Ces modifications de l'ANSR disparaissent après dénervation rénale et également après dénervation cardiaque [65].

Le système rénine-angiotensine entretient des rapports complexes avec le **S** rénal. En effet, la sécrétion de rénine dépend de trois facteurs principaux :

– un barorécepteur vasculaire rénal sensible aux variations de la pression de perfusion dans l'artériole afférente ;

– un processus tubulaire médié par la macula densa qui dépend de la composition du contenu du tubule distal ;

– l'augmentation de l'ANSR.

En réalité, c'est le niveau basal d'ANSR qui va déterminer la sensibilité des deux autres mécanismes : plus l'ANSR est élevée, plus les autres systèmes sont sollicités.

Rétrocontrôle rénorénal

Les fibres sympathiques efférentes ne sont pas les seules à participer à l'innervation rénale. Il existe également des fibres sensitives

afférentes, qui vont du parenchyme rénal vers le système nerveux central. Ces fibres sont activées de façon graduelle par des mécanorécepteurs sensibles à l'augmentation de pression intrarénale.

Ainsi, une augmentation de l'ANSR (stimulation sympathique rénale) va induire une augmentation de la réabsorption de Na et d'eau, qui va déclencher une stimulation des mécanorécepteurs intrarénaux. Cette stimulation a pour effet de diminuer le tonus **S** à destinée cardiovasculaire, mais également l'ANSR exerçant ainsi un rétrocontrôle négatif. La natriurèse sera ainsi à nouveau augmentée, et la stimulation des mécanorécepteurs interrompue. Ceci permet de limiter l'élévation de l'ANSR, et ainsi de maintenir la pression artérielle. Un défaut de ce rétrocontrôle est observé dans certaines hypertensions essentielles.

Innervation vésicale

Au contraire de l'innervation autonome des uretères qui est pauvre et semble avoir peu d'implications fonctionnelles, l'innervation autonome vésico-urétrale est riche et essentielle sur le plan fonctionnel [66, 67]. Les neurones **PS** préganglionnaires quittent la moelle au niveau des racines sacrées (S2-S4), les neurones post-ganglionaires sont retrouvés dans le plexus pelvien et dans la paroi vésicale. Les neurones **S** préganglionaires sont issus des segments médullaires de D11 à L2, les neurones post-ganglionnaires cheminent dans les nerfs hypogastriques et gagnent le plexus pelvien. Parmi les afférences, seules les fibres sacrées sont essentielles dans l'initiation de la miction (Figure 5-12).

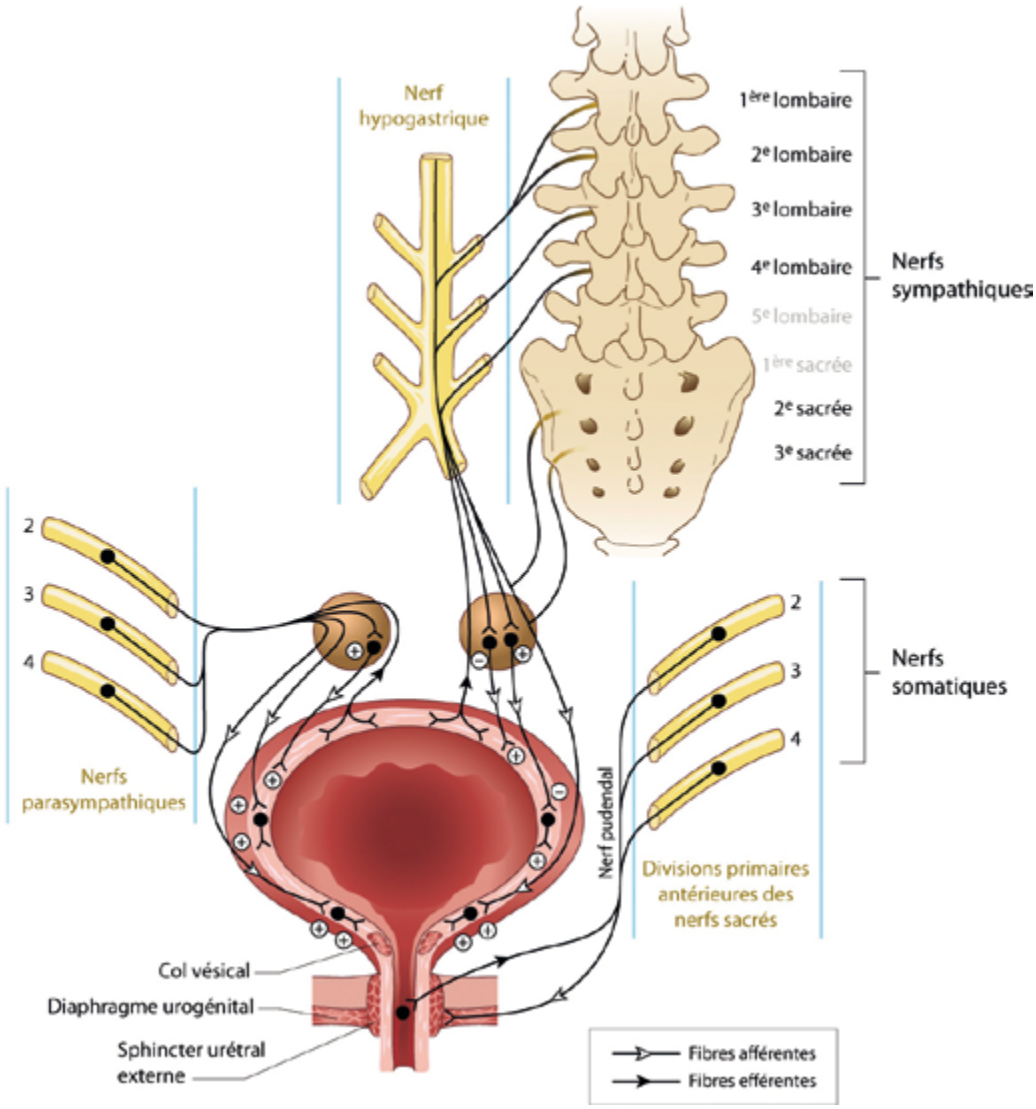


Figure 5-12 Innervation du tractus urinaire bas.
Les fibres préganglionnaires parasympathiques issues des racines médullaires sacrées, gagnent le plexus pelvien. Les synapses ganglionnaires sont retrouvées soit au niveau de ce plexus soit au sein même de la paroi vésicale.
L'innervation sympathique est issue de la moelle thoracolombaire et passe par les ganglions paravertébraux, les synapses ganglionnaires sont retrouvées dans ces ganglions, au niveau du plexus pelvien ou dans la paroi urétrale. Les fibres post-ganglionnaires sympathiques innervent les ganglions de la paroi vésicale (parasympathiques) et les muscles lisses urétraux. Des nerfs moteurs somatiques issus des racines sacrées innervent les muscles striés de la paroi urétrale. Enfin les fibres sensitives afférentes cheminent aux cotés des nerfs autonomes et somatiques (d'après [67]).

Implications fonctionnelles vésicales : la miction

On distingue classiquement au niveau de la vessie : le dôme (détrusor), le trigone et le col vésical. Le détrusor est constitué par des faisceaux de fibres musculaires lisses orientés dans toutes les directions et dont la contraction conduit à une augmentation importante de la pression intravésicale. Ces fibres musculaires lisses richement innervées par des fibres nerveuses **PS** [68] ne reçoivent pas d'innervation **S**. En revanche, les fibres **S** post-ganglionnaires exercent d'une part une inhibition importante de la transmission cholinergique au niveau ganglionnaire **PS** médiée par les récepteurs alpha 1 [69] et d'autre part un contrôle du tonus vasomoteur des artérioles de la paroi vésicale [70]. L'activation des nerfs **PS** à destinée vésicale conduit à la contraction du détrusor, chez l'homme cette réponse est totalement abolie par l'atropine. Le trigone est impliqué dans la prévention du reflux vésico-urétéral lors de la miction et reçoit une innervation autonome mixte. Au niveau du col vésical, le sphincter vésical interne reçoit une innervation **PS**. Le sphincter urétral externe est composé de fibres musculaires striées innervées par des motoneurones somatiques [71]. Il existe donc un réflexe de contraction vésicale (d'origine **PS**) en réponse à la distension, responsable de l'envie d'uriner, ce réflexe peut être inhibé temporairement (voies **S**), cependant cette inhibition est d'autant plus faible que la pression intravésicale est élevée [72, 66]. La miction survient lors de l'inhibition réflexe du sphincter externe urétral (nerf somatique pudendal), cette inhibition étant soumise à un contrôle volontaire issu des centres supérieurs [73].

Anesthésie et système nerveux autonome

Effets des anesthésiques généraux sur l'activité du SNA

Grossièrement, l'enregistrement continu de la PA et de la FC sous AG balancée révèle la disparition quasi complète des oscillations de PAS et de FC, reflet de l'inhibition majeure du SNA cardiovasculaire par les agents anesthésiques. Ces oscillations réapparaissent lors du réveil avec, en général, une prédominance des oscillations de période 10 secondes, témoignant d'une activation du SNS [74] (Figure 5-13).

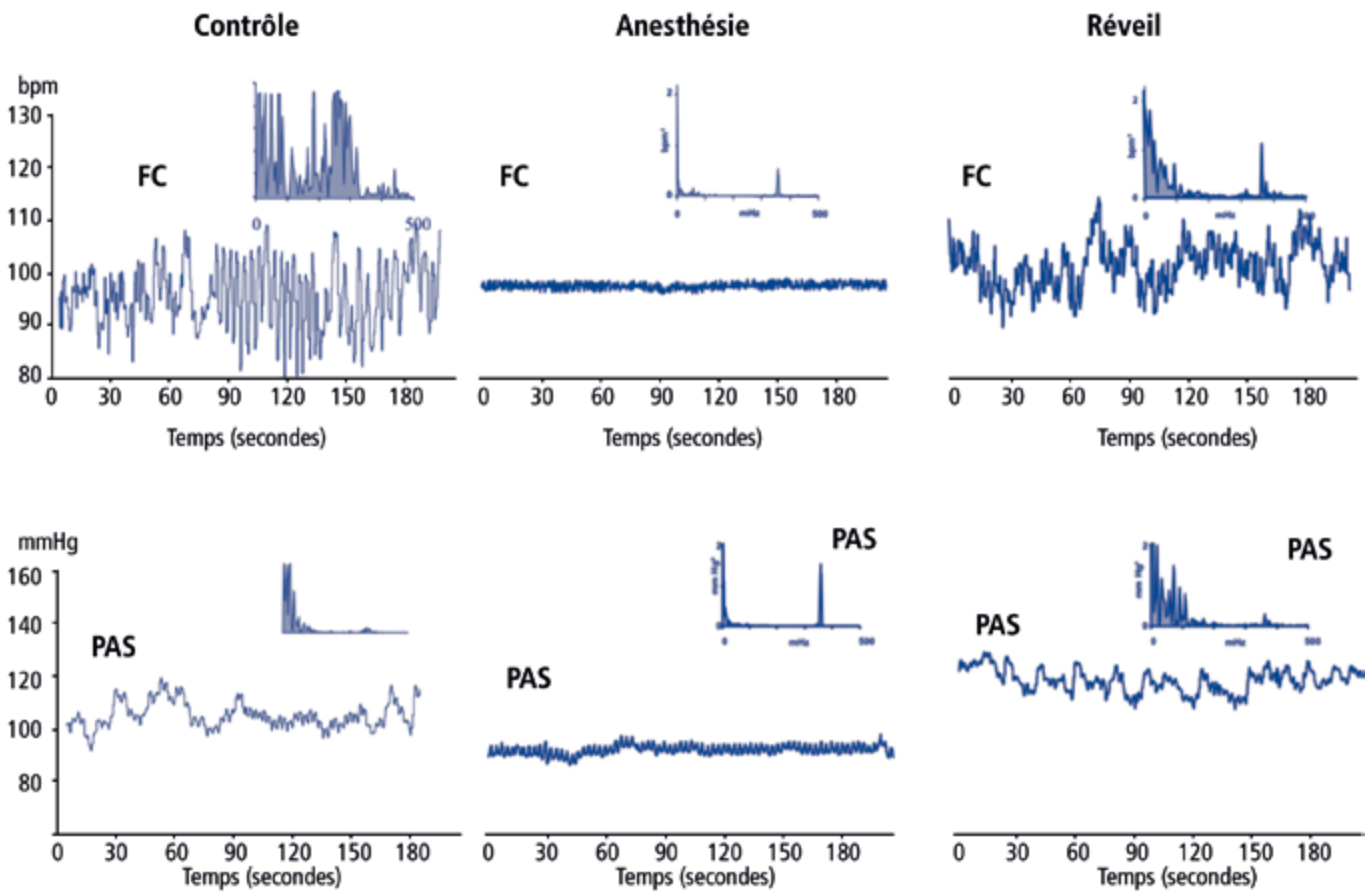


Figure 5-13 Activité du SNA et anesthésie générale.
Enregistrements (et spectres en encart) de fréquence cardiaque (FC, en haut) et de pression artérielle systolique (PAS) en bas, réalisés chez un enfant, avant, pendant et au réveil d'une anesthésie générale. L'anesthésie est associée à une disparition totale des fluctuation de période 10 s (inhibition sympathique profonde). Lors du réveil ces oscillations réapparaissent, traduisant l'activation sympathique.

De façon schématique, la plupart des agents hypnotiques induisent une inhibition dose dépendante de l'activité **S** cardiovasculaire et du système baroréflexe, en revanche les effets sur le **PS** cardiaque diffèrent selon les produits.

Seul l'étomidate présente un profil vraiment original, car il préserve l'activité **S** cardiaque et périphérique sans modifier l'équilibre sympathovagal cardiaque, l'absence d'altération de l'activité baroréflexe explique son excellente tolérance hémodynamique [75].

Les morphiniques induisent une diminution de l'activité **S** et préservent relativement l'activité **PS**, voire l'augmentent [76, 77, 78]. L'effet bradycardisant du remifentanil peut être au moins en partie, rapporté à son action **PS** mimétique [79, 80]. Les interactions positives existant entre les morphiniques et l'activité **PS** cardiaque peuvent s'expliquer par la présence de récepteurs mu aux opioïdes au niveau post-synaptique des neurones **PS** à destinée cardiaque du noyau ambigu [81].

Activité du SNA cardiovasculaire et profondeur d'anesthésie

L'influence dose dépendante des anesthésiques généraux sur l'activité du SNA cardiovasculaire, suggère la possibilité d'utiliser les indices d'activité du SNA comme indices indirects de profondeur d'anesthésie, notamment sur le versant sous cortical. Dans ce sens plusieurs études ont montré que « l'importance » des fluctuations respiratoires de FC variait avec la profondeur d'anesthésie ou le stimulus chirurgical [82, 83]. Malgré ces quelques résultats intéressants, les indices d'activité du SNA ne sont pas utilisés en pratique clinique [84]. En effet, outre la lourdeur et la complexité de la méthodologie, plusieurs problèmes justifient cette désaffection :

– les effets des anesthésiques sur l'activité **PS** cardiaque varient selon les produits utilisés (*voir* plus haut) rendant difficile la validation d'un indice polyvalent ;

– les effets des agents anesthésiques (globalement inhibiteurs) sur la composante **S** cardiaque ou vasculaire sont plutôt de type on-off, rendant difficile la conception d'un indice obéissant à une relation dose effet linéaire dans les gammes de doses utilisées pour l'anesthésie générale ;

– et enfin, ces indices d'activité sont modifiés et ininterprétables en présence de médicaments interférant avec l'activité autonome cardiovasculaire, c'est-à-dire la majeure partie des traitements prescrits chez le patient présentant une pathologie cardiovasculaire (HTA, insuffisance coronaire...).

L'évaluation de l'inhibition corticale par l'intermédiaire du BIS™, en parallèle de l'évaluation de l'activité du système nerveux autonome à destinée cardiaque par le biais de l'analyse spectrale de FC, renseigne sur l'influence relative d'un agent anesthésique sur ces deux cibles corticale et sous-corticale. Ainsi en conditions stationnaire hors stimulus douloureux, chez des sujets anesthésiés au sevoflurane ou au propofol, on peut observer une inhibition sous-corticale relative (par rapport au niveau de BIS) plus marquée sous sevoflurane que sous propofol, et ceci plus particulièrement pour l'activité parasympathique cardiaque (oscillations respiratoire ou HF de FC) [85].

Activité du SNA et stress nociceptif

La réponse adrénergique à la stimulation nociceptive s'exprime en terme hémodynamique par une augmentation rapide de la FC et de la PA. La présence de cette réponse chez un sujet anesthésié témoigne de la persistance d'une certaine réactivité des zones d'intégration de la réponse autonome cardiovasculaire, essentiellement localisées à l'étage sous-cortical du bulbe au diencéphale.

Ainsi, compte tenu des l'implication du système nerveux sympathique dans la réponse au stress nociceptif (*voir* plus haut), l'évaluation de l'activité sympathique chez le sujet anesthésié soumis à une stimulation douloureuse, est une finalité intéressante.

Le choix d'un moyen d'évaluation de l'activité sympathique repose sur plusieurs critères parfois relativement peu conciliables, tels que par exemple la fiabilité, la reproductibilité et le caractère non invasif.

La mesure de l'activité nerveuse d'un nerf sympathique périphérique par microneurographie, (*voir* Figure 5-8) si elle reste la méthode d'évaluation de référence, n'est pas utilisable en pratique clinique compte tenu de son caractère invasif, il en est de même pour les dosages de noradrénaline par les mesure de *spill over* (« trop-plein synaptique »). Parmi les dispositifs proposés à l'heure actuelle, on peut citer les plus connus et donc les plus pertinents au moins en théorie.

Analyse de la variabilité de FC

Cette technique repose sur la quantification des oscillations de FC, elles-mêmes reflets du contrôle nerveux autonome exercé sur le nœud sinusal (*voir* annexe et Figure 5-9). Cette technique non invasive repose sur un traitement mathématique complexe, d'enregistrements continus de l'ECG. Elle est utilisée en physiologie pour évaluer la réponse à la stimulation nociceptive [86], notamment chez le nouveau-né [87, 88] et le sujet en état hypnotique [89]. Par analogie avec la réponse autonome au stress décrite chez le sujet éveillé [90], la mise en évidence, chez le sujet anesthésié, d'une modification de la balance sympathovagale (ratio LF/HF) au profit de l'influence sympathique (augmentation du contrôle sympathique ou surtout diminution du contrôle vagal) est considérée comme le témoin d'une réponse autonome à la stimulation nociceptive, donc d'une composante analgésique insuffisante [91, 92, 93]. Par ailleurs, chez les sujets anesthésiés au propofol ou au sevoflurane, le ratio LF/HF semble suivre l'évolution de la réponse neuro-endocrine au stress [91]. Néanmoins ces indices requièrent un traitement relativement complexe le plus souvent *offline*, et leur sensibilité et leur reproductibilité sont encore très discutées [94]. L'émergence récente d'un indice basé sur la quantification « quasi online » de la composante parasympathique du contrôle autonome du nœud sinusal (variabilité respiratoire de FC) et utilisant la technique dite « des ondelettes » pourrait être intéressante chez le sujet anesthésié [93] ; la pertinence clinique de ce paramètre reste néanmoins à évaluer.

Mesure de la conductance cutanée

Cette technique est depuis peu utilisée pour évaluer l'activité sympathique périphérique. En effet, l'activation sympathique induit des modifications du contenu en eau et en sel de la peau associées à une augmentation de la conductance. La mesure de ces variations, dont le délai est de l'ordre de 1 seconde, permet donc une évaluation indirecte de la stimulation sympathique. Chaque décharge

sympathique entraîne un pic de conductance, dont l'amplitude est liée à l'intensité du stimulus. Au repos, en l'absence de tout stimulus externe, des décharges sympathiques se produisent de façon sporadique. Lors d'une stimulation sympathique, par exemple un stimulus douloureux, le nombre de décharges par seconde augmente, de même que leur amplitude. Un dispositif de mesure de la conductance cutanée, reposant sur la mise en place d'électrodes autocollantes sur la paume de la main, est commercialisé depuis peu. Totalement non invasif, ce dispositif est particulièrement séduisant chez le sujet non communiquant et notamment chez le nouveau-né [95, 96, 97]. Les premières études semblent optimistes en termes de sensibilité avec une spécificité plus aléatoire. Chez le sujet anesthésié, le monitorage de la conductance permet de mettre en évidence le stress lié à l'intubation et, selon les conditions d'anesthésie, une analgésie insuffisante, ou encore une analgésie postopératoire insuffisante [98]. Séduisant dans son concept, ce dispositif requiert néanmoins quelques investigations dans le contexte péri-opératoire afin de préciser sa pertinence clinique.

Photopléthysmographie

Il s'agit d'une technique non invasive, classiquement utilisée en anesthésie dans le cadre de la surveillance de l'oxygénation capillaire (onde de pouls oxymétrique). Le signal photopléthysmographique ressemble à celui de l'onde de pression artérielle, cependant au lieu des variations de pression, il reflète les variations de volume au niveau capillaire. Ainsi ce signal contient des informations relatives au débit sanguin périphérique, incluant le niveau de vasomotricité cutanée, lui-même contrôlé par le système nerveux sympathique à destinée vasculaire. Cette étroite relation est à la base de l'utilisation de la réponse vasomotrice cutanée reflétée par les variations d'amplitude de l'onde photopléthysmographique, dans l'évaluation de la nociception sous anesthésie générale [99]. En 2007, une équipe finlandaise propose, dans l'optique de monitorer l'analgésie peropératoire, le *surgical stress index* (SSI), indice de recueil aisé en pratique quotidienne intégrant à la fois les variations de l'amplitude de l'onde de pouls et les variations de l'intervalle RR [100, 101]. Plusieurs études réalisées sous anesthésie intraveineuse ou inhalatoire suggèrent que le SSI reflète de manière sensible et spécifique la balance nociception-analgésie [101, 102]. Malheureusement, les limites techniques (artéfacts de mouvements entre autres) et surtout les facteurs confondants physiologiques et pharmacologiques, représentées notamment par les facteurs d'activation sympathiques (hypothermie, hypovolémie...) ou les effets sympatholytiques des agents anesthésiques, rendent incertaine l'utilisation de cette méthode.

En marge de la réponse hémodynamique au stress nociceptif, dont nous avons analysé l'expression et les modes d'évaluation, il existe d'autres manifestations autonomes observables en pratique clinique. Les variations dynamiques respiratoires (fréquence et volume courant) chez un sujet anesthésié en ventilation spontanée sont, par exemple, le reflet du niveau d'inhibition des centres respiratoires et chémorecepteurs localisés, comme pour le contrôle cardiovasculaire, au niveau de la région bulbaire rostrale (RBVLr). Néanmoins dès lors que les patients sont en ventilation assistée ces signes respiratoires disparaissent.

En revanche, les variations du diamètre pupillaire, connues depuis fort longtemps, restent très pertinentes.

Pupillométrie

La pupille est un orifice de taille variable limitée par l'iris, qui est une entité anatomique motrice composée de deux muscles antagonistes constricteur/dilatateur.

Le couple musculaire irien répond à la loi d'innervation réciproque de Sherrington : c'est une innervation de type végétative dont l'action de l'un inhibe l'autre. La taille pupillaire résulte donc d'un équilibre entre un tonus sympathique dilatateur et un tonus parasympathique constricteur.

La voie oculosympathique dilatatrice provient de l'hypothalamus postérieur et quitte la moelle épinière entre C8 et D2. Les fibres préganglionnaires cheminent près du dôme pleural et les fibres post-ganglionnaires cheminent le long de la carotide, puis accompagnent le nerf ophtalmique. Elles rejoignent le globe oculaire par le nerf ciliaire court, pour innerver, entre autres, les muscles intrinsèques de l'œil.

Les fibres parasympathiques naissent dans l'hypothalamus antérieur pour rejoindre le noyau d'Edinger-Westphal dans le pédoncule cérébral. Elles cheminent ensuite dans le nerf moteur oculaire commun (III^{e} paire crânienne), puis accompagnent enfin les fibres sympathiques post-ganglionnaires dans le nerf ciliaire court jusqu'à l'iris.

Les variations de taille pupillaire obéissent à des réflexes végétatifs échappant à tout contrôle volontaire, parmi ceux-ci, il est possible de distinguer schématiquement :

– les réflexes que l'on pourrait qualifier de visuels, c'est-à-dire ceux qui passent par une activation rétinienne tels que les réflexes photomoteurs direct et consensuel, le réflexe d'accommodation-convergence et la dilatation pupillaire à l'obscurcissement ;

– les réflexes en mydriase en réponse à une excitation sensitive, sensorielle ou psychique ;

– et le réflexe de dilatation pupillaire à la douleur (RDD) également nommé réflexe ciliospinal, ou dilatation pupillaire phasique.

Ce reflexe de dilatation à la douleur (RDD) est particulièrement intéressant car il persiste sous anesthésie générale hypnotique.

Chez le sujet sain et éveillé, l'amplitude du RDD est corrélée avec l'intensité de la stimulation nociceptive appliquée et ressentie (auto-évaluation) [103], ainsi qu'avec l'activité électrique corticale induite par la stimulation [104].

Sur le plan physiopathologique, chez le sujet éveillé soumis à une stimulation électrique douloureuse, le RDD est aboli par l'administration d'un collyre aux propriétés antagonistes adrénergiques (alpha 1-), suggérant un mécanisme médié par le système nerveux sympathique. Cependant chez des sujets en mort cérébrale, sans lésion médullaire donc avec un système sympathique spinal intact, le RDD est également aboli [105]. Des résultats comparables ont été montrés chez des animaux décérébrés et l'ensemble de ces données suggèrent que le RDD n'est pas un simple réflexe sympathique spinal, mais requiert une modulation sympathique centrale qui pourrait être issue du thalamus [106].

Si le RDD persiste sous anesthésie générale son mécanisme physiopathogénique diffère comparé à l'éveil. Chez le chat anesthésié aux barbituriques le RDD est secondaire à l'inhibition des noyaux constricteur parasympathique du mésencéphale[106, 107]. Chez l'homme anesthésié au propofol ou au desflurane, le RDD persiste malgré l'adjonction d'inhibiteurs sympathiques administrés par voie locale (collyre au dapripazole) ou générale (esmolol) [108, 109]. Par ailleurs, après administration d'un inhibiteur topique muscarinique (tropicamide), il persiste une discrète surdilatation

pupillaire après stimulation nociceptive. Il semble donc bien que le RDD sous anesthésie générale (au moins sous desflurane) soit indépendant du système sympathique, l'implication du système parasympathique reste encore incertaine.

De façon schématique, sous anesthésie générale hypnotique réalisée par du propofol, du sevoflurane, du desflurane ou de l'isoflurane, administrés à des doses usuelles, on observe en condition de base sans stimulation nociceptive, un myosis stable ne variant quasiment pas dans un range de concentrations compatible avec l'intervalle thérapeutique habituel d'utilisation clinique. Dans ces conditions, une stimulation nociceptive notable, par exemple une stimulation tétanique ou encore une incision cutanée, induit une dilatation pupillaire reflexe très rapide, précédant la réponse hémodynamique si celle-ci existe [110] (Figure 5-14). La latence de cette réponse pupillaire est de l'ordre de 700 msec, suggérant une médiation par des fibres nerveuses Adelta et une probable interaction avec des réseaux corticothalamique [111]. Cette réponse pupillaire se traduit en l'absence de morphinique et pour une stimulation de type chirurgicale ou pseudochirurgicale (tétanos électrique) par des variations de diamètre pupillaire, de l'ordre de 200 %.

Chez le sujet sain et éveillé, l'administration d'un morphinique se traduit par une constriction pupillaire, ces variations du diamètre pupillaire peuvent être utilisées pour évaluer la pharmacodynamie et la pharmacocinétique des différents morphiniques et dérivés [112, 113].

Chez le sujet anesthésié, l'administration d'un morphinique (alfentanil, rémifentanil, fentanyl, morphine...) diminue de façon dose-dépendante le RDD [110, 114-117]. Lorsque la stimulation nociceptive persiste comme pendant une intervention chirurgicale, la dilatation pupillaire réapparaît à la fin de la durée d'action du morphinique utilisé. En chirurgie cardiaque, lors d'une perfusion continue de rémifentanil à débit constant, le diamètre pupillaire augmente sensiblement et permet de visualiser des phénomènes rapides de tolérance aiguë au rémifentanil [118]. Sous anesthésie générale, le myosis observé pourrait être lié à l'activité isolée du noyau PC parasympathique (inhibition sympathique associée), la stimulation nociceptive médiée par des réseaux supraspinaux entraînerait une inhibition de cette activité constrictrice, conduisant à une dilatation pupillaire passive. L'inhibition du RDP par les morphiniques ne semble pas liée à un effet direct sur le noyau parasympathique [119], elle pourrait être l'expression d'un effet inhibiteur des morphiniques sur la transmission de l'information nociceptive.

Plusieurs travaux ont étudié l'influence des drogues couramment utilisées en anesthésie sur le RDD.

Les curares, dépourvus d'effet sur les muscles lisses, ne modifient pas le RDD [120]. Dans le même sens, la lidocaïne utilisée à des concentrations plasmatiques proches de celles retrouvées lors de l'anesthésie péridurale n'influe pas sur la réponse pupillaire déclenchée par une stimulation électrique nociceptive [121]. À l'inverse, les anti-émétiques, antagonistes dopaminergiques D2, tels que le métoclopramide et le dropéridol inhibent le RDD,

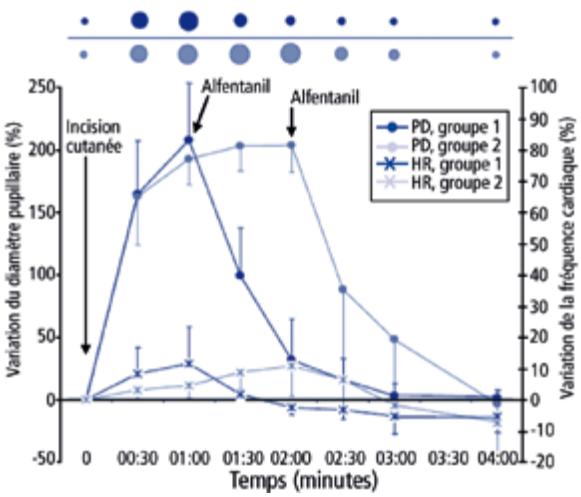


Figure 5-14 Variations du diamètre pupillaire observées lors de l'incision chirurgicale, chez des enfants de 2 à 16 ans, anesthésiés par du sevoflurane (1,5 MAC). La dilatation pupillaire est sub-maximale en 30 secondes de l'ordre de 150 %, alors que les variations hémodynamiques ne sont pas significatives. L'injection d'alfentanil est associée à une inhibition rapide de cette dilatation pupillaire (d'après [110]).

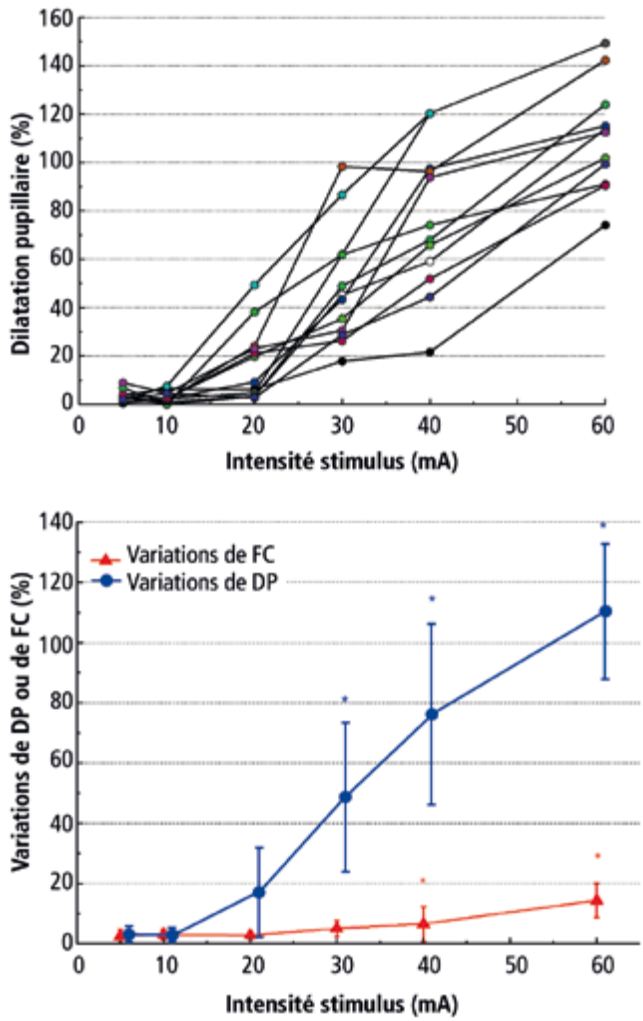


Figure 5-15 Variations individuelles (en haut) et moyennes (en bas) du diamètre pupillaire (DP) observées lors de stimulations tétaniques d'intensité croissante. La dilatation pupillaire en réponse au stress nociceptif, augmente avec l'intensité du stimulus (tétanique), et de façon plus marquée que la réponse en fréquence cardiaque (FC) (d'après [127]).

transitoirement pour le premier, et de façon plus prolongée pour le second. En revanche, l'odansétron, un antagoniste sélectif des récepteur 5HT3, n'a lui aucun effet sur la réponse pupillaire [122]. La dexmédétomidine, puissant agoniste alpha 2 adrénergique, diminue le RDD d'environ 60 %, chez le sujet anesthésié au propofol, alfentanil et N2O [123].

Chez le sujet anesthésié au desflurane, l'augmentation brutale et importante de la concentration inspirée (4-8 %) induit une dilatation pupillaire rapide, qui est inhibée par l'administration de clonidine ou de fentanyl, et non modifiée par l'esmolol ; ces caractéristiques sont proches du RDD [117].

Chez le sujet sous anesthésie générale et bénéficiant d'une anesthésie périmédullaire, l'évaluation de la réponse pupillaire, lors de stimulations nociceptives étagées, permet de déterminer le niveau supérieur du bloc sensitif [124, 125].

Chez l'enfant prépubère, la détermination de la concentration alvéolaire minimale de sévoflurane associée à l'inhibition du RDD, retrouve des valeurs élevées correspondant à 2MAC chirurgicales et ainsi proches de la MAC BAR. On peut noter que le RDD persiste alors que l'activité électrique corticale (EEG et BIS) est totalement inhibée. En revanche, chez l'enfant pubère ou jeune adulte, la concentration alvéolaire minimale de sévoflurane associée à l'inhibition du RDD, est plus faible de l'ordre de 1,5 MAC et associée à une activité corticale qui n'est que partiellement inhibée [126].

Enfin, sous anesthésie aux halogénés comme chez le sujet vigil, la dilatation pupillaire augmente de façon linéaire avec l'intensité du stimulus (Figure 5-15) et [127].

Ainsi, même si les interrelations morphiniques, douleur, et diamètre pupillaire ne sont pas encore clairement élucidées, la pupille pourrait apparaître comme une fenêtre pharmacodynamique cérébrale sous corticale permettant une certaine évaluation de l'effet analgésique des agents anesthésiques.

Conclusion

Le SNA module la plupart des grandes fonctions vitales. À l'origine des processus de régulation réflexe, son intégrité conditionne les facultés d'adaptation de l'organisme face aux différents stress. Ses deux composantes, sympathique et parasympathique, se distinguent à la fois par leur organisation anatomique et par la spécificité de leurs actions respectives et souvent opposées. Les fonctions d'élimination du système digestif ou urinaire sont plutôt liées à l'activité parasympathique, tandis que le système sympathique joue un rôle inhibiteur. Au niveau bronchique, le système parasympathique, qui facilite la bronchoconstriction, pourrait être impliqué dans les états d'hyperréactivité. Au niveau cardiovasculaire, le rôle du SNA est large et repose d'une part sur la modulation du tonus vasomoteur périphérique sous la dépendance sympathique, et d'autre part sur l'optimisation de la fonction cardiaque qui dépend à la fois du contrôle vagal et du contrôle sympathique. Parmi les méthodes d'évaluation de l'activité de SNA cardiovasculaire, les méthodes non invasives semblent les plus prometteuses dans le contexte clinique.

Il existe des interactions étroites entre les structures centrales de contrôle du SNA et les zones impliquées dans le traitement de l'information nociceptive. Ainsi le système nerveux sympathique est un effecteur majeur dans l'expression de la réponse au stimulus nociceptif.

Les agents anesthésiques induisent de fait une diminution des processus d'intégration corticaux et sous-corticaux et donc du SNA, d'intensité variable en fonction du produit et de la dose. Lors d'un stimulus nociceptif l'investigation nonivasive de l'activité du SNA peut permettre d'évaluer le niveau de réactivité sous corticale (balance analgésie/nociception). Cette investigation peut se décliner au niveau cardiaque (analyse de la variabilité de FC), au niveau périphérique vasculaire (vasomotricité) et au niveau pupillaire (dilatation réflexe à la douleur).

BIBLIOGRAPHIE

1. Brading A. In The autonomic nervous system and its effectors. Blackwell Science Oxford; 1999.
2. Kandel ER, Schartz JH, Jessel TM. Principles of Neurosciences, 3rd edn, London: Elsevier; 1991.
3. Guyton AC. Ed, Human physiology and mechanisms of disease. fifth edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992:143-50.
4. Gabella G. Structure of the autonomic nervous system. London: Chapman and Hall; 1976.
5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. Edinburgh: Churchill Livinston; 1995.
6. Rios R, Stolfi A, Campbell PH, Pickoff AS. Post natal devellopment of the putative neuropeptide-Y-mediated sympathetic-parasympathetic autonomic interaction. Cardiovasc Res. 1996;31:E96.
7. Swanson LW. Biochemical switching in hypothalamic circuits mediating responses to stress. Prog Brain Res. 1991;87:181-200.
8. Bandler R, Carrive P, Zhang SP. Integration of somatic and autonomic reactions within the midbrain periaqueductal grey: viscerotopic, somatotopic and functional organization. Prog Brain Res. 1991;87:269-305.
9. Lovick TA. Integrated activity of cardiovascular and pain regulatory systems: role in adaptive behavioural responses. Prog Neurobiol. 1993;40:631-44.
10. Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LL, Parvizi J, et al. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. Nat Neurosci. 2000;3:1049-56.
11. Jordan D. CNS integration of cardiovascular regulation. In: Jordan D, Marshall J, eds. Cardiovascular regulation. London: Portland Press; 1995. p. 1-14.
12. Wong SW, Masse N, Kimmerly DS, Menon RS, Shoemaker JK. Ventral medial prefrontal cortex and cardiovagal control in conscious humans. Neuroimage. 2007; 35:698-708.
13. Bennaroch E. The central autonomic network: functionnal organization, dysfunction and perspective. Mayo Clin Proc. 1993:988-1001.
14. Hainsworth R. Reflexes from the heart. Physiol Rev. 1991;35:617-58. Hamilton WJ. Textbook of human anatomy, 2nd edn, 1976, Macmillan.
15. Pathak CL. Autoregulation of chronotropic response of the heart through pacemaker stretch. Cardiology. 1973;58:45-64.
16. Thoren P, Donald DE, Sheperd JT. Role of the heart and lung receptors with non-medullated afferents in circulatory control. Circ Res. 1976;38:2-9.
17. Myers BD, Peterson C, Molina C, Tomlanovich SJ, Newton LD, Nitkin R, et al. Role of cardiac atria in the human renal response to changing plasma volume. Am J Physiol. 1988;254:F562-73.
18. Jarisch A, Richter H. Die kreislaufdes veratrins. Arch Exp Pathol Pharmakol. 1939;193:347-54.
19. Pagani M, Pizzinelli P, Furlan R, Guzetti S, Rinoldi O, Sandrone G, et al. Analysis of the pressor sympathetic reflex produced by intracoronary injections of bradykinin in concious dogs. Circ Res. 1985;56:175-83.
20. Hirsch JA, Bischop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing patterns modulate heart rate. Am J Physiol. 1981;241:H620-29.

21. Hayano J, Yasuma F, Okada A, Mukai S, Fujinami T. Respiratory Sinus arrhythmia: a phenomen improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. Circulation. 1996;94:842-7.
22. Marcus B, Gillette PC, Garson A, Jr. Intrinsic rate in children and young adults: an index of sinus node function isolated from autonomic control. Am Heart J. 1990;119:911-6.
23. Ewing DJ, Neilson J, Travis P. New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. Br Heart J. 1984;52:396-02.
24. Yeragani VK, Pohl R, Berger R, Balon R, Srinivasan K. Relationship between age and heart rate variability in supine and standing postures: a study of spectral analysis of heart rate. Pediatr Cardiol. 1994;15:14-20.
25. Guyton AC. Heart muscle; the heart as a pump. In: Guyton AC ed. Human physiology and mechanisms of disease. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992. p. 80-8.
26. Cordero DL, Cagin NA, Natelson BH. Neurocardilogy up date: role of the nervous system in coronary vasomotion. Cardiovascular Research. 1995:29:319-28.
27. Burg MM, Jain D, Soufer R, Kerns RD, Zaret BL. Role of behavioral and psychological factors in mental stress-induced silent left ventricular dysfunction in coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1993;22:440-8.
28. Mancia G, Mark AL. Arterial baroreflexes in humans. In: Shepherd JT, Abboud FM, eds. Handbook of physiology, the cardiovascular system 3, sect II. Bethseda: American Physiological Society; 1983. p.755-93.
29. Mark AL, Mancia G. Cardiopulmonary baroreflexes in humans. In: Shepherd JT, Abboud FM, eds. Handbook of physiology, the cardiovascular system 3, sect II. Bethseda: American Physiological Society; 1983. p. 795-815.
30. Baily RG, Prophet SA, Shenberger JS, Zelis R, Sinoway LI. Direct neurohumoral evidence for isolated sympathetic nervous system activation to skeletal muscle in response to cardiopulmonary baroreceptor unloading. Circ Res. 1990;66:1720-8.
31. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular tests : 10 years experience in diabetes. Diabetes Care. 1985;8:491-8.
32. Hainsworth R. Non-invasive investigations of cardiovascular reflexes in humans. Clin Sci. 1990;78:437-43.
33. Golstein B, Woolf PD, DeKing D, DeLong DJ, Cox C, Kempski MH. Heart rate power spectrum and plasma catecholamine levels after postural changes and cold pressor test. Pediatr Res. 1994;36:358-63.
34. Steptoe A, Vögele C. Methodology of mental stress testing in cardiovascular research. Circulation. 1991;8 (Suppl II):II14-II24.
35. Smith ML, Beightol LA, Fritsch, Yelle JM, Ellenbogen KA, Porter TR, et al. Valsalva's maneuver revisited: a quantitative method yielding insights into human autonomic control. Am J Physiol. 1996;271:H1240-9.
36. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. Ann Intern Med. 1980;92:308-11.
37. Stauss HM, Anderson EA, Haynes WG, Kregel KC. Frequency response characteristics of sympathetically mediated vasomotor waves in humans. Am J Physiol. 1998;274:H1277-83.
38. Rubinstein EH, Sessler DI. Skin-surface temperature gradients correlate with fingertip blood flow in humans. Anesthesiology. 1990;73:541-5.
39. Lindqvist A, Torffvit O, Rittnert R, Agardh CD, Pahlm O. Artery blood pressure oscillation after active standing up: an indicator of sympathetic function in diabetic patients. Clinical Physiol. 1997;17:159-69.
40. Smith JJ. Circulatory response to upright posture. Boca Raton: CRC Press; 1990. p. 1-46.
41. Mark AL, Victor RG, Nerhed C, Wallin BG. Microneurographic studies of the mecanisms of sympathetic nerve response to static exercise in humans. Circ Res. 1985;57:461-9.
42. Saul JP, Rea RF, Eckberg DL, Berger RD, Cohen RJ. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. Am J Physiol. 1990;258:H713-H21.
43. Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud FM, Birkett C, et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of sympathetic nerve activity in humans. Circulation. 1997;95:1441-8.
44. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. Overflow of cathecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate and functions. Physiological Reviews. 1990; 70,4:963-85.
45. Esler MD, Thompson JM, Kaye DM, Turner AG, Jennings GL, Cox HS,et al. Effects of aging on the responsiveness of the human cardiac sympathetic nerves to stressors. Circulation. 1995;91:351-58.
46. Esler MD, Jenning GL, Leonard P, Sacharias N, Burke F, Johns J, et al. Contribution of individual organs to total noradrenaline relaese in humans. Acta Physiol Scand. 1984;527(Suppl):11-16.
47. Elghozi JL. Variabilité à court terme de la pression artérielle. Actualités en cardiologie. 1994;89:9-17.
48. Van der Velden VH, Hulsmann AR. Autonomic innervation of human airways: structure, function, and physiopathology in asthma. Neuroimmunomodulation. 1999;6:145-59.
49. Barnes PJ. Muscarinic receptors in airways: recent developments. J Appl Physiol. 1990;68:1777-85.
50. Haddad EB, Mak JC, Belvisi MG, Nishikawa M, Rousell J, Barnes PJ. Muscarinic and beta-adrenergic receptor expression in peripheral lung from normal and asthmatic patients. Am J Physiol. 1996;270:L947-53.
51. Furness JB, Costa M. The enteric nervous system. Edinburgh: Churchill Livinston; 1987.
52. Surprenant A. Control of the gastrointestinal tract by enteric neurons. Ann Rev Physiol. 1994;56:117-40.
53. Tougas G. The autonomic nervous system in functional bowel disorders. Can J Gastroenterol. 1999;13:15A-17A.
54. Miolan JP, Niel JP. The mammalian sympathetic prevertebral ganglia: integrative properties and role in the nervous control of digestive tract motility. J Auton Nerv Syst. 1996;58:125-38.
55. De Ponti F, Giaroni C, Cosentino M, Lecchini S, Frigo G. Adrenergic mechanisms in the control of gastrointestinal motility: from basic science to clinical applications. Pharmacol Ther. 1996;69:59-78.
56. Iovino P, Azpiroz F, Domingo E, Malagelada JR. The sympathetic nervous system modulates perception and reflex responses to gut distention in humans. Gastroenterology. 1995;108:680-6.
57. Furness JB, Marshall JM. Correlation of the directly observed responses of mesenteric vessels of the rat to nerve stimulation and noradrenaline with the distribution of adrenergic nerves. J Physiol. 1974;239:75-88.
58. Hersey SJ, Sachs G. Gastric acid secretion. Physiol Rev. 1995;75:155-89.
59. Ye S, Zhong H, Duong VN, Campese VM. Losartan reduces central and peripheral sympathetic nerve activity in a rat model of neurogenic hypertension. Hypertension. 2002;39:1101-6.
60. Bello-Reuss E, Colindres RE, Pastoriza-Munoz E, Gottschalk CW, Mueller RA. Effects of acute unilateral renal denervation in the rat. J Clin Invest. 1975;56:208-17.
61. Kopp UC, Bradley T, Hjemdahl P. Renal venous overflow and urinary excretion of norepinephrine, epinephrine and dopamine during graded renal nerve stimulation. Am J Physiol. 1983;244:E52-60.
62. Di Bona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. Physiol Rev. 1997;77:75-197.
63. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. Am J Physiol. 2010;298:R245-53.
64. Yoshimoto M, Sakagami T, Nagura S, Miki K. Relationship between renal sympathetic nerve activity and renal blood flow during natural behavior in rats. Am J Physiol. 2004;286:R881-7.
65. Miki K, Hayashida Y, Shiraki K. Cardiac-renal-neural reflex plays a major role in natriuresis induced by left atrial distension. Am J Physiol. 1993;264:R369-75.

66. Torrens M, Morrison JFB. The physiology of the lower urinary tract. London: Springer-Verlag; 1987.
67. Brading AF. The physiology of the mammalian urinary outflow tract. Exp Physiol. 1999;84:215-21.
68. Bosch RJ, Aboseif SR, Benard F, Stief CG, Schmidt RA, Tanagho EA. Synchronized electrical stimulation of the sympathetic and parasympathetic innervation of the bladder: facilitation of the initiation of micturition in the dog. J Urol. 1990;144:1252-7.
69. Andersson K. alpha1-adrenoceptors and bladder function. Eur Urol. 1999;36:96-102.
70. Keast JR, Kawatani M, De Groat WC. Sympathetic modulation of cholinergic transmission in cat vesical ganglia is mediated by alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors. Am J Physiol. 1990;258:R44-50.
71. Kakizaki H, Fraser MO, De Groat WC. Reflex pathways controlling urethral striated and smooth muscle function in the male rat. Am J Physiol. 1997;272:R1647-56.
72. Chai TC, Steers WD. Neurophysiology of micturition and continence. Urol Clin North Am. 1996;23:221-36.
73. de Groat WC. Anatomy of the central neural pathways controlling the lower urinary tract. Eur Urol. 1998;34:2-5.
74. Constant I, Laude D, Elghozi JL, Murat I. Assessment of autonomic cardiovascular changes associated with recovery from anaesthesia in children: a study using spectral analysis of blood pressure and heart rate variability. Paediatr Anaesth. 2000;10:653-60.
75. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. Anesthesiology. 1992;76:725-33.
76. Komatsu T, Kimura T, Sanchala V, Shibutani K, Shimada Y. Effects of fentanyl-diazepam-pancuronium anesthesia on heart rate variability: a spectral analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1992;6:444-8.
77. Zickmann B, Hofmann HC, Pottkamper C, Knothe C, Boldt J, Hempelmann G. Changes in heart rate variability during induction of anesthesia with fentanyl and midazolam. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1996;10:609-13.
78. Latson TW, McCarroll SM, Mirhej MA, Hyndman VA, Whitten CW, Lipton JM. Effects of three anesthetic induction techniques on heart rate variability. J Clin Anesth. 1992;4:265-76.
79. Fattorini F, Romano R, Ciccaglioni A, Pascarella MA, Rocco A, Mariani V, et al. Effects of remifentanil on human heart electrical system. A transesophageal pacing electrophysiological study. Minerva Anestesiol. 2003;69:673-7, 677-9.
80. Tirel O, Chanavaz C, Bansard JY, Carre F, Ecoffey C, Senhadji L, et al. Effect of remifentanil with and without atropine on heart rate variability and RR interval in children. Anaesthesia. 2005;60:982-9.
81. Irnaten M, Aicher SA, Wang J, Venkatesan P, Evans C, Baxi S, et al. Mu-opioid receptors are located postsynaptically and endomorphin-1 inhibits voltage-gated calcium currents in premotor cardiac parasympathetic neurons in the rat nucleus ambiguus. Neuroscience. 2003;116:573-82.
82. Pomfrett CJ, Sneyd JR, Barrie JR, Healy TE. Respiratory sinus arrhythmia: comparison with EEG indices during isoflurane anaesthesia at 0.65 and 1.2 MAC. Br J Anaesth. 1994;72:397-402.
83. Blues CM, Pomfrett CJ. Respiratory sinus arrhythmia and clinical signs of anaesthesia in children. Br J Anaesth. 1998;81:333-7.
84. Pomfrett CJ. Heart rate variability, BIS and 'depth of anaesthesia'. Br J Anaesth. 1999;82:659-62.
85. Sabourdin N, Sosner P, Rigouzzo A, Laude D, Constant I. Non invasive investigation of cortical and subcortical effects of anesthetic agents in children. Anesthesiology. 2010;A1355.
86. Appelhans BM, Luecken LJ. Heart rate variability and pain: associations of two interrelated homeostatic processes. Biol Psychol. 2008;77:174-82.
87. Lindh V, Wiklund U, Sandman PO, Hakansson S. Assessment of acute pain in preterm infants by evaluation of facial expression and frequency domain analysis of heart rate variability. Early Hum Dev. 1997;48:131-42.
88. Stevens B, McGrath P, Gibbins S, Beyene J, Breau L, Camfield C, et al. Determining behavioural and physiological responses to pain in infants at risk for neurological impairment. Pain. 2007;127:94-102.
89. De Pascalis V, Perrone M. EEG asymmetry and heart rate during experience of hypnotic analgesia in high and low hypnotizables. Int J Psychophysiol. 1996;21:163-75.
90. Porges SW. Cardiac vagal tone: a physiological index of stress. Neurosci Biobehav Rev. 1995;19:225-33.
91. Ledowski T, Bein B, Hanss R, Paris A, Fudickar W, Scholz J, et al. Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia. Anesth Analg. 2005;101:1700-5.
92. Conte V, Guzzetti S, Porta A, Tobaldini E, Baratta P, Bello L, et al. Spectral analysis of heart rate variability during asleep-awake craniotomy for tumor resection. J Neurosurg Anesthesiol. 2009;21:242-7.
93. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. Auton Neurosci. 2009;147:91-6.
94. Luginbuhl M, Ypparila-Wolters H, Rufenacht M, Petersen-Felix S, Korhonen I. Heart rate variability does not discriminate between different levels of haemodynamic responsiveness during surgical anaesthesia. Br J Anaesth. 2007;98:728-36.
95. Harrison D, Boyce S, Loughnan P, Dargaville P, Storm H, Johnston L. Skin conductance as a measure of pain and stress in hospitalised infants. Early Hum Dev. 2006;82:603-8.
96. Storm H. Skin conductance and the stress response from heel stick in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000;83: F143-7.
97. Storm H. The development of a software program for analyzing skin conductance changes in preterm infants. Clin Neurophysiol. 2001;112:1562-8.
98. Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. Curr Opin Anaesthesiol. 2008;21:796-804.
99. Korhonen I, Yli-Hankala A. Photoplethysmography and nociception. Acta Anaesthesiol Scand. 2009;53:975-85.
100. Rantanen M, Yli-Hankala A, van Gils M, Ypparila-Wolters H, Takala P, Huiku M, et al. Novel multiparameter approach for measurement of nociception at skin incision during general anaesthesia. Br J Anaesth. 2006;96:367-76.
101. Huiku M, Uutela K, van Gils M, Korhonen I, Kymalainen M, Merilainen P, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. Br J Anaesth. 2007;98:447-55.
102. Struys MM, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blyaert NB, Mortier EP. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanil infusion. Br J Anaesth. 2007;99:359-67.
103. Ellermeier W, Westphal W. Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. Pain. 1995;61:435-9.
104. Chapman CR, Oka S, Bradshaw DH, Jacobson RC, Donaldson GW. Phasic pupil dilation response to noxious stimulation in normal volunteers: relationship to brain evoked potentials and pain report. Psychophysiology. 1999;36:44-52.
105. Yang LL, Niemann CU, Larson MD. Mechanism of pupillary reflex dilation in awake volunteers and in organ donors. Anesthesiology. 2003;99:1281-6.
106. Loewenfeld IE. Mechanisms of reflex dilatation of the pupil;historical review and experimental analysis. Doc Ophthalmol Proc Ser. 1958;12:185-448.
107. Bonvallet M, Zbrozyna A. Reticular control of the autonomic system, and particularly, the sympathetic and parasympathetic innervation of the pupil. Arch Ital Biol. 1963;101:174-207.
108. Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. Anesth Analg. 1993;76:1072-8.
109. Larson MD, Tayefeh F, Sessler DI, Daniel M, Noorani M. Sympathetic nervous system does not mediate reflex pupillary dilation during desflurane anesthesia. Anesthesiology. 1996;85:748-54.

110. Constant I, Nghe MC, Boudet L, Berniere J, Schrayer S, Seeman R, et al. Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. Br J Anaesth. 2006;96:614-9.
111. Larson MD, Berry PD, May J, Bjorksten A, Sessler DI. Latency of pupillary reflex dilation during general anesthesia. J Appl Physiol. 2004;97:725-30.
112. Fliegert F, Kurth B, Gohler K. The effects of tramadol on static and dynamic pupillometry in healthy subjects-the relationship between pharmacodynamics, pharmacokinetics and CYP2D6 metaboliser status. Eur J Clin Pharmacol. 2005;61:257-66.
113. Knaggs RD, Crighton IM, Cobby TF, Fletcher AJ, Hobbs GJ. The pupillary effects of intravenous morphine, codeine, and tramadol in volunteers. Anesth Analg. 2004;99:108-12.
114. Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN. Effect site concentrations of remifentanil and pupil response to noxious stimulation. Br J Anaesth. 2003;91:347-52.
115. Larson MD, Berry PD. Supraspinal pupillary effects of intravenous and epidural fentanyl during isoflurane anesthesia. Reg Anesth Pain Med. 2000;25:60-6.
116. Larson MD, Kurz A, Sessler DI, Dechert M, Bjorksten AR, Tayefeh F. Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. Anesthesiology. 1997;87:849-55.
117. Daniel M, Larson MD, Eger EI, 2nd, Noorani M, Weiskopf RB. Fentanyl, clonidine, and repeated increases in desflurane concentration, but not nitrous oxide or esmolol, block the transient mydriasis caused by rapid increases in desflurane concentration. Anesth Analg. 1995;81:372-8.
118. Coquin J, Tafer N, Mazerolles M, Pouquet O, Pfeiff R, Richebe P, et al. Pupillary dilatation monitoring to evaluate acute remifentanil tolerance in cardiac surgery. Ann Fr Anesth Réanim. 2009;28:930-5.
119. Larson MD. Mechanism of opioid-induced pupillary effects. Clin Neurophysiol. 2008;119:1358-64.
120. Gray AT, Krejci ST, Larson MD. Neuromuscular blocking drugs do not alter the pupillary light reflex of anesthetized humans. Arch Neurol. 1997;54:579-84.
121. Larson MD, Kurz A, Sessler DI, Dechert M, Tayefeh F, Bjorksten AR. Lidocaine does not depress reflex dilation of the pupil. Reg Anesth. 1997;22:461-5.
122. Larson MD. The effect of antiemetics on pupillary reflex dilation during epidural/general anesthesia. Anesth Analg. 2003;97:1652-6.
123. Larson MD, Talke PO. Effect of dexmedetomidine, an alpha2-adrenoceptor agonist, on human pupillary reflexes during general anaesthesia. Br J Clin Pharmacol. 2001;51:27-33.
124. Emery J, Ho D, MacKeen L, Heon E, Bissonnette B. Pupillary reflex dilation and skin temperature to assess sensory level during combined general and caudal anesthesia in children. Paediatr Anaesth. 2004;14:768-73.
125. Huybrechts I, Barvais L, Ducart A, Engelman E, Schmartz D, Koch M. Assessment of thoracic epidural analgesia during general anesthesia using pupillary reflex dilation: a preliminary study. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2006;20:664-7.
126. Bourgeois E, Sabourdin N, Louvet N, Murat I, Constant I. The MAC of sevoflurane allowing inhibition of pupillary response to nociception in children BJA. 2012;108:648-54.
127. Louvet N, Sabourdin N, Guye ML, Giral T, Constant I. Evolution of the pupillary dilatation reflex (videopupillometer, idmedtm), of the analgesia-nociception index (ani, métrodoloristm) and of heart rate variations during tetanic stimulations of increasing intensity, in children and adults. Anesthesiology. 2011;A829.
128. Mayer S. Studien zur physiologie des herzens und der blutgefässe:5. Abhandlung: Uber spontane blutdruckschwankungen. Sber Akad Wiss. 3. Abteilung. 1876;74:281-07.
129. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. Circ Res. 1986 ;59:178-93.
130. Persson PB, Stauss H, Chung O, Wittman U, Unger T. Spectrum analysis of sympathetic nerve activity and blood pressure in concious rats. Am J Physiol 1992;263:H1348-1355.
131. Pinna G, La Rovere MT, Di Cesare A, Mortara A. Time course accuracy of the non-invasive blood pressure measurement in the assessment of the neural control of the cardiovascular system. In: M. Di Renzo et al., eds. Blood pressure and heart rate variability. IOS Press; 1992.
132. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. Am J Physiol. 1985;248: H151-53.
133. Ponchon P, Elghozi JL. Contribution of the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems to short-term variability of blood pressure in two-kidney, one clip hypertensive rats. Eur J Pharmacol. 1996;297:61-70.
134. Saul JP, Berger RD, Albrecht P, Stein SP, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. Am J Physiol. 1991;261:H1231-45.
135. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology Heart Rate Variability Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Circulation. 1996;93:1043-65.
136. Toska K, Eriksen M. Respiration-synchronous fluctuations in stroke volume, heart rate and arterial pressure in humans. J Physiol. 1993;472:501-12.

Annexe. Analyse spectrale de la variabilité de FC et de PA [128-136]

Le monitorage continu de la PA et de la FC, pratiqué dans des conditions stables, révèle de légères fluctuations régulières. Ces fluctuations représentent la variabilité spontanée de la PA ou de la FC. Cette variabilité peut être quantifiée de plusieurs façons, l'analyse spectrale permet une décomposition du signal en termes d'oscillations constitutives, elle utilise la transformée de Fourier. La transformée de Fourier est un procédé mathématique qui permet d'obtenir à partir d'un signal périodique complexe, sa décomposition en une somme de fonctions sinusoïdes simples de période définie. Le résultat d'une transformation de Fourier est appelé un spectre. L'**analyse spectrale** permet donc d'évaluer au sein de la variabilité globale la contribution relative des différentes fluctuations. Appliqué à une série de mesures de PA ou de FC, ce procédé conduit à des spectres caractéristiques.

L'origine des fluctuations a été déterminée par des études de pharmacologie soustractive (*voir* Figure 5-9).

Ainsi, pour la PA, on distingue grossièrement 3 types de fluctuations :

1) les **fluctuations de très basses fréquences (VLF)**, c'est-à-dire inférieures à 0,05 Hz, dont l'origine probablement multifactorielle (thermorégulation, système rénine angiotensine, système sympathique) est encore discutée actuellement ;

2) les **fluctuations dites de basses ou moyennes fréquences (LF)**, c'est-à-dire situées autour de 0,1 Hz (période de 10 s), bien connues sous le terme d'ondes de Mayer. Ces oscillations sont augmentées dans les conditions d'activation **S** : l'orthostatisme, l'effort physique, le stress mental ou le froid ou encore l'hémorragie ou la vasodilatation pharmacologique (dérivés nitrés). L'évolution parallèle de ces oscillations, à celle de l'activité sympathique nerveuse périphérique a été démontrée et ces oscillations sont considérées comme un témoin de l'activité nerveuse **S**. Ces oscillations sont abolies par l'administration d'alphabloquant ;

3) les **fluctuations de hautes fréquences ou respiratoires (HF)**, qui sont d'origine mécanique, et qui reflètent des variations du volume d'éjection systolique secondaires aux variations du retour veineux, elles-mêmes liées aux changements de pression intrathoraciques lors de la respiration. L'amplitude de ces variations varie principalement avec le volume courant et la volémie, et à un moindre degré avec le tonus vasomoteur et la contractilité myocardique.

Pour la FC, on distingue essentiellement 2 types de fluctuations qui traduisent le contrôle nerveux autonome exercé sur le nœud sinusal :

1) les **fluctuations de moyennes ou basses fréquences (LF)**, situées comme pour la PA autour de 0,1 Hz, dont l'origine est mixte c'est-à-dire sympathique et parasympathique, et qui pourraient être en relation avec la réponse baroréflexe aux oscillations de PA de mêmes fréquences, c'est à dire les ondes de Mayer. Ces oscillations d'origine mixte (**S** et **PS**) sont corrélées à l'activité nerveuse sympathique périphérique dans les conditions d'activation **S**. Elles sont partiellement abolies par l'atropine et les bêtabloquants ;

2) les **fluctuations de hautes fréquences ou respiratoires (HF)**, situées comme pour la PA, au niveau de la fréquence respiratoire, qui traduisent un phénomène plus connu sous le nom d'arythmie respiratoire sinusale, c'est-à-dire les variations du **tonus vagal** exercé sur le nœud sinusal en réponse à la stimulation lors de l'inspiration des récepteurs intrapulmonaires sensibles à l'étirement (*stretch receptors*). L'amplitude de ces oscillations augmente lorsque le volume courant augmente et ce d'autant que la fréquence respiratoire est basse. Ces oscillations sont abolies par l'atropine ;

3) le **rapport LF/HF : balance sympathovagale**. En physiologie, les variations d'activité des systèmes **S** et **PS** sont opposées, l'activation **S** est associée à une inhibition **PS** (par exemple la position debout) et à l'inverse l'activation **PS** est associée à une inhibition **S** (par exemple la position couchée). Le concept de la balance sympathovagale permet de représenter l'influence relative du contrôle **S** et **PS** sur le nœud sinusal. Il s'agit du rapport des oscillations LF, qui bien que d'origine mixte **S** et **PS** augmentent en conditions d'activation **S**, sur les oscillations respiratoires purement d'origine **PS**. Cette approche a été validée par des tests cliniques et pharmacologiques.

PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR

6 —

Frédéric ADAM

L'Association internationale pour l'étude de la douleur (*International association for the study of pain*) définit la douleur comme « une sensation désagréable et une expérience émotionnelle en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes ». Cette définition tient compte des phénomènes purement biologiques et des facteurs qui appartiennent à la sphère psychologique et aux fonctions cognitives du sujet. Au sein des systèmes sensoriels, la douleur constitue un signal d'alarme qui protège l'organisme : elle déclenche des réponses réflexes et comportementales dont la finalité est d'en diminuer la cause et par conséquent d'en limiter les conséquences ; on parlera de nociception. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, sa disparition ou son abolition ne procure aucun avantage. Les cas d'insensibilité congénitale à la douleur sont dramatiques et requièrent un environnement protégé pour éviter à ces patients d'être continuellement atteints de brûlures, de blessures ou de fractures.

Si les stimuli douloureux perdurent, il apparaît une sensibilisation du système nerveux périphérique et centrale responsables d'une amplification des messages douloureux. Une douleur peut alors naître en l'absence de stimulus physique (« douleurs spontanées »), un stimulus habituellement indolore peut provoquer des sensations douloureuses (« allodynie ») et la douleur provoquée peut être amplifiée (« hyperalgésie »). Récemment, les progrès de la biologie moléculaire et de la biologie cellulaire ont permis de mieux comprendre ces mécanismes impliqués dans la détection, le codage et la modulation des informations nociceptives.

Mécanismes périphériques impliqués dans la nociception

Les nerfs périphériques assurent la transmission de trois types d'informations qui sont relatives à la somesthésie, la motricité somatique et le système végétatif. À l'inverse de ce que l'on observe pour les autres fonctions somesthésiques, on ne peut caractériser, sur le plan structural, de récepteurs spécialisés dans la détection des stimulus nociceptifs au sens où, par exemple, les corpuscules de Pacini captent et codent les variations de pression qui leur sont appliquées. Les messages nociceptifs sont générés au niveau des terminaisons libres amyéliniques, constituant des arborisations plexiformes dans les tissus cutanées, musculaires et articulaires. Les messages sont ensuite véhiculés par des fibres nerveuses périphériques qui, rassemblées au sein des nerfs, les envoient vers la moelle épinière où s'effectue le premier relais. Ces protoneurones à terminaisons libres sont appelés nocicepteurs lorsqu'ils encodent préférentiellement des stimuli douloureux.

Nocicepteurs

On distingue deux groupes de fibres qui encodent et transportent les informations nociceptives et thermiques. Il s'agit des fibres Aδ faiblement myélinisées (diamètre : 1-5 µm) et conduisant l'influx nerveux à une vitesse moyenne (4-30 mètres par seconde) et des fibres C, non myélinisées (diamètre : 0,3-1,5 µm) et conduisant l'influx nerveux à vitesse lente (0,4-2 m/s). L'activation des fibres Aδ serait responsable de la douleur rapide, bien localisée à type de piqûre, alors que les fibres C induiraient une douleur tardive, diffuse, à type de brûlure. Comparés aux informations provenant d'autres neurones du toucher, dont la vitesse de transmission peut atteindre 100 m/s, les influx nociceptifs cheminent donc de façon relativement lente.

Les fibres C constituent 60 à 90 % de l'ensemble des fibres afférentes cutanées et la quasi-totalité des fibres afférentes viscérales. Parmi les divers types de fibres afférentes qui ont été caractérisés, le groupe le plus important est sans conteste celui des nocicepteurs polymodaux C qui par définition répondent à des stimulations nociceptives de différentes natures (thermique, mécanique et chimique). Ils sont très sensibles au phénomène de sensibilisation [1]. Après répétition d'un stimulus nociceptif, le seuil d'activation du nocicepteur est abaissé et, pour un stimulus d'intensité donnée, sa fréquence de décharge augmentée. En fait, si un stimulus nociceptif est capable de déclencher une sensation de douleur, la lésion tissulaire qu'il aura provoquée sera responsable d'une série d'événements étroitement liés aux processus inflammatoires engendrés par la lésion, qui vont prolonger l'activation des nocicepteurs et induire une sensibilisation. On peut à cet égard évoquer l'existence d'un système d'alarme secondaire, en quelque sorte chargé d'informer les centres supérieurs de l'état d'endommagement d'un territoire corporel. Sa constante de temps est supérieure à celle du système d'alarme primaire activé par l'agression initiale.

Nocicepteurs « peptidergiques » et « non peptidergiques »

Nous avons vu qu'il existe deux types de fibres afférentes primaires qui transmettent les informations nociceptives. Cependant, les

fibres sensorielles amyéliniques ne constituent pas un groupe homogène [2]. Ainsi, en fonction de leur profil neurochimique, il est possible de classer les fibres C nociceptives en deux sous-populations. Les premières, dites « peptidergiques », synthétisent notamment la substance P (sP) et le *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) et sont sensibles au facteur de croissance *nerve growth factor* (NGF). Ce sont ces fibres qui sont à l'origine de l'inflammation neurogène. Les secondes, dites « non peptidergiques » n'expriment ni la sP, ni le CGRP et sont sensibles à un autre facteur de croissance, le *glial derived neurotrophic factor* (GDNF). En outre, elles se caractérisent par une forte densité de canaux sodiques et, par conséquent, par la faiblesse des courants induits et la durée particulièrement longue des potentiels d'action. Ces propriétés ont les conséquences fonctionnelles suivantes : seuil plus élevé et réponses moins fournies mais efficacité synaptique accrue. Enfin, ces deux sous-populations de fibres nociceptives se projettent différemment dans la corne dorsale de la moelle : dans les couches les plus superficielles I et IIo de Rexed pour ce qui est des fibres peptidergiques et exclusivement dans la couche IIi de Rexed pour les fibres non peptidergiques.

Récepteurs élémentaires

Bien que l'on sache depuis plusieurs décennies que les fibres nociceptives s'activent pour des stimulations spécifiques, ce n'est que récemment que les mécanismes de transduction des messages nociceptifs ont été élucidés. Parmi les récepteurs élémentaires qui tapissent la membrane des fibres afférentes, les mieux connus sont ceux qui répondent au chaud (récepteurs vanilloïdes), au froid (récepteurs mélastatines), à l'acidité (récepteurs ASIC pour *acid-sensing ionic channel*) et à la pression (récepteurs purinergiques) [3-5].

Récepteurs vanilloïdes

Anciennement appelé VR1, ce récepteur fait partie de la famille des canaux ioniques TRP pour *transient receptor potential* (TRPV1). Il s'active lorsque la température atteint ou dépasse 44 °C. Contrairement à ce que l'on avait d'abord cru, les protons ou la capsaïcine n'activent pas directement le récepteur TRPV1, mais abaissent considérablement son seuil de déclenchement : il est alors activé par la chaleur ambiante. Son seuil est également abaissé lorsque le récepteur est phosphorylé. Cette phosphorylation est déclenchée par l'intermédiaire d'une protéine-kinase A, elle-même activée par les prostaglandines et la sérotonine, ou par l'intermédiaire d'une protéine-kinase C, elle-même activée par la bradykinine et l'histamine. L'activité du récepteur TRPV1 est donc réglée avec finesse par son environnement biochimique, cette modulation se traduisant par exemple par la baisse du seuil de déclenchement du signal d'alarme en cas d'inflammation. Il existe une autre population de nocicepteurs qui, contrairement aux TRPV1, ne s'active qu'à des températures élevées (≥ 52 °C). Initialement appelés *vanilloid receptor like* (VRL1), ils ont une structure similaire à celle des TRPV1 mais ils ne sont pas activés par la capsaïcine. Ils sont nommés maintenant TRPV2. Ils sont eux aussi impliqués dans les phénomènes de sensibilisation, mais leur régulation est encore incomplètement élucidée.

Récepteurs au froid

Les récepteurs au froid ont été appelés récepteur TRPM8, parce qu'ils appartiennent eux aussi à la famille des canaux TRP, de la sous-famille de la mélastatine. Ils sont activés par des températures comprises entre 8 °C et 25 °C et par des substances donnant une sensation de froid comme le menthol. Seules 10 % des fibres nociceptives, soit une faible proportion, sont pourvues de récepteurs TRPM8. Chez la souris dépourvue du gène TRPM8, il persiste des réactions douloureuses aux températures inférieures à 10 °C, laissant supposer l'existence d'un autre récepteur pour le froid extrême.

Récepteurs ASIC

Les récepteurs ASIC s'activent dès que le pH atteint 6,9, une valeur qui n'est guère éloignée du pH physiologique. Le pH des tissus enflammés pouvant baisser jusqu'à 5,5, il en résulte que le moindre phénomène inflammatoire ou lésionnel s'accompagnera d'une activation de ces récepteurs. Cette propriété est intéressante car une baisse du pH extracellulaire se traduit normalement par une baisse de l'excitabilité neuronale. Les nocicepteurs représentent donc à cet égard une exception.

Récepteurs purinergiques

Il existe deux types de récepteurs purinergiques qui sont activés par l'adénosine triphosphate (ATP) : les récepteurs P2X, qui sont des récepteurs de type canaux ioniques, et les récepteurs P2Y, qui sont des récepteurs métabotropiques liés à une protéine G. Parmi les récepteurs ionotropiques de l'ATP, le plus intéressant est le récepteur $P2X_3$ qui n'est exprimé que par les neurones « non peptidergiques » qu'il active. Chez le volontaire sain, l'injection sous-cutanée d'ATP provoque une douleur de faible intensité. En revanche en cas d'inflammation, l'effet algogène de l'ATP est considérablement renforcé. Cet effet est lié d'une part à la libération accrue d'ATP par les cellules endothéliales lésées et d'autre part à l'augmentation de la synthèse de récepteurs $P2X_3$.

Médiateurs de l'inflammation

Outre leurs capacités à réagir à certaines variations mécaniques et thermiques, un caractère commun à la majorité des nocicepteurs est d'être également des chémorécepteurs [6, 7]. En réalité, si un stimulus nociceptif est bien évidemment capable de déclencher une sensation de douleur, la lésion tissulaire qu'il aura provoquée sera responsable d'une série d'événements étroitement liés aux processus inflammatoires engendrés par la lésion, qui vont prolonger l'activation des nocicepteurs, induire une sensibilisation et activer des nocicepteurs qui étaient jusqu'alors insensibles à l'application d'un stimulus nociceptif (« nocicepteurs silencieux »). Ces substances algogènes peuvent être formées localement ou être circulantes, leur action étant alors facilitée par la fréquente contiguïté des terminaisons libres des fibres Aδ et C avec les artérioles et les veinules.

Ces substances peuvent être classées en trois groupes en fonction de leur principale origine : les cellules lésées, les cellules de la lignée inflammatoire et les nocicepteurs eux-mêmes (Figure 6-1). La lésion tissulaire est à l'origine de la libération d'ATP et d'ion H^+ qui proviennent des cellules endommagées. Avec la bradykinine [8], ce sont les seules substances excitatrices à proprement parler, les autres étant avant tout « sensibilisatrices ». Les mastocytes libèrent l'histamine (prurigineuse puis douloureuse à concentration plus élevée) ainsi que la sérotonine, issue en outre des agrégats plaquettaires. Les prostaglandines et les leucotriènes

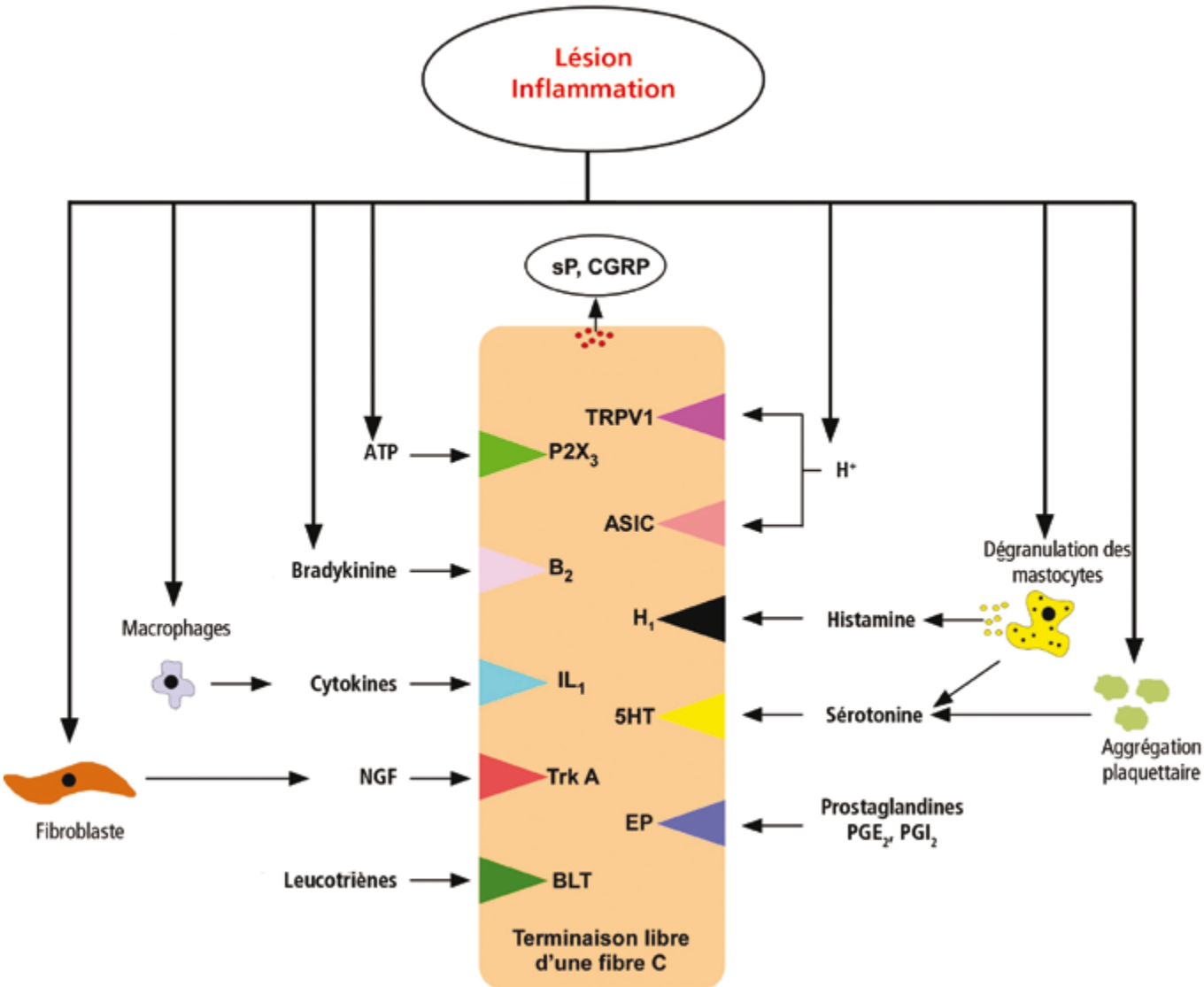


Figure 6-1 Récepteurs, nociception et inflammation.
Cette figure représente les facteurs susceptibles d'activer et/ou de sensibiliser les nocicepteurs à la suite d'une lésion tissulaire. Trois groupes de facteurs interviennent.
Les premiers sont directement liés à la lésion tissulaire et activent les nocicepteurs. Il s'agit des ions hydrogène (H^+) et de l'adénosine triphosphate (ATP) issus des lésions tissulaires. Les ions hydrogène agissent sur les récepteurs ASIC et sensibilisent les récepteurs vanilloïdes (TRPV1). La liaison de ces deux récepteurs ainsi que celle de l'ATP ($P2X_3$) avec leurs ligands respectifs se traduit par la dépolarisation de la terminaison libre.
Les deuxièmes sont liés aux processus inflammatoires. À côté de ses effets sur la perméabilité capillaire, la bradykinine est un puissant agent algogène. Les prostaglandines, les leucotriènes, les cytokines pro-inflammatoires et le facteur de croissance NGF sensibilisent les récepteurs à l'action d'autres substances. Ils sont responsables de l'hyperalgésie primaire. On peut y adjoindre la sérotonine, issue de l'agrégation des thrombocytes et de la dégranulation des mastocytes, et l'histamine issue des granules des mastocytes.
Les troisièmes sont représentés par la substance P (sP) et le peptide associé au gène de la calcitonine (CGRP). Il s'agit de substances libérées par les nocicepteurs eux-mêmes, capables directement ou indirectement d'activer ou de sensibiliser ces derniers.

sensibilisent également les nocicepteurs aux stimulus physiques et à l'action d'autres substances [9]. La synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique est déclenchée dans les cellules exposées à des agents pro-inflammatoires – cytokines, mitogènes, endotoxines – par l'induction de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2). Quant aux macrophages, ils libèrent des cytokines (TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8) et des neurotrophines (NGF).

L'amplification du message est assurée non seulement par les substances libérées au sein du foyer inflammatoire, mais également par le biais d'un recrutement supplémentaire de fibres adjacentes activées ou sensibilisées, notamment par le phénomène du réflexe d'axone. C'est ce qu'on appelle l'inflammation neurogène [10]. Ainsi, les fibres afférentes primaires, elles aussi, contribuent à cette « soupe inflammatoire » en libérant

des neuropeptides, par exemple la substance P ou le CGRP qui participent à la sensibilisation en « tache d'huile » des nocicepteurs. Cet ensemble d'interactions neurochimiques subtiles fournit le substratum au phénomène d'hyperalgésie dont le point de départ concerne à la fois le tissu lésé (hyperalgésie primaire) mais aussi les tissus sains qui l'entourent (hyperalgésie secondaire). Ces données permettent en outre d'entrevoir le « cercle vicieux » que peut constituer la « soupe inflammatoire » dans certains états algiques.

Transmission des influx nociceptifs

Canaux sodiques

Les canaux sodiques voltage dépendants (Na_v) jouent un rôle crucial dans le contrôle de l'excitabilité des neurones et la transmission du potentiel d'action. Ils peuvent être divisés en deux catégories : les canaux bloqués par la tétrodotoxine (TTXs) caractérisés par un seuil d'activation bas et une cinétique d'inactivation rapide, et les canaux insensibles à la tétrodotoxine (TTXr) dont le seuil d'activation est élevé et la cinétique d'inactivation lente. Les canaux TTXs sont présents sur la membrane des fibres afférentes primaires, qu'elles soient ou non myélinisées, et sont bloqués par les anesthésiques locaux. Les canaux TTXr sont présents essentiellement sur les fibres nociceptives amyéliniques C. La synthèse ainsi que les courants TTXr sont augmentés par plusieurs médiateurs de l'inflammation (NGF, prostaglandines, sérotonine...).

Canaux calciques voltage dépendants

Parmi les différents type de canaux calciques voltage dépendants mis en évidence par la biologie moléculaire, deux sont très impliqués dans la nociception : les types N et T. Les canaux calciques de type N sont présents sur les fibres afférentes primaires et au niveau des terminaisons nerveuses. Ils jouent un rôle primordial dans l'excitabilité et la libération des neuromédiateurs au niveau spinal. Ils sont bloqués par la ω-conotoxine dont un des analogues synthétiques utilisable chez l'homme est le ziconotide. Les canaux calciques de type T sont présents sur les fibres afférentes primaires et au niveau des fibres post-synaptiques où ils agissent conjointement avec le récepteur de la substance P pour activer le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ce récepteur a un rôle majeur dans la sensibilisation centrale, à ce titre, il représente une cible analgésique à fort potentiel thérapeutique.

Mécanismes spinaux impliqués dans la nociception

Projections spinales des fibres périphériques

La très grande majorité des fibres afférentes primaires atteint le système nerveux central par les racines rachidiennes postérieures. À la jonction radiculomédullaire, les fibres de gros calibre se séparent des fibres de petit calibre, de sorte qu'à leur entrée dans la corne postérieure de la moelle, les fibres amyéliniques occupent la partie latéroventrale de la racine postérieure. Pour soulager certaines douleurs, il est possible de sectionner sélectivement cette région (*dorsal root entry zone*).

Les fibres Aδ qui transmettent les informations tactiles et proprioceptives, envoient leurs axones en partie vers la corne dorsale de la moelle (couches III à V de Rexed) et via les cordons postérieurs vers les noyaux gracile et cunéiforme (anciens noyaux de Goll et Burdach), situés dans la partie caudale du bulbe où s'effectue le premier relais synaptique.

Les fibres Aδ et C avant d'entrer dans la substance grise se divisent en collatérales ascendantes et descendantes qui cheminent dans le tractus de Lissauer. Lorsqu'elles sont d'origine cutanée, ces fibres se projettent préférentiellement dans les couches superficielles (couches I et II) de la corne postérieure de la moelle. Les fibres Aδ se projettent en outre sur la couche V. Quant aux fibres d'origine musculaire, elles se terminent dans les couches I et V-VI et les fibres afférentes primaires d'origine viscérale dans les couches I, V, VII et X, parfois bilatéralement. On constate par conséquent une convergence anatomique importante des fibres afférentes nociceptives au niveau des couches I et V de la corne postérieure de la moelle [11].

Neurones de la corne dorsale de la moelle

Deux catégories principales de neurones répondent à des stimulus nociceptifs : les premiers sont spécifiquement activés par ces stimulus (neurones nociceptifs spécifiques), les seconds y répondent de façon préférentielle mais non exclusive (neurones à convergence ou *wide dynamic range* des Anglo-Saxons) [12].

Les neurones nociceptifs spécifiques sont essentiellement localisés dans la couche I de la moelle. Certains répondent exclusivement à un type de stimulus nociceptif, thermique ou mécanique par exemple. Leur champ récepteur est de petite taille. Ils codent dans une certaine mesure l'intensité de la stimulation. Ces neurones ne reçoivent comme afférences que des fibres Aδ et C dont les origines diverses peuvent expliquer le phénomène de convergence viscérosomatique.

Les neurones à convergence ont leur corps cellulaire principalement localisé dans la couche V de la moelle, mais il en existe aussi dans les couches plus superficielles. Leur champ récepteur cutané est plus large que celui des neurones nociceptifs spécifiques. Ils sont activés non seulement par les fibres Aδ et C, mais aussi par les fibres Aβ. Ils répondent à des stimulations tactiles légères non douloureuses mais leur activité est augmentée lorsque le stimulus s'amplifie et devient nociceptif.

Après intégration par les neurones de la corne postérieure de la moelle, les messages nociceptifs vont être orientés simultanément dans deux directions différentes : vers les motoneurones et vers les structures supraspinales. La première voie est à l'origine des réflexes extéroceptifs et correspond à une réaction de protection de l'organisme vis-à-vis d'un stimulus potentiellement dangereux pour son intégrité.

Neurotransmetteurs spinaux

Deux groupes principaux de substances sont responsables de la transmission des messages nociceptifs périphériques vers les neurones spinaux [13]. Les acides aminés excitateurs qui sont les neurotransmetteurs à proprement parler et les neuropeptides qui

modulent les effets des premiers (Figure 6-2). Leur libération est déterminée par la concentration en calcium dans les terminaisons présynaptiques des fibres afférentes primaires. Celle-ci est dépendante des courants calciques mais également de l'activité de récepteurs spécifiques présynaptiques qui vont favoriser ou inhiber la libération des neuromédiateurs. Parmi les « pronociceptifs », nous citerons l'ATP (et les récepteurs P2X), la sérotonine (et les récepteurs 5-HT_3) et les prostaglandines (et les récepteurs EP). Parmi les « antinociceptifs », nous citerons les opioïdes, le GABA (et les récepteurs $GABA_B$), la noradrénaline (et les récepteurs α_2) et la sérotonine (et les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B}).

Acides aminés excitateurs

Il s'agit essentiellement du glutamate et de l'aspartate. Leurs récepteurs sont répartis en deux grandes familles [14]. La première correspond aux récepteurs ionotropiques qui règle l'entrée des cations dans la cellule. On distingue, selon leurs ligands, les récepteurs amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxalone (AMPA), kaïnate et N-méthyl-D-aspartate (NMDA). La deuxième est représentée par les récepteurs métabotropiques couplés à une protéine G. Le récepteur NMDA a particulièrement retenu l'attention car il est bloqué au repos par un ion magnésium qui n'est évincé du canal que lorsque : 1) la membrane du neurone est suffisamment dépolarisée et 2) deux molécules de glutamate et deux molécules de glycine, son co-agoniste, le stimulent. Cela peut arriver par exemple à la suite de l'application d'un stimulus nociceptif particulièrement intense ou prolongé. On attribue au récepteur NMDA un rôle primordial dans l'hyperalgésie d'origine centrale et dans l'évolution de la douleur vers la chronicité [15, 16].

La deuxième famille regroupe les récepteurs métabotropiques. Ils sont couplés à une chaîne de réactions excitatrices intracellulaires : soit 1) activation d'une phospholipase C, activation d'une protéine-kinase C (PKC) puis phosphorylation du récepteur NMDA ou 2) production d'AMP cyclique, activation d'une protéine-kinase A puis phosphorylation du récepteur AMPA/kaïnate. Au total, ces récepteurs métabotropiques sont à l'origine

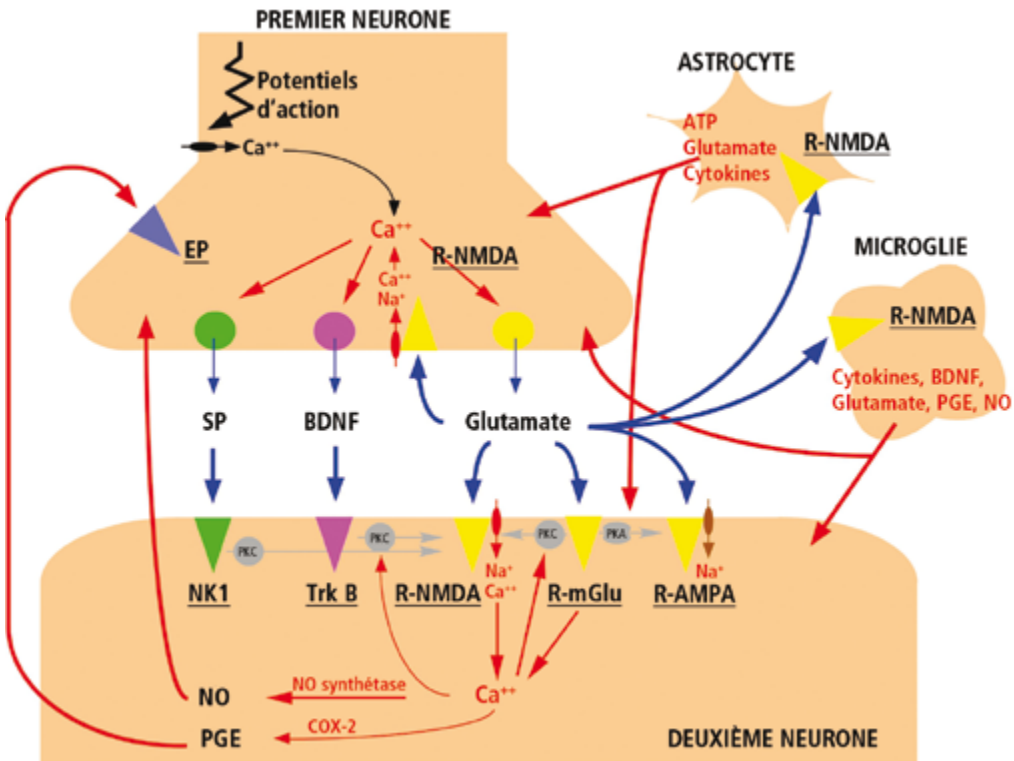


Figure 6-2 Libération des neuromédiateurs par les terminaisons centrales des fibres afférentes primaires.
La survenue de potentiels d'action au niveau des terminaisons des fibres nociceptives provoque l'ouverture de canaux calciques dépendants du voltage (partie supérieure gauche de la figure). L'augmentation de la concentration calcique dans le cytosol va déclencher la libération d'un certain nombre de médiateurs dont le glutamate. Ce dernier va interagir avec trois types de récepteurs postsynaptiques, de droite à gauche : (1) récepteur ionotropique AMPA/kaïnate (R-AMPA) ; (2) récepteur métabotropique (R-mGlu) qui sensibilise les récepteurs AMPA/kaïnate et NMDA ; (3) récepteur NMDA qui ouvre un canal anionique. En outre, le glutamate libéré dans la fente synaptique va se fixer sur des récepteurs présynaptiques pour favoriser sa propre libération et au niveau des cellules gliales. La microglie et les astrocytes libèrent en retour de l'ATP, du glutamate et des cytokines pro-inflammatoires qui activent les cellules gliales avoisinantes et potentialisent la libération de neurotransmetteurs par les fibres nociceptives (partie droite de la figure).

Les peptides, et notamment la substance P, sont également libérés pour agir sur leur récepteur respectif. Sous l'influence du NGF, le BDNF est surexprimé par les phénomènes inflammatoires périphériques. Il se lie au récepteur à forte affinité Trk B pour phosphoryler le récepteur NMDA.

Enfin, le calcium cytosolique de l'élément post-synaptique active la production d'oxyde nitrique et de COX-2. De concert avec les récepteurs NMDA présynaptiques, prostaglandines (PGE) et oxyde nitrique (NO) favorisent l'entrée de calcium dans l'élément présynaptique.

L'ensemble de ces événements constitue des boucles rétro-actives positives auto-entretenues entre les cellules nerveuses d'une part et les cellules gliales d'autre part, responsables d'une pérennisation de la douleur.

d'une augmentation de calcium cytosolique et d'une amplification des effets des récepteurs ionotropiques du glutamate [17].

Ces seconds messagers intracellulaires, qui ne sont nullement spécifiques de la nociception, entraînent un ensemble d'événements cellulaires, notamment la production d'oxyde nitrique (NO) et de COX-2, cette dernière, constitutive dans la moelle, synthétise des prostaglandines. Après diffusion vers l'élément présynaptique, NO et prostaglandines y favorisent l'entrée de calcium. Il s'agit là typiquement de rétrocontrôles positifs qui, de concert avec les récepteurs NMDA présynaptiques, forment un nouveau « cercle vicieux » par lequel le glutamate favorise sa propre libération, ce qui provoque des phénomènes de sensibilisation à long terme.

Neuropeptides

De nombreux peptides sont colocalisés dans les fibres afférentes primaires et sont libérés lors de stimulations nociceptives. Substance P, somatostatine, peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), cholécystokinine (CCK), neuropeptide FF, neurokinine A, peptide VIP, arginine-vasopressine, ocytocine, peptide libérant de la gastrine, galanine, angiotensine II, hormone corticotrope (ACTH), dynorphine et enképhalines sont autant de peptides qui, outre leurs effets propres, peuvent potentiellement moduler les effets des neuromédiateurs à la première synapse des voies nociceptives [6, 15].

Rôle de la glie

Les cellules gliales ont été considérées pendant longtemps comme des cellules de second ordre du système nerveux central. Or des données expérimentales récentes laissent supposer que ces cellules jouent un rôle primordial dans les mécanismes impliqués dans la sensibilisation centrale [18]. Rappelons que ces cellules non neuronales représentent plus de 70 % des cellules du système nerveux central. Parmi les différentes lignées, deux apparaissent jouer un rôle primordial dans la modulation des influx nociceptifs : la microglie et les astrocytes. En cas de douleur pathologique, ces cellules gliales sont activées par les neurotransmetteurs libérés au niveau de la fente synaptique par le premier neurone (acides aminés excitateurs, ATP, substance P) mais également par le second neurone (NO, prostaglandines). En retour, la glie libère de l'ATP, du glutamate et des cytokines pro-inflammatoires (TNFα, interleukines 1β et 6) qui activent les cellules gliales avoisinantes et potentialisent la libération de neurotransmetteurs par les fibres nociceptives. Là encore, l'ensemble de ces événements constitue des boucles rétro-actives positives auto-entretenues entre les cellules nerveuses d'une part et les cellules gliales d'autre part, responsables d'une pérennisation de la douleur.

Effets paradoxaux des opioïdes

Au cours des dernières années, l'idée, a priori paradoxale, que les opioïdes pouvaient induire des phénomènes d'hyperalgésie s'est progressivement développée. Il a été démontré que cet effet sensibilisateur des opiacés est, tout comme celui induit par une pathologie douloureuse, dépendant de l'activation des récepteurs NMDA. Ainsi, la stimulation des récepteurs opioïdes aurait deux effets opposés sur la douleur. L'effet le plus rapide à s'installer mettrait en jeu des systèmes inhibiteurs de la nociception (classique effet analgésique) et le second plus lent mais plus durable, résulterait de l'activation de systèmes facilitateurs de la nociception (effet hyperalgésique). Ceci suggère que l'effet analgésique demeurerait invariant lors de l'administration chronique de morphiniques, les récepteurs opioïdes restant fonctionnels, mais la sensibilisation des processus opposants masquerait de plus en plus cet effet. Ces processus seraient responsables de la tolérance [19].

Tous les morphiniques agonistes des récepteurs « mu » sont susceptibles d'induire une hyperalgésie. Celle-ci est provoquée par l'activation d'une protéine-kinase C de type gamma, qui augmente les courants NMDA en réduisant la dépendance au voltage du bloc magnésium du canal, le rendant ainsi plus sensible au glutamate [19]. En pratique clinique, il est possible de prévenir cette sensibilisation à la douleur en administrant conjointement un antagoniste des récepteurs NMDA comme la kétamine [20] ou en modulant la vitesse d'arrêt du morphinique [21].

Transfert des influx nociceptifs vers l'encéphale

La majeure partie des messages nociceptifs croise la ligne médiane au niveau de la commissure grise antérieure, puis emprunte les voies ascendantes ventrolatérales (Figure 6-3).

Schématiquement, les neurones nociceptifs se projettent principalement vers la formation réticulée, le mésencéphale et le thalamus, mais aussi vers le noyau du faisceau solitaire et le bulbe ventrolatéral. Bien que ne participant pas directement à la perception douloureuse, ces derniers interviennent dans les réactions neurovégétatives qui l'accompagnent (augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle). On constate ainsi que l'organisation de ces projections concerne de nombreuses structures étagées à tous les niveaux hiérarchiques du système nerveux central, de telle sorte que c'est le cerveau dans son ensemble, depuis le bulbe jusqu'au cortex cérébral, qui est informé de la survenue d'un événement nociceptif [22]. Plusieurs faisceaux ont été décrits dont certains uniquement chez l'animal, c'est pourquoi nous nous limiterons à la description des trois types de faisceaux principaux.

Faisceau spinothalamique

Il rassemble des neurones qui cheminent dans le quadrant ventrolatéral de la moelle, du côté controlatéral à leur site d'origine. Les neurones issus de la couche I se projettent sur le thalamus latéral (noyau ventropostérolatéral et les noyaux du groupe postérieur). Les neurones issus des couches V se terminent dans les régions médianes du thalamus (noyau centrolatéral). Il existe cependant un certain recouvrement entre ces deux populations puisque certains neurones projettent à la fois sur les parties latérale et médiane du thalamus.

Faisceau spinoréticulaire

Les mêmes régions de la substance grise médullaire donnent naissance à des neurones spinoréticulaires dont les axones cheminent également dans le quadrant ventrolatéral. Les régions cibles du faisceau spinoréticulaire sont le noyau réticulaire gigantocellulaire

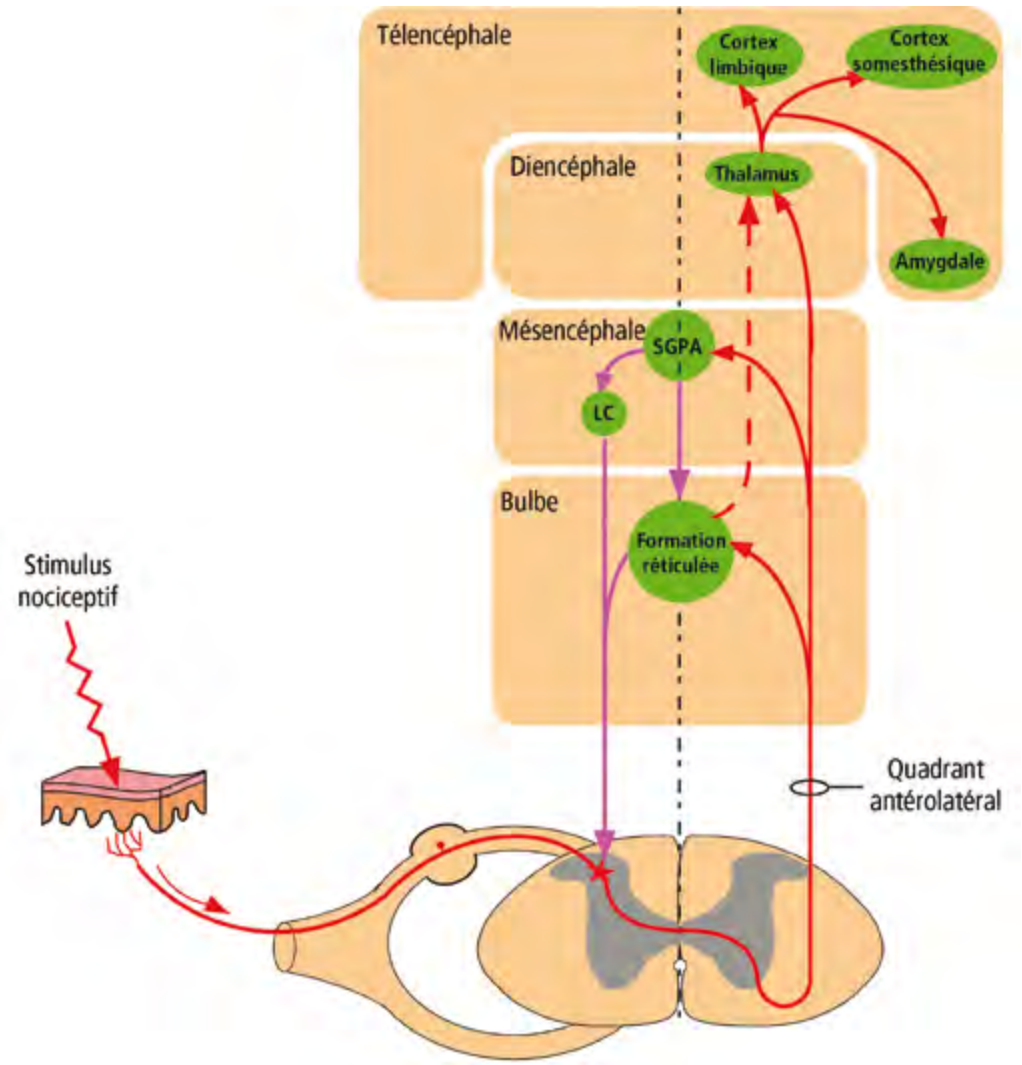


Figure 6-3 Représentation schématique des voies somesthésiques ascendantes et des contrôles inhibiteurs descendants issus du tronc cérébral.
Les informations nociceptives sont transmises aux centres supérieurs par les voies spinoréticulaire et spinothalamique, en empruntant le quadrant antérolatéral. En volume, c'est la formation réticulée bulbaire et la substance grise péri-aqueducale (SGPA) qui reçoivent le plus de projections. Les informations qu'elles transmettent, notamment vers le thalamus médian, ont perdu tout caractère somatotopique. En revanche, les informations concernant la localisation du foyer douloureux sont conservées dans le thalamus latéral, puis le cortex somesthésique situé dans le lobe pariétal. Ces structures jouent par conséquent un rôle essentiel dans le caractère sensoriel discriminatif de cette sensation. Les informations se distribuent également vers l'amygdale et le système limbique où elles ont un rôle essentiel dans la genèse du caractère émotionnel de la douleur.

À partir de la substance grise péri-aqueducale et de la formation réticulée bulbaire, les influx douloureux peuvent également déclencher des contrôles inhibiteurs descendants.

Les informations cheminent dans les faisceaux postérolatéraux pour inhiber par des mécanismes sérotoninergiques et opioïdergiques les neurones de la corne postérieure impliqués dans la transmission des messages nociceptifs vers les centres supérieurs.

et une région très caudale du tronc cérébral, dénommée sous-noyau réticulaire dorsal (SRD). La mise en évidence de fibres ascendantes se projetant à la fois aux niveaux réticulaire et thalamique est une preuve anatomique supplémentaire de la complémentarité de ces deux systèmes.

Faisceaux spinomésencéphaliques

Les faisceaux spinomésencéphaliques se projettent essentiellement sur deux structures du tronc cérébral : la substance grise péri-aqueducale (SGPA) et l'aire parabrachiale, située sous le cervelet. L'aire parabrachiale reçoit des informations en provenance de la couche I de la moelle par des fibres qui cheminent dans le funicule postérolatéral.

Traitement des influx nociceptifs dans l'encéphale

Nous venons de souligner la multiplicité des voies ascendantes susceptibles de faire parvenir les messages nociceptifs au cerveau. L'étage le plus étudié y est le thalamus, où se trouvent les relais majeurs de toutes les informations sensorielles vers le cortex cérébral. Les relais bulbaires et pontomésencéphaliques sont

cependant des structures largement impliquées, elles aussi, dans les processus de traitement de l'information nociceptive [22, 23].

Relais thalamiques

La complexité de l'organisation thalamique résulte de la multiplicité des voies susceptibles d'y acheminer des messages nociceptifs. Elles sont schématiquement de deux types dont les propriétés fonctionnelles sont différentes.

- **Les voies qui se terminent dans le thalamus latéral** où une certaine somatotopie est conservée. On admet classiquement que la composante sensorielle discriminative de la douleur s'exprime grâce aux neurones des noyaux ventropostérolatéral et ventropostéromédian. Ces noyaux thalamiques se projettent en abondance sur les cortex somesthésiques primaire et secondaire.
- **Les voies qui se terminent dans le thalamus médian**. Les propriétés des neurones enregistrés dans ces noyaux sont comparables à celles des neurones enregistrés dans les noyaux ventromédian et parafasciculaire qui, eux, ne reçoivent pas de fibres afférentes directes depuis la moelle, mais indirectes via la formation réticulée (voies spinoréticulothalamiques). Il s'agit de neurones dont le champ récepteur périphérique est diffus (non somatotopique). Ils jouent un rôle non pas dans la composante sensorielle discriminative de la douleur mais dans l'élaboration de réactions motrices et émotionnelles liées à la douleur.

Relais réticulaires

La formation réticulée bulbaire correspond à une zone de contrôle et d'interactions de multiples systèmes, principalement la vigilance, le végétatif, la motricité et la nociception. La plupart des neurones de cette structure sont activés par différentes modalités sensorielles. Cependant, il existe un noyau, le SRD, qui joue un rôle spécifique dans la douleur. Ses neurones sont activés de façon quasi exclusive par tout stimulus nociceptif, somatique ou viscérale. Ces neurones encodent fidèlement l'intensité des stimulations nociceptives. Le SRD se projette massivement vers le thalamus médian et constitue un relais essentiel des voies spinoréticulothalamiques. Les neurones de ce noyau émettent également des axones descendants vers tous les segments de la moelle et jouent un rôle important dans des mécanismes spinobulbospinaux de régulation.

Relais bulbaires, pontiques et mésencéphaliques

La formation réticulée et la substance grise péri-aqueducale contiennent des neurones répondant aux stimulations nociceptives. Cependant, la région pontomésencéphalique la plus intéressante est l'aire parabrachiale, puisqu'elle reçoit directement les informations issues des couches I de la corne postérieure de la moelle. De plus, elle envoie une très forte projection sur le système limbique en particulier sur le noyau central de l'amygdale et sur l'hypothalamus. Il semble donc raisonnable d'attribuer à cette région un rôle important dans les processus végétatifs, émotionnels et endocriniens liés à la douleur [24].

Relais corticaux

Aujourd'hui, grâce aux nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle, l'implication du cortex cérébral dans la perception de la douleur ne fait plus de doute [25]. On a pu montrer que les cortex somesthésiques primaire et secondaire (SI et SII) sont activés par des stimulations nociceptives, mais cette activation est moindre que celle enregistrée dans les cortex cingulaire et insulaire. Rappelons que ces derniers appartiennent au système limbique dont le rôle est primordial dans la genèse des émotions. Enfin le cortex préfrontal semble être essentiel dans les aspects cognitifs de la douleur (*voir* infra).

Systèmes de modulation de la nociception

Nous avons vu que la transduction des stimulus nociceptifs était un mécanisme hautement spécialisé. Cependant, établir une corrélation entre l'activation des nocicepteurs et la perception de la sensation douloureuse n'est pas toujours évidente. D'innombrables facteurs cognitifs et émotionnels contribuent aux disparités entre l'étendue apparente d'une lésion et l'intensité de la douleur ressentie. Avant d'arriver au cerveau, les messages nociceptifs vont être modulés par des contrôles inhibiteurs d'origine spinale et supraspinale [26].

Contrôles segmentaires spinaux

Ce sont les plus étudiés depuis les travaux initiateurs de Melzack et Wall. Nous avons souligné la multiplicité des influences excitatrices qui s'exercent sur les neurones à convergence. Cependant, l'activation des afférences cutanées de grand diamètre, responsables des sensations tactiles, peut déprimer les réponses de neurones spinaux aux stimulus nociceptifs. Il est généralement admis que ces phénomènes sont déclenchés par l'activation des fibres Aβ, mais c'est bien de l'activation de fibres Aδ que résultent les inhibitions les plus puissantes. Ces effets, d'origine essentiellement métamérique, dérivent directement des propriétés des champs récepteurs des neurones de la corne postérieure dont une partie est bien excitatrice, mais une autre inhibitrice. Appliquées sur cette dernière, des stimulations naturelles non nociceptives mais répétitives sont capables d'inhiber les réponses déclenchées par stimulation de la partie excitatrice du champ récepteur. L'existence de ces mécanismes permet d'expliquer les effets analgésiques obtenus chez l'homme lors de stimulation électrique à haute fréquence et faible intensité des nerfs périphériques (*transcutaneous electrical nerve stimulation,* TENS). Ces phénomènes d'inhibition segmentaire sont assurés par des interneurones locaux, mais leurs mécanismes biochimiques sont encore mal connus.

Contrôles d'origine supraspinale

Ces contrôles sont principalement exercés depuis le tronc cérébral à partir de deux structures : la substance grise péri-aqueducale (SGPA) et une région de la formation réticulée, la medulla

rostroventrale (RVM). La stimulation localisée de ces structures entraîne une profonde analgésie. Celle-ci résulte de l'activation de voies inhibitrices descendantes qui bloque la transmission spinale des messages nociceptifs, en libérant dans les couches superficielles de la corne dorsale de la moelle différents neurotransmetteurs comme la sérotonine et les opioïdes (*voir* Figure 6-3). Il existe également des systèmes inhibiteurs descendants noradrénergiques, issus du locus coeruleus, qui inhibent les transmissions nociceptives médullaires via l'activation des récepteurs α_2-adrénergiques. L'action analgésique de la clonidine résulterait de la stimulation de ces récepteurs.

Contrôles inhibiteurs diffus

Nous avons vu que la transmission des messages nociceptifs est modulée par de puissants contrôles dès les premiers relais médullaires, à la fois par des mécanismes segmentaires et par des systèmes qui mettent en jeu des structures supraspinales. Si les mécanismes segmentaires peuvent être déclenchés par stimulation du métamère correspondant, certains contrôles inhibiteurs descendants sont également déclenchés par la stimulation d'autres parties du corps. En effet, les neurones à convergence de la corne postérieure sont fortement inhibés lorsque l'on applique une stimulation exclusivement nociceptive sur une quelconque partie du corps, différente de leur champ périphérique excitateur [27, 28]. Ce phénomène a été désigné par le terme de contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulation nociceptive (CIDN). Les structures supraspinales impliquées dans ce phénomène sont localisées dans la formation réticulée bulbaire, incluant notamment le SRD. Bien que la pharmacologie des CIDN soit encore assez mal connue, les systèmes sérotoninergiques et opioïdergiques sont très vraisemblablement impliqués.

Aspects cognitivo-émotionnels de la douleur

La douleur n'est pas déterminée uniquement par l'intensité du stimulus nociceptif. Un même stimulus peut être perçu douloureux à un moment, et non douloureux à un autre. De plus, pour un stimulus nociceptif comparable, il existe une grande variabilité interindividuelle. Ces dernières années, les progrès réalisés dans les techniques de neuro-imagerie fonctionnelle cérébrale nous ont permis de mieux comprendre comment le cortex cérébral module les informations nociceptives.

Ainsi, il a été observé que des stimulations non douloureuses activent essentiellement les cortex somesthésiques primaires et secondaires (SI et SII), alors que des stimulations nociceptives activent en outre le thalamus, l'insula et le cortex cingulaire antérieur (CCA). Les nombreuses connexions entre le CCA et l'ensemble du système émotionnel cérébral suggèrent un rôle primordial dans la modulation émotionnelle de la douleur. Ainsi, les techniques cliniques visant à réduire la charge émotionnelle liée à une douleur (hypnose, attention, anticipation...) entraînent une diminution de la douleur perçue et une réduction de l'activité enregistrée au niveau du CCA. Parmi les structures cérébrales qui contrôlent l'activité du CCA, le cortex préfrontal (CPF) semble jouer un rôle majeur. Le CPF exerce son activité antinociceptive via son action inhibitrice sur le CCA et excitatrice sur la SGPA, renforçant ainsi les contrôles inhibiteurs descendants de la douleur [25, 29]. Le CPF est également connu pour être impliqué dans diverses fonctions cognitives, telles que la prise de décision ou les comportements dirigés. Récemment, il a été observé qu'une augmentation de l'activité au niveau de l'amygdale provoquée par la douleur s'accompagnait d'une diminution de l'activité du CPF, perturbant ainsi la capacité de prise de décision [30]. Or, on sait depuis longtemps que l'amygdale est impliquée lors d'émotions désagréables telles que la peur ou l'anxiété. Ces résultats mettent en évidence le rôle privilégié de certaines régions cérébrales dans les aspects cognitivo-émotionnels de la douleur. Ces zones qui reçoivent directement les informations nociceptives communiquent entre elles grâce à un réseau complexe. Cette convergence des informations est responsable de la modulation de la composante sensorielle de la nociception sur l'affect subjectif de la douleur et réciproquement, ces perturbations émotionnelles et cognitives influent sur la douleur elle-même.

Conclusion

Aujourd'hui, la physiologie de la nociception ne peut se limiter à la description d'un système câblé spécifique. Au-delà d'une simple succession de neurones, elle fait partie d'un système complexe de traitement d'informations. Lors d'un traumatisme tissulaire, les nocicepteurs sont activés et sensibilisés non seulement par les substances libérées au sein du foyer inflammatoire, mais également par le biais d'un recrutement supplémentaire de fibres adjacentes. Cet ensemble d'interactions neurochimiques subtiles fournit le substratum au phénomène d'hyperalgésie. Les « cercles vicieux » ne sont pas cantonnés à la périphérie. Les rétrocontrôles positifs exercés en particulier par les récepteurs NMDA sur les terminaisons centrales présynaptiques et les cellules gliales en sont un exemple. Ces considérations invitent ainsi à relativiser l'origine « périphérique » ou « centrale » des phénomènes de sensibilisation. La perception douloureuse résulte d'un déséquilibre entre excitation et inhibition : soit par excès de stimulation, soit par défaut des contrôles inhibiteurs. Les techniques modernes d'imagerie cérébrale fonctionnelle nous permettent d'illustrer le rôle primordial des contrôles cérébraux. Ainsi, la prise en charge thérapeutique d'un patient ne passe plus exclusivement par la suppression des messages nociceptifs, mais aussi par le renforcement de ces contrôles inhibiteurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kumazawa T. Primitivism and plasticity of pain-implication of polymodal receptors. Neurosci Res. 1998;32:9-31.
2. Basbaum AI. Distinct neurochemical features of acute and persistent pain. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96:7739-43.
3. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors - Noxious stimulus detector. Neuron. 2007;55:353-64.
4. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell. 2009;139:267-84.
5. Le Bars D, Adam F. Nocicepteurs et médiateurs dans la douleur aiguë inflammatoire. Ann Fr Anesth Réanim. 2002;21:315-35.
6. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? Nat Neurosci. 2002;5 (Suppl):1062-7.
7. Hucho T, Levine JD. Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology. Neuron. 2007;55:365-76.

8. Calixto JB, Cabrini DA, Ferreira J, Campos MM. Kinins in pain and inflammation. Pain. 2000;87:1-5.
9. Bley KR, Hunter JC, Eglen RM, Smith JA. The role of IP prostanoid receptors in inflammatory pain. Trends Pharmacol Sci. 1998;19:141-7.
10. LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai EF. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. J Neurophysiol. 1991;66:190-211.
11. Guirimand F, Le Bars D. Physiologie de la nociception. Ann Fr Anesth Réanim. 1996;15:1048-79.
12. Besson JM, Chaouch A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. Physiol Rev. 1987;67:67-186.
13. Fürst S. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. Brain Res Bull. 1999;48:129-41.
14. Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. Pharmacol Rev. 1999;51:7-61.
15. Baranauskas G, Nistri A. Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms. Prog Neurobiol. 1998;54:349-65.
16. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain. 2011;152:S2-S15.
17. Conn PJ, Pin JP. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1997;37:205-37.
18. Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. Nat Rev Neurosci. 2009;10:23-36.
19. Simonnet G, Laboureyras E. Les opioïdes : de l'analgésie à l'hyperalgésie. Des dogmes à réexaminer ? Douleur Analg. 2009;22:216-28.
20. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose kétamine. Anesthesiology. 2005;103:147-55.
21. Drdla R, Gassner M, Gingl E, Sandkuhler J. Induction of synaptic long-term potentiation after opioid withdrawal. Science. 2009;325:207-10.
22. Craig AD. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. Annu Rev Neurosci. 2003;26:1-30.
23. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. J Clin Neurophysiol. 1997;14:2-31.
24. Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. The cortical representation of pain. Pain. 1999;79:105-11.
25. Duquette M, Roy M, Lepore F, Peretz I, Rainville P. Mécanismes cérébraux impliqués dans l'interaction entre la douleur et les émotions. Rev Neurol. 2007;163:169-79.
26. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. J Clin Invest. 2010;120:3779-87.
27. Le Bars D, Chitour D. Do convergent neurons in the spinal cord discriminate nociceptive from non-nociceptive information. Pain. 1983;17:1-19.
28. Willer JC, Bouhassira D, Le Bars D. Bases neurophysiologiques du phénomène de contre-irritation : les contrôles inhibiteurs diffus. Neurophysiol Cli. 1999;29:379-400.
29. Tracey I, Mantyh P. The cerebral signature for pain perception and its modulation. Neuron. 2007;55:377-91.
30. Ji G, Sun H, Fu Y, Li Z, Pais-Vieira M, Galhardo V, et al. Cognitive impairment in pain through amygdala-driven prefrontal cortical deactivation. J Neurosci. 2010;30:5451-64.

7 — PRINCIPES DE PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE

Stéphanie ROULLET, Laurent STECKEN et François SZTARK

La pharmacocinétique correspond classiquement à l'étude du devenir des médicaments dans l'organisme tandis que la pharmacodynamique décrit les modifications que le médicament induit sur l'organisme. Ces deux concepts sont en fait intimement liés en pratique clinique et les études pharmacologiques, en particulier en anesthésie avec le développement des techniques d'administration à objectif de concentration, ont évolué en combinant les deux, aboutissant à la description de la relation cinétique/dynamique (PK/PD des Anglo-Saxons) des différents agents [1].

Bases pharmacocinétiques

La pharmacocinétique permet de décrire la relation entre la dose de médicament administrée et la concentration plasmatique du médicament. Absorption, distribution, métabolisme et élimination régissent cette relation [2].

Absorption des médicaments

L'absorption correspond au passage dans la circulation sanguine d'un médicament administré en dehors du système vasculaire (voie orale, transcutanée, péridurale...). La vitesse d'absorption d'un médicament est décrite par l'équation d'ordre 1 :

Vitesse d'absorption =
constante d'absorption (ka) · quantité de médicament (D)

La constante d'absorption reflète la perméabilité du tissu concerné. Si le médicament n'est pas totalement absorbé, ce qui est souvent le cas, l'équation devient :

Vitesse d'absorption = fraction absorbée (F) · ka · D

La fraction absorbée ou biodisponible correspond à la fraction de la dose administrée qui atteint la circulation systémique. Elle dépend des caractéristiques physicochimiques de la substance, en particulier son degré de liposolubilité et son pKa [1].

L'agent, une fois dans l'espace vasculaire, soit après absorption, soit directement par injection intravasculaire, peut être distribué vers les différents tissus, métabolisé et éliminé. La cinétique des concentrations sanguines d'une substance, administrée en dehors de l'espace vasculaire, suit une courbe en trois phases (Figure 7-1) :

1) une phase initiale pendant laquelle la concentration de l'agent augmente ; l'absorption est alors plus importante que l'élimination ;
2) un pic où les processus s'équilibrent ;
3) une phase de décroissance où l'absorption diminue et l'élimination est plus importante.

On définit ainsi une concentration maximale (Cmax) de l'agent, se produisant au pic à un moment donné (Tmax). Cmax et Tmax dépendent à la fois des caractéristiques de l'agent mais aussi du site d'injection ; l'importance de la vascularisation du tissu influence l'absorption de l'agent.

Distribution des médicaments

L'agent, une fois dilué dans le sang, quitte la circulation et diffuse de façon plus ou moins importante dans les différents tissus. C'est le phénomène de distribution. Dans un modèle pharmacocinétique compartimental classique, le volume sanguin est assimilé au compartiment central, alors que les tissus sont les compartiments périphériques. L'importance de la distribution dépend des caractéristiques physicochimiques de l'agent et des tissus considérés. Seule la fraction libre du médicament, non fixée aux protéines plasmatiques, peut quitter le compartiment central.

Volume de distribution

À l'équilibre, on suppose que l'agent administré est dilué uniformément dans le volume sanguin. Ainsi, connaissant la dose de produit administrée (D) et sa concentration plasmatique (C), on peut en déduire le volume sanguin (V) par l'équation suivante :

V = D / C

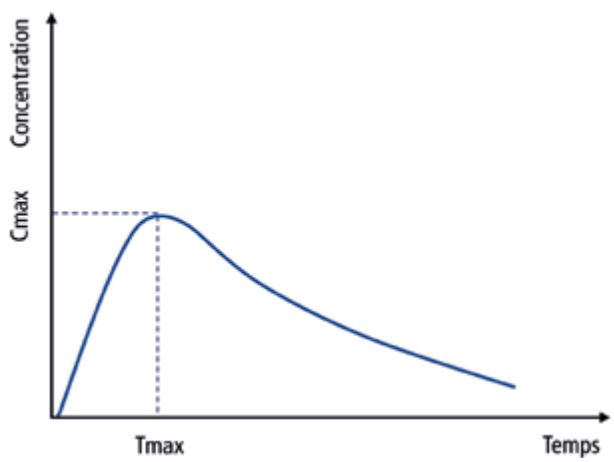


Figure 7-1 Évolution des concentrations plasmatiques d'un agent administré en dehors de l'espace vasculaire.

Quand on le mesure ainsi, V est en général très supérieur au volume sanguin et correspond à un volume théorique appelé volume de distribution (Vd) dans lequel se diluerait le médicament si le corps était composé d'un liquide homogène (sang ou plasma), sans phénomène de distribution ou d'élimination. En réalité, une fois le compartiment sanguin atteint, la concentration de l'agent va diminuer en fonction de l'importance de la distribution et le volume calculé (Vd = D / C) correspond à un volume apparent qui permet de rendre compte de l'ampleur de la distribution du médicament dans l'organisme [2].

La détermination de ce volume permet en théorie de calculer la dose de charge nécessaire pour atteindre une concentration sanguine cible (Cc) :

$$D = Vd \cdot Cc$$

Après une dose de charge, si on veut ajuster la posologie d'un médicament administré de manière continue, on utilisera plutôt les valeurs à l'état stable (Vdss : *steady state distribution volume*). Ce dernier correspond au volume obtenu lorsque la concentration est constante. On considère classiquement que cette concentration à l'état stable (Css) est atteinte lorsque le médicament a été perfusé pendant un temps correspondant à 5 fois la demi-vie.

La distribution de l'agent ne se fait pas de façon comparable dans tous les organes ou tous les tissus qui ne concentrent pas un médicament de la même manière, ni à la même vitesse. Dans un modèle compartimental, on regroupe sous la forme d'un compartiment des organes se comportant de manière identique [3]. Les caractéristiques de ces compartiments varient en fonction de leur volume propre, de leur perfusion sanguine et de la solubilité du médicament dans les tissus.

Seule la fraction libre du médicament, c'est-à-dire celle qui n'est pas fixée aux protéines plasmatiques ou aux éléments figurés du sang (essentiellement les globules rouges) et seules les molécules non ionisées de la fraction libre pourront diffuser hors du compartiment sanguin. Le pKa de la molécule et le pH sanguin influencent le volume apparent de distribution.

Les variations des proportions de liquide extravasculaire ou de tissu graisseux expliquent les modifications de volume de distribution avec l'âge.

Liaison aux protéines plasmatiques

Les médicaments acides (barbituriques, propofol) se fixent préférentiellement sur l'albumine tandis que les substances basiques (opiacés, anesthésiques locaux) se fixent sur les lipo- et glycoprotéines. L'albumine se trouve en quantité importante dans l'organisme et chaque molécule d'albumine possède plusieurs sites de liaison ; la fixation protéique à l'albumine n'est en général pas un phénomène saturable. Ceci est différent pour les glycoprotéines dont la liaison aux médicaments est un phénomène saturable, avec la possibilité d'une augmentation brutale de la fraction libre du médicament lorsque sa concentration augmente. La liaison d'un agent aux protéines est un processus réversible qui dépend des concentrations respectives de la substance libre [S] et des protéines non occupées :

$$[P] + [S] \leftrightarrow [PS]$$

Ce processus est fonction de l'affinité de la protéine pour l'agent que l'on peut caractériser par la constante d'affinité Ka (ou son inverse, la constante de dissociation, Kd) :

$$Ka = [PS] / [P] \cdot [S]$$

La fixation protéique est souvent exprimée en pourcentage de médicament lié aux protéines. Pour les médicaments à forte fixation protéique, une faible diminution de la partie fixée se traduira par une variation plus importante de la fraction libre que pour les médicaments à faible liaison. La fixation protéique est influencée par de nombreuses pathologies (insuffisance rénale, insuffisance hépatique...) [1].

Métabolisme et élimination des médicaments

Rôle du métabolisme

L'un des principaux rôles du métabolisme hépatique des médicaments est de permettre l'élimination des molécules par la bile ou le rein. Cette biotransformation peut avoir trois conséquences en termes d'effets pharmacologiques : l'inactivation du médicament, son activation ou sa potentialisation [1].

Les réactions de biotransformation se classent en quatre catégories : oxydation, réduction, hydrolyse et conjugaison. Les trois premières sont des réactions de phase 1, la dernière est une réaction de phase 2. Les réactions d'oxydation, réduction et hydrolyse consistent à fixer ou exposer un radical hydroxyl (OH) sur lequel la deuxième réaction va fixer un radical terminal (réaction de conjugaison).

L'efficacité de ces transformations est extrêmement variable d'un individu à l'autre. Ces variations sont dues à des différences génétiques (pharmacogénétique) ou à des interactions physiologiques ou pathologiques (induction et inhibition).

CINÉTIQUE ENZYMATIQUE

Les enzymes sont des protéines qui participent aux réactions de biotransformation en jouant le rôle de catalyseur biologique, c'est-à-dire un composé qui facilite une réaction biochimique sans en modifier les produits. Une enzyme est capable d'abaisser l'énergie requise pour une réaction et de l'accélérer de façon très importante. Les enzymes agissent à faible concentration et se retrouvent intactes en fin de réaction. Lorsque la concentration C de la substance à métaboliser est inférieure au seuil de saturation du mécanisme enzymatique, la vitesse de réaction dC/dt varie avec la concentration selon une cinétique d'ordre 1, pour se stabiliser à une vitesse maximale Vmax et devenir une réaction d'ordre 0.

La vitesse d'élimination peut s'écrire :

$$\text{Vitesse d'élimination (Ve)} = (Vmax \cdot C) / (K_M + C)$$

K_M est la constante de Michaelis spécifique de l'enzyme : c'est la concentration en substrat pour laquelle la vitesse initiale de la réaction est égale à la moitié de la vitesse maximale de la réaction ; elle correspond à l'inverse de la constante d'affinité apparente du substrat pour l'enzyme.

Réactions de phase 1

Les réactions de phase 1 sont essentiellement effectuées par la famille des iso-enzymes des cytochromes P450 (CYP450). La réaction catalysée par le CYP450 est :

$$NADPH + H^+ + O_2 + \text{substance-RH} \rightarrow NADP^+ + H_2O + \text{substance-OH}$$

Ces réactions se produisent essentiellement au niveau du foie et de l'intestin. Il existe plus de 30 iso-enzymes de CYP450. La classification internationale est basée sur les homologies retrouvées dans les séquences des gènes. Les familles (de 1 à 4) regroupent les enzymes codées par les gènes ayant au moins 40 % de similitudes. Chaque famille est ensuite divisée en sous-familles (plus de 55 % d'homologie) désignées par une lettre.

Les interactions médicamenteuses mettant en jeu les CYP450 sont nombreuses. La plupart des CYP450 sont inductibles et leur activité est augmentée si un médicament les utilisant est administré de manière chronique. Il existe également de grandes variations dans l'expression des gènes (pharmacogénétique) codant pour ces enzymes, expliquant les différences retrouvées dans le métabolisme des médicaments (métaboliseurs lents et rapides), ainsi que les susceptibilités différentes lorsqu'un métabolite est impliqué dans la toxicité du produit. Enfin, certains agents inhibent au contraire ces enzymes [1].

Réactions de phase 2

Les réactions de phase 2 correspondent à la conjugaison d'un radical sur les molécules mères ou leurs métabolites de phase 1. Cette conjugaison se produit sur les terminaisons COOH, NH_2, SH ou OH déjà présentes ou formées lors des réactions de phase 1.

La glucoroconjugaison consiste en la fixation d'une molécule d'acide glucuronique. Elle constitue la principale voie des réactions de phase 2, permettant l'élimination des médicaments par la bile ou les urines. D'autres réactions sont possibles (sulfoconjugaison, acétylation...).

Élimination

NOTION DE COEFFICIENT D'EXTRACTION

L'élimination ou clairance totale de l'organisme d'un médicament est la somme des clairances propres à chaque organe intervenant dans le métabolisme et l'élimination du médicament. La clairance propre de chaque organe dépend du débit sanguin de l'organe, de sa capacité à métaboliser la substance et de la fraction libre de la substance.

La vitesse d'extraction d'un médicament (Ve) par un organe peut s'exprimer comme :

$$Ve = Qs \cdot (Ca - Cv)$$

où Qs est le débit sanguin de l'organe, Ca la concentration artérielle et Cv la concentration veineuse du médicament.

Le coefficient d'extraction E_O de l'organe est mesuré comme le rapport :

$$E_O = (Ca - Cv) / Ca$$

Si la concentration veineuse à la sortie de l'organe est égale à zéro, l'extraction du médicament est complète (E = 1). En revanche, si Cv = Ca, l'extraction par l'organe est nulle (E = 0).

La clairance d'un organe (Cl_O) dépend de son coefficient d'extraction E_O et du débit sanguin propre à l'organe :

$$Cl_O = E_O \cdot Qs$$

Ainsi, si l'on veut déterminer le débit sanguin d'un organe, on peut le faire en utilisant un produit dont l'extraction par l'organe est complète, par exemple clairance de l'inuline et débit de filtration glomérulaire ; clairance du vert d'indocyanine et débit sanguin hépatique [1].

CLAIRANCE HÉPATIQUE

La clairance hépatique est la quantité de sang totalement épurée d'une substance par le foie par unité de temps. La clairance hépatique est proportionnelle au débit sanguin hépatique et à sa capacité d'extraction, celle-ci étant liée à l'activité enzymatique. Seule la fraction libre, non liée aux protéines plasmatiques, peut subir une élimination. Les molécules fortement métabolisées par le foie (coefficient d'extraction hépatique élevé ≥ 0,7) ont leur clairance proche du débit sanguin hépatique qui devient le facteur limitant, alors que les molécules faiblement métabolisées par le foie ont leur clairance limitée par la capacité enzymatique.

Le débit sanguin hépatique est d'environ 1,5 L/min, pour un tiers d'origine artérielle et pour deux tiers d'origine veineuse portale. Le sang veineux portal draine l'intestin et transporte des molécules ayant passé la barrière intestinale. Une partie d'une molécule absorbée au niveau intestinal est donc éliminée par le foie avant d'atteindre la circulation générale ; c'est l'effet de premier passage hépatique. Si le coefficient d'extraction de cette molécule est proche de 1, elle ne sera plus présente au niveau des veines sus-hépatiques.

EXCRÉTION RÉNALE

Au niveau du néphron, unité fonctionnelle du rein, les petites molécules libres sont filtrées par les glomérules. Elles peuvent également être sécrétées au niveau du tubule proximal et plus ou moins réabsorbées dans le tubule distal. La résultante de ces phénomènes correspond à la clairance rénale [1]. Le débit sanguin rénal est d'environ 1,2 L/min chez l'adulte. La clairance par filtration glomérulaire (volume de sang filtré par unité de temps) est liée au gradient de pression de part et d'autre de la membrane glomérulaire. Seule la fraction libre des molécules de taille inférieure aux pores glomérulaires pourra être filtrée et de façon proportionnelle à la concentration sanguine.

La réabsorption tubulaire se fait en général par diffusion passive et dépend de la liposolubilité de la substance et du gradient de concentration entre le tubule et le capillaire sanguin. Seule la fraction non ionisée pourra diffuser, d'où l'influence du pH urinaire et du pKa de la substance.

La clairance rénale peut s'écrire :

$$Cl\ rein = (Cl_{filtration} + Cl_{sécrétion}) \cdot (1 - \text{fraction réabsorbée})$$

Si la molécule n'est ni sécrétée, ni réabsorbée, alors la clairance rénale est égale à la clairance glomérulaire [1].

CLAIRANCE TISSULAIRE

Certains médicaments sont éliminés par d'autres tissus comme le sang, les muscles, les poumons [2]. Par exemple, la succinylcholine et le mivacurium sont métabolisés par des pseudocholinestérases plasmatiques ; le rémifentanil est métabolisé par des estérases non spécifiques présentes dans le plasma et les tissus.

Comme la clairance hépatique, les clairances tissulaires peuvent être limitées par le débit sanguin ou la capacité d'extraction.

Modèles pharmacocinétiques

Un modèle pharmacocinétique permet de prédire l'évolution des concentrations d'un médicament dans l'organisme après son administration et inversement permet de calculer la dose (en bolus ou en perfusion) à administrer pour atteindre et maintenir une concentration cible donnée [4].

On peut essayer de se rapprocher au plus près de la réalité en utilisant des modèles dits physiologiques [2]. La pharmacocinétique de la distribution du médicament dans chaque organe est d'abord analysée, puis ces différents modèles sont combinés pour construire un modèle physiologique et anatomique de l'animal entier. Ces modèles sont très complexes et peuvent associer des cinétiques différentes, spécifiques à chaque organe. Mais au final, si l'objectif est de suivre la concentration plasmatique d'un médicament, un modèle mathématique reliant dose et concentration plasmatique est suffisant [3]. Pour ce faire, l'analyse compartimentale classique est totalement adaptée et beaucoup plus simple à mettre en œuvre.

Modèle monocompartimental

C'est le plus simple des modèles pharmacocinétiques, mais il est rarement applicable à un médicament. Selon ce modèle, après administration du médicament, celui-ci se dilue instantanément et uniformément dans un seul compartiment qui regrouperait tous les tissus de l'organisme. Un tel modèle permet cependant de définir les paramètres classiques de pharmacocinétique comme :

– le volume de distribution (Vd), dans le cas présent volume du compartiment unique ;

– la clairance (Cl) : volume (plasmatique par exemple) épuré de la substance par unité de temps ;

– et la demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) : temps nécessaire pour que la concentration sanguine diminue de moitié.

La demi-vie d'un médicament est proportionnelle au volume de distribution et inversement proportionnelle à la clairance :

$$T_{1/2} = \ln(2) \cdot Vd / Cl, \text{ avec } \ln(2) = 0{,}693.$$

La variation de la concentration (C) du médicament en fonction du temps (dC/dt) dans un modèle monocompartimental a l'aspect de la courbe de la Figure 7-2A. La vitesse d'élimination du médicament est proportionnelle à la concentration ; le pourcentage de substance éliminée par unité de temps reste constant ; cette valeur correspond à la constante d'élimination (k_e) :

$$dC/dt = k_e \cdot C, \text{ soit après intégration : } C = C_0 \cdot e^{-ket}$$

L'expression graphique de cette intégrale est une courbe exponentielle décroissante ou une droite en coordonnées semi-logarithmiques (Figure 7-2B). On parle de cinétique linéaire ou d'ordre 1 (cas de la plupart des agents en anesthésie). Dans une cinétique d'ordre 0, ou non linéaire, le débit d'élimination est indépendant de la concentration, c'est-à-dire constant ; une telle cinétique est souvent observée lorsque les réactions de biotransformation sont saturées et travaillent au maximum de leur capacité aux concentrations considérées.

Le volume apparent de distribution se calcule en divisant la dose administrée par la concentration extrapolée au temps 0 (C_0). Le temps correspondant à la demi-vie d'élimination est égal à $T_{1/2} = 0{,}693/k_e$.

Modèle bicompartimental

Un modèle bicompartimental comprend un compartiment central dans lequel le médicament est administré et à partir duquel il est éliminé, et un compartiment périphérique dans lequel il se distribue secondairement. Le sang et les organes richement vascularisés constituent le compartiment central tandis que le reste de l'organisme est considéré comme le compartiment périphérique. La concentration de l'agent dans le compartiment central diminue alors qu'elle augmente dans le compartiment périphérique avant d'arriver à un équilibre. Cet état d'équilibre pourrait se maintenir indéfiniment si le médicament n'était pas éliminé ; l'élimination du médicament à partir du compartiment central entraîne la redistribution des molécules du compartiment périphérique vers le compartiment central.

L'équation mathématique décrivant ce modèle est la somme de deux exponentielles et sa représentation graphique en échelle semi-logarithmique peut être décomposée en deux droites (Figure 7-3) :

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

où A et B correspondent aux concentrations extrapolées au temps 0 des deux droites en coordonnées semi-logarithmiques, tandis que α et β sont les pentes de ces droites [4]. La décroissance de la concentration se fait en deux phases : l'une rapide, de pente α, correspondant à la distribution du médicament vers le compartiment périphérique, l'autre, plus lente, de pente β, qui correspond à l'élimination du médicament à partir du compartiment central [1, 3]. On détermine ainsi :

– la demi-vie de distribution : $T_{1/2\alpha} = 0{,}693/\alpha$;

– la demi-vie d'élimination : $T_{1/2\beta} = 0{,}693/\beta$.

Par assimilation à un modèle hydraulique, on peut décrire un modèle compartimental en fonction du volume de chaque compartiment (V) et des constantes de transfert (k) entre les compartiments. Les constantes de transfert sont des constantes de temps (dimension temps^{-1}) qui expriment des réactions d'ordre 1. Ce sont des constantes de proportionnalité qui permettent de calculer des vitesses de transfert.

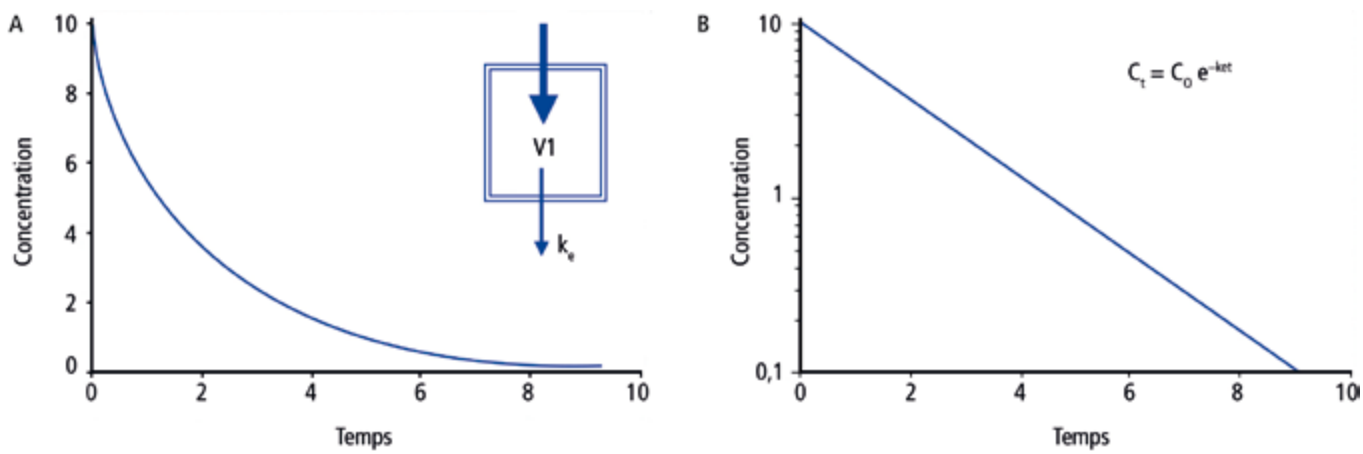


Figure 7-2 Évolution des concentrations en fonction du temps dans un modèle monocompartimental (V1). La décroissance suit une courbe exponentielle d'équation $C = C_0 \cdot e^{-ket}$. Représentation classique avec une échelle linéaire (A) ou sous forme de droite avec une échelle semi-logarithmique (B).

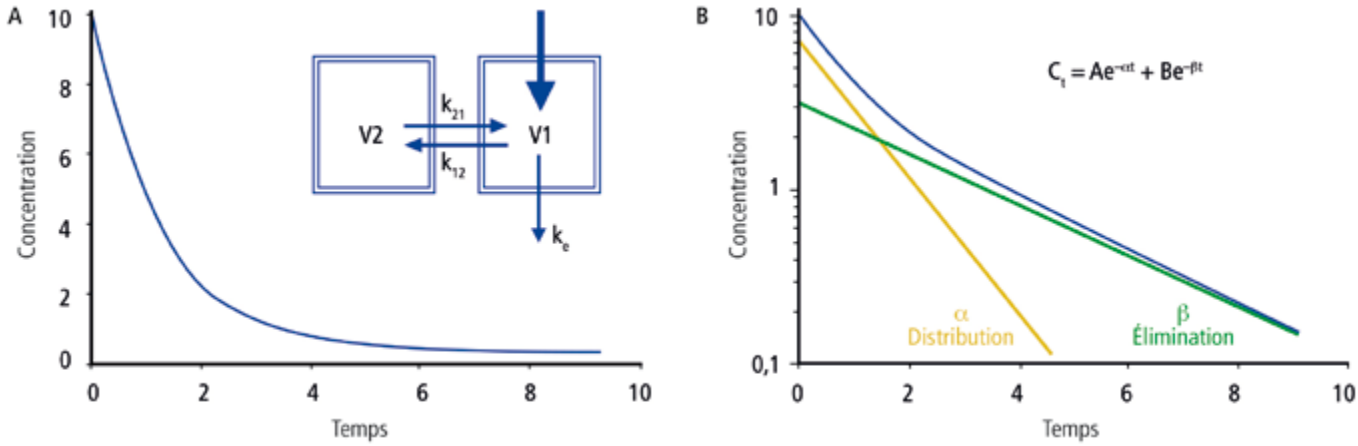


Figure 7-3 Décroissance de la concentration dans un modèle bicompartimental (V1 et V2) (A). Décomposition en deux droites en échelle semi-logarithmique (B) correspondant aux phases de distribution et d'élimination.

Dans un tel modèle, le volume liquidien dans un compartiment correspond à la quantité de médicament présent dans le compartiment et la hauteur de la colonne de liquide correspond à la concentration de l'agent dans le compartiment donné. Ainsi un modèle bicompartimental peut se définir par les volumes V1 et V2 des deux compartiments et les microconstantes k_{12} et k_{21} qui représentent les constantes de transfert de V1 vers V2 et de V2 vers V1, ainsi que la constante d'élimination k_{10} qui caractérise l'élimination du médicament à partir du compartiment central (*voir* Figure 7-3) [3].

Modèle tricompartimental

Un modèle à deux compartiments est encore réducteur par rapport à la réalité physiologique. La cinétique de la plupart des agents anesthésiques obéit en fait à des modèles à trois compartiments : un compartiment central (volume sanguin et tissus très richement vascularisés) dans lequel le médicament est administré et à partir duquel il est éliminé et deux compartiments périphériques où l'agent se distribue plus ou moins rapidement [2, 5]. Comme précédemment, le modèle peut être décrit : soit par la somme de trois exponentielles correspondant à une distribution rapide (α), à une distribution plus lente (β) vers des tissus moins vascularisés, et à l'élimination (γ) de l'agent (Figure 7-4) ; soit par les volumes des compartiments (V1, V2, V3) et les différentes microconstantes de transfert (k_{xy}) entre les différents compartiments (Figure 7-5).

En pratique, un modèle pharmacocinétique est établi à partir de l'évolution, en fonction du temps, des concentrations du médicament mesurées dans le plasma (partie intégrante du compartiment central) après administration de l'agent chez des volontaires sains ou des patients [5]. Selon la complexité du modèle (pharmacocinétique de population), les valeurs des différents paramètres (V et k) peuvent être fixes ou dépendantes d'un certain nombre de covariables (poids, âge, masse maigre...). Le Tableau 7-I regroupe les principaux modèles pharmacocinétiques utilisés pour l'administration à objectif de concentration des agents anesthésiques.

Analyse non compartimentale

L'analyse non compartimentale permet de décrire la cinétique d'un médicament quand il n'est pas possible d'utiliser un modèle compartimental. Ces paramètres pharmacocinétiques,

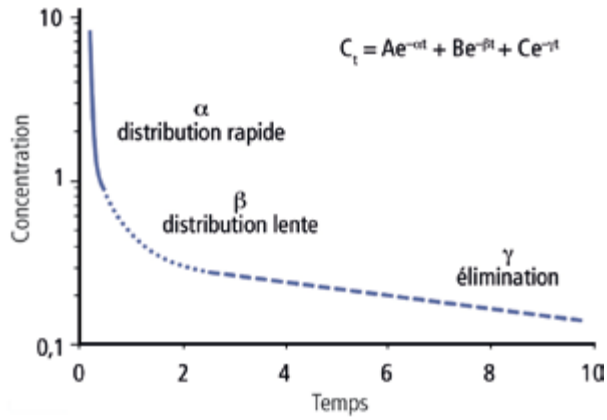


Figure 7-4 Décroissance de la concentration dans un modèle à trois compartiments avec deux phases initiales correspondant à la distribution rapide et lente puis la phase terminale d'élimination.

indépendants d'un modèle donné, sont déterminés directement à partir des points expérimentaux. Ce sont les coordonnées du point maximum (Cmax et Tmax), la surface sous la courbe (AUC) qui permet de déterminer la clairance totale et le temps de présence moyen.

Demi-vie contextuelle et temps de décroissance

La demi-vie d'élimination, paramètre pharmacocinétique classique, reflète l'élimination terminale d'un agent. En pratique clinique, notamment lors d'administration de courte ou de moyenne durée comme en anesthésie, la vitesse de décroissance de la concentration d'un agent dans le compartiment central dépend non seulement d'élimination mais aussi de sa distribution vers les compartiments périphériques. La part respective des phénomènes de distribution et d'élimination dans la diminution de la concentration d'un agent varie selon sa durée d'administration : distribution en cas d'administration de courte durée, élimination en cas d'administration très prolongée. Le concept de demi-vie contextuelle a été ainsi défini comme le temps nécessaire pour que la concentration dans le compartiment central d'un médicament

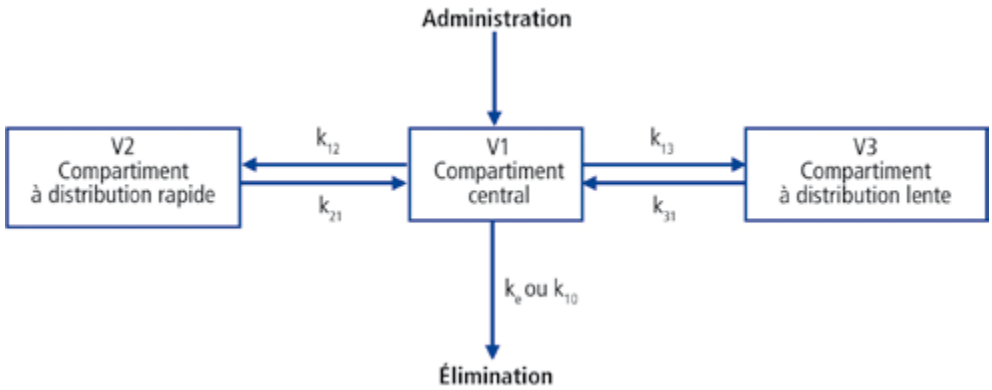


Figure 7-5 Modèle pharmacocinétique à trois compartiments. Ce modèle est décrit par les volumes de ses compartiments (V1, V2, V3), par les constantes de transfert (k_{12}, k_{21}, k_{13}, k_{31}) entre les compartiments et par sa constante d'élimination (k_e ou k_{10}).

administré en perfusion continue diminue de moitié à l'arrêt de la perfusion [6]. Dans le cas d'un modèle monocompartimental, la demi-vie contextuelle est égale à la demi-vie d'élimination ; dans le cas d'un modèle à plusieurs compartiments, la demi-vie contextuelle augmente avec la durée de perfusion (le contexte) selon l'importance relative de la distribution du médicament vers les différents compartiments périphériques.

La Figure 7-6 représente la demi-vie contextuelle des principaux agents d'anesthésie [4, 7]. La demi-vie contextuelle d'un médicament avec un grand volume de distribution, comme le fentanyl, augmente de façon importante avec la durée d'administration ; inversement, celle d'un médicament dont la clairance est très grande, comme le rémifentanil, ne varie pas.

En clinique, la demi-vie contextuelle n'est pas très utile et on lui préfère le temps de décroissance à l'arrêt de la perfusion : temps mis à l'arrêt de la perfusion pour atteindre une concentration choisie, par exemple celle pour laquelle le réveil est attendu [3]. Ce paramètre peut être calculé par les dispositifs d'AIVOC.

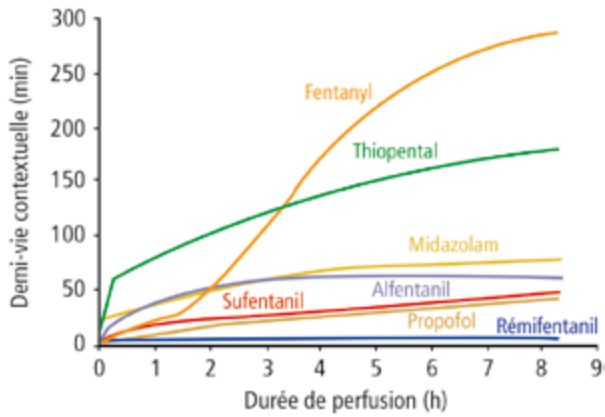


Figure 7-6 Demi-vie contextuelle des principaux agents d'anesthésie (d'après [4, 7]).

Tableau 7-I Principaux modèles pharmacocinétiques utilisés pour l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration.

	Propofol Modèle de Marsh [17]	*Propofol Modèle de Schnider [18,19]*	*Sufentanil Modèle de Gepts [20]*	*Rémifentanil Modèle de Minto [21,22]*
V1 (litres)	0,228 · poids	4,27	14,3	5,1-0,0201 · (âge-40) + 0,072 · (LBM-55)
k_{10} (min^{-1})	0,119	0,0443 + 0,0107 · (poids-77) – 0,0159 · (LBM-59) + 0,0062 · (taille-177)	0,0645	[2,6-0,0162 · (âge-40) + 0,0191 · (LBM-55)] / V1
k_{12} (min^{-1})	0,112	0,302-0,0056 · (âge-53)	0,1086	[2,05-0,0301 · (âge-40)] / V1
k_{13} (min^{-1})	0,0419	0,196	0,0229	[0,076-0,00113 · (âge-40)] / V1
k_{21} (min^{-1})	0,055	[1,29-0,024 · (âge-53)] / [18,9-0,391 · (âge-53)]	0,0245	[2,05-0,0301 · (âge-40)] / [9,82-0,0811 · (âge-40) · 0,108 · (LBM-55)]
k_{31} (min^{-1})	0,0033	0,0035	0,0013	[0,076-0,00113 · (âge-40)] / 5,42
k_{e0} (min^{-1})	0,26	0,456	0,112	0,595-0,007 · (âge-40)

Poids et masse maigre (LBM) en kg ; âge en années ; taille en cm.

Aspects pharmacodynamiques

Relation concentration-effet

Il est possible de quantifier l'effet d'une substance en fonction de sa concentration. On peut ainsi représenter une courbe concentration-effet. La relation concentration-effet est rarement linéaire mais suit plutôt une courbe sigmoïde, où l'effet E s'accroît avec la concentration C pour arriver à un plateau qui correspond à l'effet maximal Emax (Figure 7-7) [2, 8]. Au-delà de la dose donnant Emax, toute augmentation de dose est inutile. L'EC_{50} est la concentration qui produit 50 % de l'Emax. L'efficacité ou l'activité intrinsèque d'une substance est définie par l'amplitude de l'effet maximal ; la puissance d'une substance est définie par son EC_{50}. En fonction de l'amplitude maximale de l'effet observée avec une substance, on définit des agonistes entiers/purs avec un effet comparable à celui du ligand naturel (Emax = 1) ou des agonistes partiels (Emax compris entre 0 et 1).

Interaction ligand-récepteur

L'effet pharmacologique d'un médicament est la résultante de son interaction avec son récepteur. Les agents anesthésiques agissent essentiellement au niveau des récepteurs synaptiques dans le système nerveux central (récepteur $GABA_A$ en particulier). Lorsqu'une substance agoniste (ligand) se fixe sur un récepteur, elle induit une modification de sa conformation entraînant, par exemple, l'ouverture d'un canal ionique avec passage d'ions et modification de potentiel de membrane, ou une cascade de réactions biochimiques avec l'intervention de seconds messagers comme l'AMP cyclique. À l'inverse, un antagoniste se fixe au récepteur sans provoquer d'effet mais peut par cette liaison bloquer ou limiter l'action d'un médiateur endogène (par exemple, anesthésiques locaux et canal sodique ou curares non dépolarisants et récepteur cholinergique).

L'action d'un médicament peut être modifiée par altération des récepteurs. Le récepteur est désensibilisé quand il perd sa configuration habituelle et ne permet plus la fixation du ligand. L'exposition chronique à un agoniste peut entraîner une diminution du nombre de récepteurs (*down-regulation*) et parfois un effet moindre. Inversement, l'augmentation du nombre de récepteurs (*up-regulation*) peut majorer certains effets pharmacologiques d'une substance (succinylcholine et myopathie, par exemple).

L'interaction ligand-récepteur est une réaction réversible gouvernée par la loi d'action de masse. L'équilibre entre un ligand et son récepteur s'exprime comme :

Ligand (L) + Récepteur (R) ↔ Ligand-Récepteur (LR)

Si on désigne par k_{on} et k_{off} les constantes de formation et de dissociation du complexe LR, alors à l'équilibre

$$[L]\,[R] / [LR] = k_{on} / k_{off} = Kd$$

où Kd est la constante de dissociation à l'équilibre. Kd représente la concentration de la substance entraînant 50 % d'occupation des récepteurs et 50 % de l'effet. Plus Kd est élevée, plus l'affinité entre le ligand et le récepteur est faible et inversement.

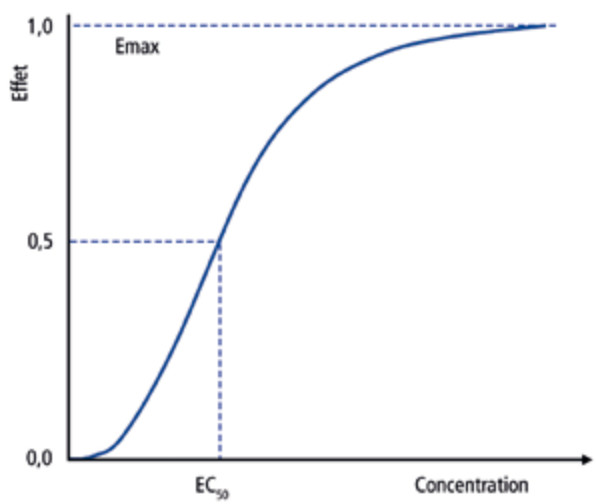


Figure 7-7 Relation concentration-effet (modèle Emax sigmoïde).

Notion de site d'action ou site effet

Quand le site d'action d'un médicament se trouve en dehors du compartiment sanguin (cas le plus fréquent), l'organe cible est appelé site effet ou biophase [9]. Quand la concentration plasmatique du médicament varie, l'effet correspondant (effet hypnotique pour un anesthésique) suit ce changement avec un certain retard attribué au temps de transfert vers le site d'action (délai pour atteindre le cerveau, traverser la barrière hémato-encéphalique pour un anesthésique, par exemple). Cette hystérésis correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique de l'agent s'équilibre avec celle du site d'action et explique les différences de délai d'action entre les agents : délai d'action rapide pour le thiopental, le propofol, l'alfentanil et le rémifentanil, plus long pour le fentanyl et le sufentanil.

La concentration de l'agent dans la biophase n'est pas accessible, seul un effet pharmacodynamique est observable (analyse EEG, par exemple). À partir de la courbe concentration plasmatique-effet et de l'hystérésis observée, il est possible de déterminer une constante de transfert k_{e0} qui relie la concentration plasmatique (Cp) à la concentration au site d'action (Ce). On décrit ainsi pour les agents anesthésiques un modèle PK-PD avec un quatrième compartiment « site d'action » de volume négligeable [3]. Comme les autres compartiments, le site d'action n'a pas de support anatomique ; ce n'est ici qu'un intermédiaire de calcul destiné à rendre compte du retard entre les variations de concentration et d'effet [10].

Lorsque la concentration plasmatique est maintenue constante, le temps nécessaire pour que la concentration dans la biophase atteigne 50 % de la concentration plasmatique, $T_{1/2\,ke0}$, est égal à :

$$T_{1/2\,ke0} = \ln(2) / k_{e0}, \text{ avec } \ln(2) = 0{,}693$$

Après un bolus intraveineux, le délai d'obtention du pic de concentration au site d'action (t_{peak}) est fonction à la fois de k_{e0} et des paramètres pharmacocinétiques de l'agent [9, 11]. Le Tableau 7-II fournit les valeurs de t_{peak} et $T_{1/2\,ke0}$ pour les principaux agents anesthésiques hypnotiques et morphiniques [4]. Si k_{e0} n'a pas été déterminée en même temps que le modèle pharmacocinétique, il est préférable d'utiliser le t_{peak} et de recalculer a posteriori le k_{e0} pour le modèle pharmacocinétique considéré [11].

Tableau 7-II Délai d'obtention du pic de concentration au site d'action (t_{peak}) et $T_{1/2ke0}$ des principaux agents hypnotiques et morphiniques après un bolus [4].

Agent	t_{peak} *(min)*	$T_{1/2ke0}$ *(min)*
Fentanyl	3,6	4,7
Alfentanil	1,4	0,9
Sufentanil	5,6	3,0
Rémifentanil	1,6	1,3
Propofol	2,2	2,4
Thiopental	1,6	1,5
Midazolam	2,8	4,0
Étomidate	2,0	1,5

$T_{1/2ke0} = 0{,}693/k_{e0}$.

En pratique, on cherche à obtenir par l'administration d'un médicament un effet clinique. À une concentration donnée dans le site effet (elle-même fonction de la concentration plasmatique), le médicament produira un certain effet. La courbe reliant la concentration C(t) à l'effet E(t) suit en général une sigmoïde ou courbe de Hill du type :

$$E(t) = Emax \cdot C(t)^{\gamma} / [CE_{50}{}^{\gamma} + C(t)^{\gamma}]$$

Trois paramètres caractérisent cette courbe : l'effet maximal observable Emax, la concentration permettant d'obtenir 50 % de l'effet (CE_{50}) et le coefficient de Hill (γ).

La Figure 7-8 illustre le modèle PK-PD complet de l'administration du produit jusqu'à l'effet obtenu [8, 9].

Interactions médicamenteuses

Les interactions pharmacologiques entre deux médicaments peuvent être de nature pharmacocinétique (inhibition ou induction enzymatique, par exemple) ou pharmacodynamique (modification de l'effet d'un médicament par l'administration conjointe d'un autre). Concernant les hypnotiques et morphiniques, si les modifications pharmacocinétiques restent négligeables, les interactions pharmacodynamiques modifient profondément les concentrations efficaces des agents au cours de l'anesthésie [12].

Les interactions pharmacodynamiques entre deux médicaments sont classiquement représentées à l'aide d'une courbe iso-effet ou isobole. Un isobologramme est la représentation graphique des combinaisons des doses ou concentrations de deux agents qui produisent un même effet (Figure 7-9). S'il s'agit d'une droite, l'interaction est simplement additive ; si la courbe est convexe vers l'origine, la relation est dite supra-additive ou synergique ; inversement si elle est concave, on parle d'interaction infra-additive. Dans le cas d'une interaction de type synergique, un même effet est obtenu avec des concentrations bien moindres des deux agents administrés ensemble ; l'interaction est maximale dans le genou de la courbe. On peut ainsi diminuer les posologies de chacun des produits et réduire leurs éventuels effets secondaires. Une association synergique est observée habituellement avec des molécules dont les mécanismes ou les sites d'action sont différents [12].

Une isobole correspond à un seul niveau de puissance d'un effet donné (MAC ou MAC95, par exemple pour un halogéné). L'application de modèles tridimensionnels (*response surface model*) permet de décrire l'ensemble des interactions entre deux agents donnés pour l'effet considéré (Figure 7-10) [13].

Le concept d'interaction pharmacodynamique est l'un des piliers de l'anesthésie balancée. Si les interactions entre hypnotiques (propofol, halogénés...) et morphiniques sont faibles pour l'effet hypnotique seul (effet additif), elles sont fortes (effet

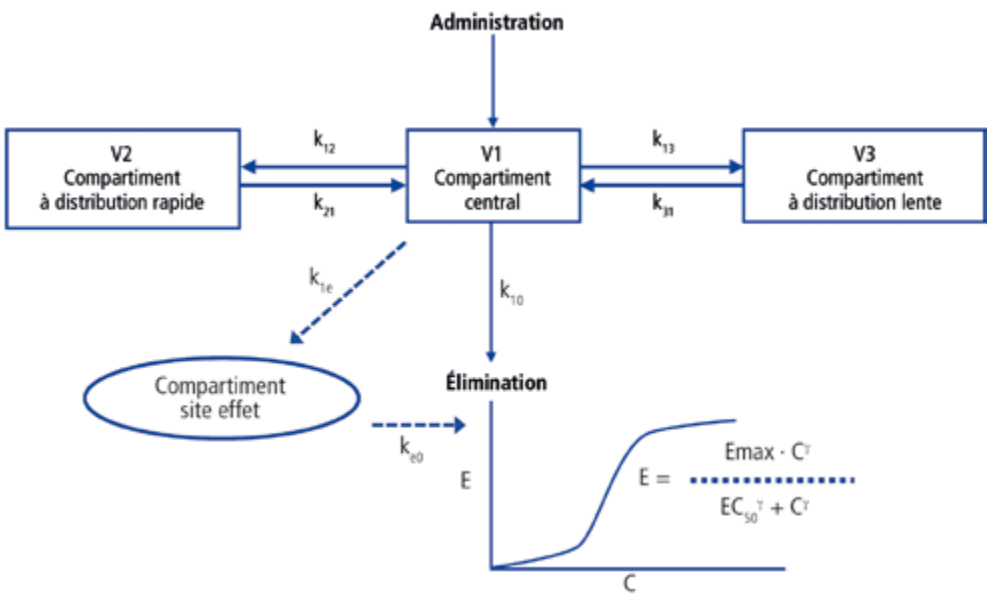


Figure 7-8 Relation dose-réponse pour un médicament. La pharmacocinétique (PK) est décrite par un modèle à 3 compartiments ; la pharmacodynamie (PD) est représentée par la relation sigmoïde entre concentration au site d'action et effet observé ; PK et PD sont reliées par le compartiment site effet (d'après [8]).

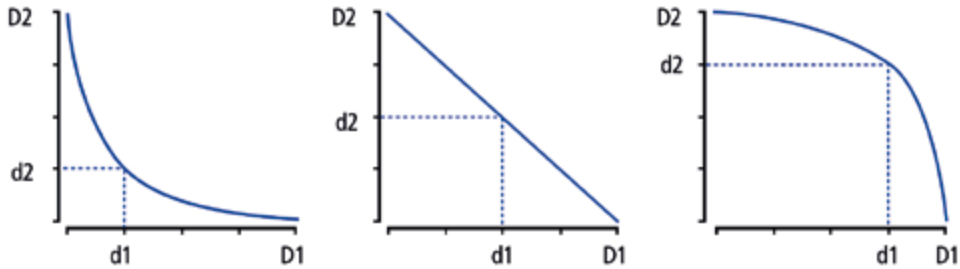


Figure 7-9 Représentation graphique de la combinaison des doses ou concentrations (D1 et D2) de deux agents produisant un même effet (isobologramme). Relation synergique (à gauche), additive (au centre) et infra-additive (à droite).

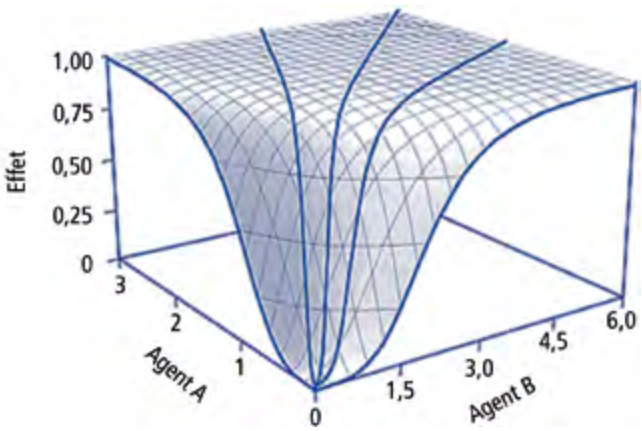


Figure 7-10 Représentation tridimensionnelle de l'ensemble des interactions entre deux agents A et B pour un effet donné (*Response surface model*) d'après [13].

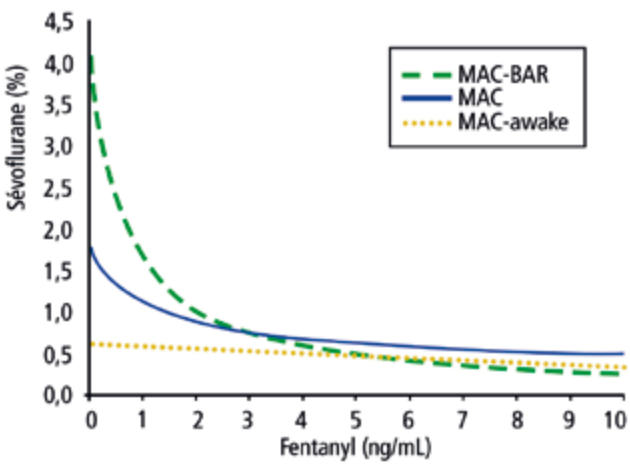


Figure 7-11 Réduction de la MAC, de la MAC-BAR et de la MAC-*awake* (éveil) du sévoflurane en présence de fentanyl (d'après [14, 15]).

synergique) pour le contrôle de la réactivité aux stimuli nociceptifs. La MAC des halogénés est ainsi significativement diminuée en présence de morphiniques (Figure 7-11) [14, 15].

Le monitorage continu des interactions médicamenteuses pourrait apporter une aide significative à la conduite de l'anesthésie en permettant un ajustement précis des doses administrées de chacun des agents. En pratique, toutes les concentrations (prédites ou mesurées) des agents anesthésiques concernés doivent être recueillies automatiquement en temps réel ; l'affichage des interactions repose alors sur la confrontation de ces concentrations avec différents modèles d'interaction [16].

Conclusion

La connaissance de ces notions de base de pharmacologie est indispensable pour le choix et l'administration d'un médicament. En anesthésie, la pharmacocinétique de la plupart des agents anesthésiques intraveineux peut être décrite à l'aide d'un modèle à trois compartiments. Ces modèles sont utilisés dans les dispositifs d'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration. Aujourd'hui, l'intégration des données à la fois pharmacocinétiques et pharmacodynamiques permet d'optimiser l'administration des hypnotiques et des morphiniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Van Obbergh LJ. Principes généraux de pharmacocinétique appliqués à l'anesthésie. In: Dalens B. Traité d'anesthésie générale. Rueil-Malmaison: Arnette Groupe Liaisons SA; 2004. Partie II, chapitre 2.
2. Shafer SL, Flood P, Schwinn DA. Basic principles of pharmacology. In: Ronald D. Miller's Anesthesia. Miller, Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier; 2010. p. 479-514.
3. Lagneau F, Tod M, Marty J. Applications cliniques de la pharmacologie des agents anesthésiques intraveineux (hypnotiques et morphiniques). Ann Fr Anesth Réanim. 2004;23:986-97.
4. Glass PSA, Shafer SL, Reves JG. Intravenous drug delivery system. In: Ronald D. Miller's Anesthesia. Miller, Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier; 2010. p. 825-58.
5. Billard V, Cazalaà JB, Servin F, Viviand X. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration. Ann Fr Anesth Réanim. 1997;16:250-73.
6. Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. Anesthesiology. 1992;76:334-41.
7. Coetzee JF. Principles of intravenous drug infusion. Anaesth Intensive Care Med. 2012;13:243-6.

8. Struys MM, Sahinovic M, Lichtenbelt BJ, Vereecke HE, Absalom AR. Optimizing intravenous drug administration by applying pharmacokinetic/pharmacodynamic concepts. Br J Anaesth. 2011;107:38-47.
9. Minto CF, Schnider TW. Contributions of PK/PD modeling to intravenous anesthesia. Clin Pharmacol Ther. 2008;84:27-38.
10. Schnider TW, Minto CF, Stanski DR. The effect compartment concept in pharmacodynamic modelling. Anaesth Pharmacol Rev. 1994;2:204-13.
11. Minto CF, Schnider TW, Gregg KM, Henthorn TK, Shafer SL. Using the time of maximum effect site concentration to combine pharmacokinetics and pharmacodynamics. Anesthesiology. 2003;99:324-33.
12. Shafer SL, Hendrickx JFA, Flood P, Sonner J, Eger EI 2nd. Additivity versus synergy: a theoretical analysis of implications for anesthetic mechanisms. Anesth Analg. 2008;107:507-24.
13. Minto CF, Schnider TW, Short TG, Gregg KM, Gentilini A, Shafer SL. Response surface model for anesthetic drug interactions. Anesthesiology. 2000;92:1603-16.
14. Katoh T, Ikeda K. The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. Anesthesiology. 1998;88:18-24.
15. Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, Iwamoto T, Bito H, Ikeda K. The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. Anesthesiology. 1999;90:398-405.
16. Billard V. Monitorage continu des interactions médicamenteuses. In: JEPU; 2010. p. 91-5.
17. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth. 1991;67:41-8.
18. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. Anesthesiology. 1998;88:1170-82.
19. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. Anesthesiology. 1999;90:1502-16.
20. Gepts E, Shafer SL, Camu F, Stanski DR, Woestenborghs R, Van Peer A, et al. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. Anesthesiology. 1995;83:1194-204.
21. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. Anesthesiology. 1997;86:10-23.
22. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application. Anesthesiology. 1997;86:24-33.

PHARMACOLOGIE DES ANESTHÉSIQUES INTRAVEINEUX

8

Frédérique SERVIN

Les anesthésiques généraux intraveineux partagent un certain nombre de propriétés, dont la capacité à rapidement faire perdre connaissance, malgré des structures moléculaires très variées. En pratique leur nombre est aujourd'hui réduit à 4, dont un, la kétamine, a connu un regain d'intérêt pour ses propriétés anti-hyperalgésiques alors que son usage pour l'anesthésie générale est très minoritaire dans ce pays.

Barbituriques : le thiopental

Depuis la synthèse du barbital en 1904, les barbituriques sont parmi les plus anciens agents utilisés par voie intraveineuse pour assurer la perte de connaissance au cours de l'anesthésie générale. En France, un seul est actuellement encore disponible pour l'induction de l'anesthésie : le thiopental, utilisé la première fois aux États-Unis en 1934 par Waters [1] d'une part et Lundy [2] d'autre part.

Structure chimique, mode d'action

Le thiopental comporte un atome de soufre en position 2 du cycle hexacarboné (thiobarbiturique) (Figure 8-1). Il présente un carbone asymétrique en position 5, et est donc un mélange racémique de 2 énantiomères. Ces stéréo-isomères ont des puissances d'action différentes, ce qui est un premier indice d'un mode d'action spécifique sur des récepteurs [3].

Les mécanismes d'action des barbituriques restent mal caractérisés. Ils potentialisent les effets du GABA à faible concentration et activent directement le récepteur $GABA_A$ à plus forte concentration [4]. Cette activation a été mise en évidence dans plusieurs régions du cerveau, dont le néocortex et les neurones thalamocorticaux [5]. Les barbituriques inhibent également certains récepteurs excitateurs (récepteurs au kainate et à l'AMPA, mais pas récepteurs NMDA) [6].

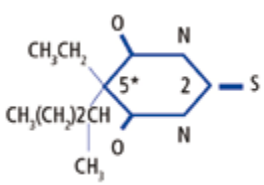


Figure 8-1 Structure moléculaire du thiopental.

Propriétés physicochimiques

Le thiopental est une base faible (pKa 7,45 - 7,6 à 25-27 °C). Au pH physiologique, il est donc en grande partie non ionisé. Ceci, joint à sa grande liposolubilité, favorise un passage rapide de la barrière hémato-encéphalique. Le thiopental n'est hydrosoluble que sous forme de sel. Il se présente sous forme de poudre à dissoudre avant utilisation (flacons de 0,5 et 1 g), avec de l'eau ou du NaCl 9 ‰, mais pas avec du Ringer lactate®, au risque d'entraîner une précipitation. La solution obtenue est stable au réfrigérateur 2 semaines environ [7]. Elle est fortement alcaline (pH > 10) et entraîne une nécrose tissulaire en cas d'administration périvasculaire ou intra-artérielle [8]. La concentration usuelle recommandée de thiopental est de 2,5 % chez l'adulte et 1 % chez l'enfant afin de limiter les conséquences d'une administration extraveineuse accidentelle. La forte alcalinité de la solution la rend bactériostatique. Lorsque cette solution rencontre d'autres agents en solution acide (en particulier des curares) dans la tubulure, il peut en résulter une précipitation et l'occlusion de la ligne de perfusion.

Pharmacocinétique

Liaison aux protéines

Le thiopental est fortement lié à l'albumine plasmatique (80 %). Dans la zone de concentrations observées après une dose d'induction, cette liaison est linéaire [9]. Bien que l'administration d'un AINS (très fortement lié à l'albumine) au moment de la récupération du réflexe ciliaire après une administration de thiopental ait entraîné une récurrence de l'hypnose [10], la recherche in vitro d'une augmentation de la fraction libre de thiopental en présence de compétiteurs potentiels sur les sites de liaison à l'albumine s'est révélée infructueuse [11].

Distribution

Dès 1948, Brodie a évoqué la responsabilité de la redistribution du thiopental et non celle du métabolisme dans la disparition des effets hypnotiques après une dose unique [12], et c'est en 1960 que Price décrivit avec précision ce phénomène [13] (Figure 8-2). Juste après son administration intraveineuse, le thiopental se distribue aux différents tissus en fonction de leur débit de perfusion, de leur affinité pour l'agent et des gradients de concentration. Ainsi le cerveau est exposé d'emblée à de fortes concentrations du fait de son débit régional élevé et de la liposolubilité importante du thiopental. L'équilibration entre sang et site d'action est donc

rapide, expliquant le court délai d'action. Les tissus périphériques reçoivent également rapidement le thiopental mais, comme leur volume apparent de distribution est élevé et leur débit de perfusion proportionnellement plus faible, la concentration ne s'y élève que lentement et continue à monter alors que, dans le cerveau, elle est déjà redescendue à des valeurs infracliniques. Cette description, qui est le précurseur des modèles pharmacocinétiques modernes, compartimentaux ou physiologiques, explique que le thiopental, dont la demi-vie d'élimination est longue et qui s'accumule de façon importante lorsqu'on l'administre en perfusion continue, soit un agent de brève durée d'action après une injection unique.

Élimination

Le thiopental est presque totalement éliminé par métabolisme hépatique, essentiellement une oxydation par les cytochromes P450, avec un faible coefficient d'extraction (environ 15 %) [9]. Par conséquent, la clairance du thiopental est dépendante des capacités enzymatiques (clairance intrinsèque), mais pas du débit sanguin hépatique. À concentration élevée, l'élimination du thiopental suit une cinétique de Michaelis-Menten, d'ordre zéro, par saturation enzymatique [14]. Cette élimination saturable du thiopental explique qu'il ne puisse pas être proposé en administration continue pour l'entretien de l'anesthésie.

Temps de transfert au site d'action

Lorsque l'on compare l'évolution des concentrations artérielles de thiopental et l'effet hypnotique mesuré par l'EEG, on observe un retard des effets EEG par rapport au pic de concentration sanguine (Figure 8-3) [15]. Cette hystérésis d'effet correspond à la durée de l'ensemble des actions depuis le transfert de l'agent dans le lit capillaire cérébral jusqu'au déclenchement de l'effet pharmacodynamique par la mise en jeu des récepteurs. Elle peut être décrite par une constante de transfert, ke0 [16]. Dans le cas du thiopental, cette constante a été estimée à 0,58 min^{-1}, ce qui correspond à une demi-vie de transfert d'environ 1,2 ± 0,3 min [17].

Posologies et modes d'administration

Les doses usuelles pour l'induction de l'anesthésie sont de l'ordre de 5 à 7 mg/kg. Cette estimation peut être affinée par la formule suivante, qui tient compte de l'âge et de l'importance supposée de la masse maigre :

Dose (kg) = 350 + poids – 2 × âge – 50 (si femme) [18]

À ces doses, la perte de connaissance survient en 1 min environ et dure 3 à 7 min. Une durée d'anesthésie équivalente peut être obtenue avec une réinjection de l'ordre de 20 à 25 % de la dose initiale (soit environ 50 à 100 mg). D'autres injections ne sont pas recommandées au risque d'une prolongation excessive de l'effet.

Le thiopental ne peut pas être utilisé pour l'entretien de l'anesthésie.

Comme pour tous les agents, en présence d'un sujet fragilisé (anémie, hypovolémie, ASA 3, sujet âgé…) la recherche de la dose efficace se fait par une administration progressive guidée sur les effets cliniques (titration).

Effets pharmacodynamiques

Système nerveux central

- Le thiopental entraîne des modifications stéréotypées de l'électro-encéphalogramme. Après une activation initiale à faible concentration, il entraîne une dépression de l'activité électrique cérébrale caractérisée par une augmentation d'amplitude associée, lors de la perte de connaissance, à un ralentissement de la fréquence. Au stade chirurgical de l'anesthésie, apparaissent des bouffées d'ondes lentes entrecoupées de silences électriques (*burst suppression*) [19]. L'augmentation ultérieure des concentrations peut entraîner un silence électrique [20].
- Cette dépression s'accompagne d'une diminution dose dépendante du métabolisme cérébral qui atteint un plateau à environ 55 % des valeurs contrôles [21]. Cette diminution de la consommation d'oxygène du cerveau entraîne à son tour une baisse du débit sanguin cérébral, une vasoconstriction et une réduction du volume sanguin cérébral, donc de la pression intracrânienne (PIC) [22]. Comme la PIC est proportionnellement plus abaissée que la pression artérielle moyenne, la pression de perfusion cérébrale n'est pas diminuée, elle peut même augmenter [23]. Ceci explique que le thiopental ait pu être utilisé pour la sédation des traumatisés crâniens.

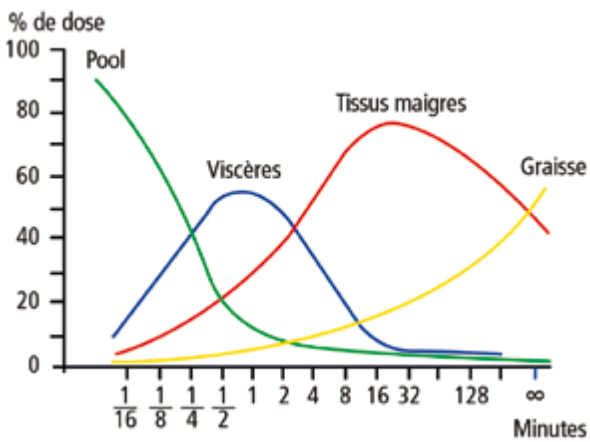


Figure 8-2 Distribution du thiopental après une injection unique (d'après [13]).

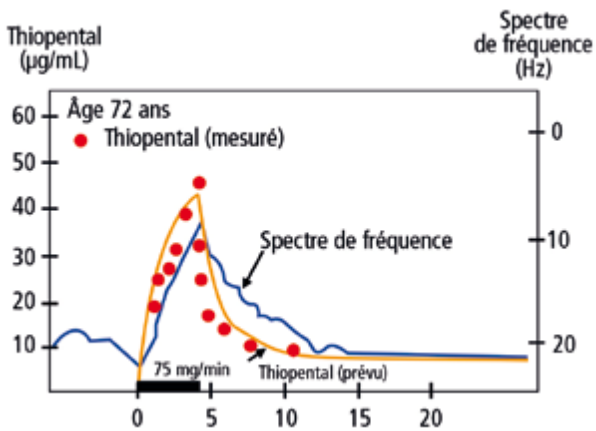


Figure 8-3 Évolution en fonction du temps de la concentration de thiopental (points mesurés et modélisation pharmacocinétique) et d'un paramètre EEG : front de fréquence spectrale. On voit clairement le décalage entre la concentration plasmatique et l'effet (d'après [15]).

- Le thiopental est anticonvulsivant et a été utilisé pour le traitement des états de mal convulsif [24].
- Les barbituriques ne sont pas analgésiques et ont même un pouvoir anti-analgésique à faible dose [25].

Effets cardiovasculaires

Les barbituriques ont des effets directs sur le myocarde et sur les vaisseaux. Le thiopental déprime la contractilité myocardique proportionnellement à la dose [26]. À cette action s'ajoute une veinodilatation dont l'effet est une diminution du retour veineux. Les effets combinés de ces deux actions sont une diminution de la pression artérielle (-10 à -25 %) avec une baisse comparable du débit cardiaque pour une dose de thiopental de 3 à 5 mg/kg. Les résistances périphériques sont peu modifiées. Une tachycardie importante (+ 30 %) est fréquente, responsable d'une augmentation importante de la consommation d'oxygène myocardique et, par voie de conséquence, du débit sanguin coronaire [26].Cette action expose l'insuffisant coronarien au risque d'ischémie myocardique. L'activité baroréflexe est diminuée de façon transitoire [27]. Les effets hémodynamiques du thiopental sont en général bien tolérés chez le sujet à cœur sain normovolémique. En revanche, ils peuvent être particulièrement mal tolérés chez le sujet hypovolémique ou atteint de cardiopathie décompensée.

Effets respiratoires

L'injection de thiopental aux doses usuelles utilisées pour l'induction de l'anesthésie entraîne, après quelques mouvements d'hyperpnée, une apnée dans près de 80 % des cas. Celle-ci est habituellement brève, de 20 à 30 secondes. La commande ventilatoire reste cependant déprimée comme en témoigne l'altération de la réponse ventilatoire au CO_2 et à l'hypoxie [28]. Le thiopental n'est pas considéré comme un agent bronchoconstricteur. Il déprime les réflexes de protection des voies aériennes mais pas au point de permettre l'intubation trachéale sans curares aux doses habituelles [29].

Autres effets

Le thiopental passe facilement la barrière placentaire mais la redistribution très rapide du produit chez la mère, à la dose de 3 à 4 mg/kg pour une césarienne, fait qu'il ne provoque pas de dépression fœtale [30]. Le thiopental a également été utilisé pour l'induction de l'anesthésie pour chirurgie non obstétricale chez la femme enceinte. Il n'a aucune action sur la musculature utérine, n'entraîne pas de menace d'accouchement prématuré et n'est pas tératogène.

Effets indésirables

- L'injection de thiopental est habituellement indolore, sauf quand elle est pratiquée sur une veine de petit calibre du dos de la main (5 à 7 % des cas). La douleur à l'injection doit faire interrompre celle-ci et rechercher une injection extravasculaire responsable de nécroses tissulaires ultérieures.
- Le thiopental, comme tous les barbituriques, est contre-indiqué chez les sujets atteints de porphyrie aiguë intermittente ou de porphyrie variegata [31].
- L'anaphylaxie au thiopental est exceptionnelle [32].

Applications cliniques

En France, le thiopental n'et plus guère utilisé que pour l'induction de l'anesthésie générale, et son usage s'éteint peu à peu pour des raisons qui ont peu à voir avec la pharmacologie. En effet, malgré son âge, le thiopental reste le meilleur agent d'induction de l'anesthésie générale, à tel point que, chez le patient sans antécédents particuliers, le propofol n'apparaît comme un compétiteur que dans les situations où il est également choisi pour l'entretien de l'anesthésie, et ce même pour des actes courts [33]. Ses principaux atouts sont la rapidité d'action et l'absence d'effets indésirables (douleur à l'injection, mouvements anormaux...) lors de l'injection.

Propofol

Le propofol est un anesthésique général intraveineux de structure phénolique, développé en 1975 par ICI Pharmaceuticals. Insoluble dans l'eau, il a d'abord été formulé dans du Cremophor® EL (BASF) mais, compte tenu de la fréquence des réactions allergiques observées avec ce solvant, une nouvelle formulation en émulsion lipidique a rapidement été proposée (Diprivan®) [34].

Structure chimique, mode d'action

Le propofol (2,6-diisopropylphénol) est un dérivé alkyl phénol, avec deux radicaux isopropyl de part et d'autre du radical hydroxyl. C'est un analogue structurel de la vitamne E [35] (Figure 8-4).

Le propofol active directement les récepteurs $GABA_A$ [36], mais aussi les récepteurs somatodentritiques $GABA_B$ [37]. Le propofol déprime également les voies excitatrices, dans les mêmes proportions que l'isoflurane ou la kétamine [38].

Propriétés physicochimiques

À température ambiante, le propofol se présente comme une huile légèrement jaunâtre qui gèle à 19 °C. Son pH est neutre [7, 4] et son pKa est de 11,0, ce qui fait qu'au pH physiologique il est non ionisé à 99,7 % et extrêmement liposoluble. Le coefficient de partage octanol/eau est de 6761:1 pour un pH entre 6 et 8,5[(1)]. La perfusion de propofol peut entraîner une coloration verte des urines [39]. Ce phénomène est dû au métabolisme du propofol aboutissant à un dérivé phénolique vert conjugué dans le foie et excrété par le rein [40].

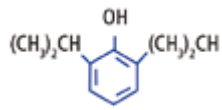


Figure 8-4 Structure moléculaire du propofol.

1. Diprivan Package insert, NDA 19-627/S-045 Wilmington, Delaware, Astra-Zeneca 2004.

Formulations du propofol : émulsions lipidiques traditionnelles

La première formulation lipidique du propofol (Diprivan®) est une émulsion composée de 1 % de propofol, 10 % d'huile de soja et 1,2 % de phosphatide d'œuf purifiée (émulsifiant), avec 2,25 % de glycérol comme agent régulateur de tonicité et de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH. Le résultat est un liquide blanc opaque. Cette émulsion, isotonique et de pH neutre, ne contient aucun conservateur et permet la croissance bactérienne. Ainsi, après que plusieurs séries d'accidents septiques liés à un usage inapproprié de Diprivan® aient été décrites [41], un conservateur a été ajouté aux émulsions de propofol dans la plupart des pays, mais pas en France (EDTA, métabisulfite de sodium ou alcool benzylique) [42].

Même avec des formulations contenant un conservateur qui limite la croissance bactérienne, des précautions restent impératives : une ampoule, un flacon ou une seringué préremplie de propofol doivent être utilisés dans l'instant pour un seul patient et tout résidu doit être jeté. Une seringue de propofol doit être utilisée en quelques heures. Les émulsions de propofol sont stables à température ambiante et ne doivent pas être congelées [43]. Elles ne sont pas modifiées par exposition à la lumière [43].

Les émulsions de propofol ne doivent pas être diluées et il n'est pas recommandé d'y mélanger d'autres agents.

Plusieurs génériques du propofol sont actuellement disponibles, solubilisés dans diverses formules lipidiques, avec des propriétés pharmacologiques proches de la formulation initiale [44]. L'utilisation de triglycérides à chaînes moyennes ou longues [MCT/LCT-propofol (BBraun)] semble limiter la fréquence des douleurs à l'injection [45]. Une formulation de propofol à 2 % a été proposée pour limiter les risques associés à des perfusions prolongées de lipides, en particulier chez des patients de réanimation [46]. Ses propriétés pharmacologiques sont semblables à celles de la formulation à 1 % [46, 47].

Formulations du propofol, approches novatrices

Malgré la large diffusion du propofol dans ses formulations actuelles, certains inconvénients existent encore et pourraient être amendés (stabilité de l'émulsion, risque de contamination bactérienne, hyperlipidémie). Le problème de la douleur à l'injection est différent dans la mesure où l'injection du vecteur lipidique n'est pas douloureuse lorsqu'il est seul ou associé à d'autres agents [48], ce qui laisse à penser que la douleur est due au propofol lui-même [49]. De nouvelles formulations du propofol sont actuellement à l'étude.

MICRO-ÉMULSIONS

Les émulsions actuelles sont fabriquées de telles sorte que la taille des goutelettes atteigne en moyenne 0,15-0,3 µm (macro-émulsions fines)[42]. Lorsque la taille de goutelettes est inférieure à 0,1 µm, on parle de micro-émulsion. Les micro-émulsions sont beaucoup plus stables [50], mais elles requièrent l'adjonction de surfactants. La formulation idéale chez l'homme reste à préciser, mais une première microémulsion, Aquafol® (Daewon Pharmaceutical Co, Ltd), a été comparée au Diprivan® chez 31 volontaires. Les propriétés cinétiques, dynamiques et les effets indésirables des deux produits étaient proches [51]. Cependant, les doses maximales tolérées du surfactant utilisé dans cette formulation limitent la dose d'Aquafol® à 100 mL par jour.

La présence d'une quantité plus importante de propofol libre dans la phase aqueuse de ces micro-émulsions rend les douleurs à l'injection à la fois plus fréquentes et plus intenses [52].

MICELLES POLYMÉRIQUES

Les solutions micellaires sont très stables et se conservent très longtemps [42]. Une nouvelle approche de la formulation du propofol a utilisé des copolymères de poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) et de poly(D,L-lactide) (PVP-PLA) pour solubiliser le propofol dans des micelles de 30 à 60 nm de diamètre [53]. Cette solution micellaire est ensuite lyophilisée et peut être reconstituée instantanément en une solution limpide par adjonction d'un milieu aqueux. Cette solution ne permet pas la croissance bactérienne [53]. À ce jour, seules des évaluations chez l'animal (rat [54], cheval [55]) sont disponibles. Elles montrent des propriétés pharmacologiques semblables à celles du Diprivan®.

Pharmacocinétique

Liaison protéique

Cinquante pour cent du propofol sanguin est lié aux hématies, dont 40 % aux membranes cellulaires, et 48 % est lié aux protéines plasmatiques, presque exclusivement l'albumine sérique [56], avec une fraction libre autour de 1,5 % dans une gamme de concentrations de 0,5 à 32 µg/mL [38].

Distribution

Après un bolus de propofol, les concentrations sanguines décroissent rapidement du fait d'une distribution extensive vers les compartiments périphériques. Cette distribution, qui abaisse rapidement les concentrations en dessous de la zone d'efficacité clinique, explique la rapidité du réveil, même après une perfusion continue de propofol. Le retour des compartiments profonds, et par voie de conséquence l'élimination secondaire du propofol sont lents, ce qui explique une demi-vie terminale sans rapport avec la durée d'action clinique dans la mesure où les concentrations concernées sont largement en dessous des valeurs efficaces.

Le propofol franchit aisément la barrière placentaire [57]. Il n'est pas actuellement formellement autorisé chez la femme enceinte.

Métabolisme, élimination

Moins de 1 % du propofol administré est excreté inchangé. Le propofol est rapidement métabolisé, principalement dans le foie en glucuro- et sulfoconjugués, composés inactifs éliminés par le rein. Le propofol subit également une hydroxylation en 4 par le cytochrome P450 2B6, aboutissant à la formation d'un 2,6-diisopropyl-1-4-quinol, qui peut également être conjugué. L'existence d'un métabolisme extra-hépatique du propofol a été attestée par l'apparition de métabolites pendant la phase anhépatique de la transplantation hépatique [58]. Ce métabolisme extrahépatique prend place essentiellement dans les reins [59] et dans l'intestin grêle [60]. Les poumons ne contribuent pas de façon significative à la clairance du propofol [61]. Cependant, de petites quantités de propofol sont éliminées dans l'air expiré, et une concentration télé-expiratoire peut être mesurée par spectrométrie de masse, et pourrait dans le futur être utilisée pour monitorer l'administration de propofol [62].

Modélisation pharmacocinétique

La modélisation pharmacocinétique du propofol a un intérêt tout particulier dans la mesure où elle sert de base à l'administration à objectif de concentration (AIVOC) de ce produit. La pharmacocinétique du propofol peut être décrite par un modèle tricompartimental dont les caractéristiques principales sont une clairance d'élimination élevée et une distribution rapide et importante à la fois vers le compartiement périphérique superficiel et le compartiment périphérique profond, avec un grand volume de distribution à l'équilibre. Plusieurs modèles pharmacocinétiques du propofol ont été publiés. Les plus importants sont résumés dans le Tableau 8-I. On les appelle en général du nom du premier auteur de la publication initiale. Ces quatre modèles diffèrent principalement par la taille du compartiment central et par la complexité (nombre de covariables significatives). Pour un adulte de poids et d'age moyen, tous ces modèles donnent des valeurs similaires de clairance et de volumes de distribution périphériques (*voir* Tableau 8-I). Le modèle de Marsh a été conçu spécifiquement pour être intégré dans le premier dispositif d'AIVOC, Diprifusor® [63]. Bien qu'il n'ait pas été établi chez des patients identifiés, il a été validé de façon prospective dans des situations variées [64-66] où il a montré sa capacité à décrire efficacement la cinétique du propofol chez l'adulte jeune. La principale critique que l'on peut faire à ce modèle est de n'intégrer que le poids total comme covariable. Il n'est, par conséquent, pas adapté pour décrire la cinétique du propofol chez le sujet âgé. D'ailleurs, son usage n'est pas recommandé au-delà de 55 ans. Le modèle de Schnider est un modèle de population établi chez des volontaires de poids normal âgés de 26 à 81 ans [67]. Des prélèvements sanguins nombreux et précoces ont permis une estimation fine du volume du compartiement central, qui est le plus petit de tous les modèles présentés. L'âge et la masse maigre sont des variables significatives de ce modèle qui est donc recommandé pour prédire les concentrations chez le sujet âgé. Malheureusement, la formule utilisée pour calculer la masse maigre dans ce modèle [68] donne des résultats faux voire absurdes chez l'obèse morbide (aboutissant à une baisse de la valeur, voire à des valeurs négatives chez les patients à IMC (index de masse corporelle) très élevé). Par conséquent, ce modèle dans sa forme actuelle n'est pas recommandé chez l'obèse morbide. Le modèle de Shnider a été integré dans les dispositifs d'AIVOC actuellement distribués. Un certain nombre de modèles pédiatriques ont été publiés [69-72]. Leur usage en AIVOC n'est actuellement pas validé.

Transfert du propofol au site d'action

L'AIVOC avec une cible plasmatique a représenté une amélioration très significative de l'administration du propofol [73]. Cependant, le sang n'est qu'un mode de transport de cette molécule, et il est rapidement paru intéressant de décrire puis de cibler une concentration au « site d'action » ou « site effet » plutôt qu'une concentration plasmatique lors d'une administration en AIVOC. Dans ce but, un soin tout particulier a été pris pour caractériser le temps de transfert du propofol vers ses récepteurs et la cinétique d'action de ce produit. Partant des travaux fondateurs de Fuseau et Sheiner [74], un compartiment « effet » de volume virtuel, caractérisé principalement par la vitesse à laquelle le propofol en sort (ke0) a été conçu. Par postulat, on définit la concentration dans le compartiment

Tableau 8-I Les principaux modèles pharmacocinétiques du propofol.

	Gepts, 1987 [207] n = 18	*Marsh, 1991 [70] n = ?*	*Schnider, 1998 [67] n = 24*	*Schuttler, 2000 [71] n = 270*
V1 (L)	16,9	0,228 × poids [16,0]	4,27	$9.3 * (\text{poids} / 70)^{0,71} * (\text{age} / 30)^{-0,39} * (1 + \text{bol} * 1,61)$ [8,31]
V2 (L)	35	0,472 × poids [33]	18,9 – 0,391 × (âge-53) [24]	$44,2 * (\text{poids} / 70)^{0,61} * (1 + \text{bol} * 0,73)$ [44,2]
V3 (L)	215	2,91× poids [204]	238	266
CL1 (L/min)	2,011	0,027× poids [1,899]	1,89 + 0,0456 × (poids -77) -0,0681 × (MM-59) + 0,0264 × (HT-177) [1,69]	Si âge ≤ 60 : $1,44 * (\text{poids} / 70)^{0,75}$ Si âge > 60 : $1,44 * (\text{poids} / 70)^{0,75}$ -(âge-60) * 0,045 [1,44]
CL2 (L/min)	1,927	0,026 × poids [1,788]	1,29 – 0,024 × (âge-53) [1,60]	$2,25 * (\text{poids} / 70)^{0,62} * (1 - \text{ven} * 0,40) * (1 + \text{bol} * 2,02)$ [2,25]
CL3 (L/min)	0,708	0,0096 × poids [0,669]	0,84	$0,92 * (\text{poids} / 70)^{0,55} * (1 - \text{bol} * 0,48)$ [0,92]

Les valeurs entre crochets représentent les paramètres calculés pour un homme de 40 ans, pesant 70 kg et mesurant 1,75 m, auquel on administre une perfusion de propofol et dont les échantillons sanguins sont artériels.

effet (« concentration effet ») à partir de l'effet observé. Elle est alors égale à la concentration plasmatique qui à l'équilibre produit le même effet. La concentration effet suit la concentration plasmatique avec un retard (hystérésis d'effet) décrit par la constante de trasnfert sang/site d'action (*voir* Figure 8-3). Lorsque le Diprifusor® a été commercialisé, l'intérêt clinique de cette concentration effet a été sous-estimé, et une valeur non paramétrique de la constante ke0 a été associée au modèle pharmacocinétique de Marsh sans autre ajustement [209]. Schnider a été le premier à publier un modèle complet cinétique et dynamique du propofol [75]. Il a décrit un paramètre physiologique de transfert indépendant de toute modélisation, le délai d'action maximale (*time du peak effect*, Tpeak) est estimé pour le propofol à 1,6 minutes [76]. L'existence de ce paramètre permet de valider les valeurs proposées de la constante de transfert ke0 en les confrontant à l'action clinique. Elle a également permis le calcul du ke0 qu'il faut lier aux paramètres cinétiques du modèle de Marsh pour obtenir le Tpeak décrit par Schnider [77]. Les difficultés observées dans la modélisation de la phase initiale à la fois sur le plan cinétique (estimation du volume du compartiement central, non prise en compte du temps de mélange sang/agent et de la reciruclation initiale) et dynamique (monitorage de l'EEG avec retard lié au temps de calcul, validité des modèles dynamiques proposés) amène à des incertitudes dans la description de la phase d'induction de l'anesthésie [78, 79]. La variabilité initiale reste cependant moindre avec les dispositifs d'AIVOC qu'avec l'administration traditionnelle d'un bolus d'induction [80].

Interactions pharmacocinétiques

Aux concentrations cliniques, le propofol est un inhibiteur enzymatique, agissant surtout sur le système des cytochromes P450 [81-83]. Le propofol aux concentrations cliniques inhibe également la mono-oxygénase rénale [84]. In vivo, le propofol peut diminuer la clairance de l'alfentanil [85].

À l'inverse, la glucuroconjugaison est une voie métabolique très robuste, et même des inhibiteurs très puissants de la glucuronyltransférase sont incapables de modifier de façon significative la clairance du propofol [86].

Applications cliniques, posologies et modes d'administration

Le propofol peut être utilisé pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale à tous les âges de la vie à partir d'un mois. Il est également utilisé pour la sédation en anesthésie et en réanimation.

Agent d'induction et d'entretien de l'anesthésie générale

La dose d'induction recommandée est de 1,5 à 2,5 mg/kg chez l'adulte jeune. Elle doit être réduite et adapatée aux effets cliniques (titration) chez les sujets âgés [87].

Associé à un morphinique, le propofol peut être utilisé pour la mise en place d'un masque laryngé ou l'intubation sans curare qui nécessitent une anesthésie profonde avec une dépression des réflexes pharyngolaryngés [88, 89]. La rapidité du réveil et sa qualité (caractère plaisant) sont des arguments en faveur de sa large utilisation. Toutefois, administré en dose unique pour l'induction (l'entretien de l'anesthésie étant assuré par un autre hypnotique), ces bénéfices ne sont perceptibles que pour une anesthésie ne dépassant pas 60 à 90 minutes [90].

L'utilisation conjointe d'une dose modérée de midazolam permet de réduire la posologie de propofol de 30 à 50 % [91]. Le protoxyde d'azote diminue de 25 % environ les besoins en propofol [92]. L'association de morphiniques et de propofol est synergique [93], mais la synergie dépend de l'intensité de la stimulation adrénergique associée. Elle est ainsi bien moindre pour la perte de connaissance que pour l'incision chirurgicale [94].

L'entretien de l'anesthésie est obtenu par une perfusion continue de 4 à 10 mg/kg/h (pour les enfants de plus de 3 ans, des vitesses de 9 à 15 mg/kg/h peuvent être nécessaires).

Utilisation du propofol en AIVOC

Les concentrations efficaces de propofol dans nombre de situations cliniques sont maintenant bien connues. La perte de connaissance nécessite en règle 4 à 6 µg/mL selon que le patient est prémédiqué ou non [95]. Pendant l'entretien de l'anesthésie, les concentrations requises dépendent de l'intensité de la stimulation chirurgicale et des agents associés (morphiniques surtout). Elles sont le plus souvent entre 2 et 8 µg/mL. En général, à la fin d'une perfusion de propofol, les patients ouvrent les yeux pour une concentration entre 0,8 et 1,5 µg/mL, selon les concentrations résiduelles des agents co-administrés et l'état physiologique du patient. C'est la raison pour laquelle, en l'absence de monitorage de la profondeur du sommeil, il n'est pas recommandé de cibler moins de 2 µg/mL de propofol, au risque d'augmenter le risque de mémorisation per-opératoire. Dans le cadre de la sédation consciente, que l'AIVOC soit manipulée par l'anesthésiste ou le patient (sédation autocontrôlée) dans le cadre d'études cliniques, la concentration habituellement associée à une anxiolyse efficace sans perte de connaissance est entre 1 et 1,5 µg/mL. Ceci correspond à une vitesse de perfusion de 1 à 3 mg/kg/h.

L'utilisation du propofol en AIVOC n'est aujourd'hui autorisée en pratique clinique de routine que chez l'adulte.

Agent de sédation interventionnelle

Administré sous forme de bolus itératifs (0,5 mg/kg) ou utilisé en perfusion continue à une posologie de 1 à 4 mg/kg/h, en AIVOC (1 à 4 µg/mL), voire en sédation contrôlée par le patient, la maniabilité du propofol (délai et durée d'action brefs) en font un agent parfaitement adapté à la réalisation de sédations en ventilation spontanée. Il est ainsi utilisé dans le cadre des endoscopies digestives [96], de la radiologie [97] et de la cardiologie [98] interventionnelles, de même qu'en sédation de complément des anesthésies locales ou locorégionales [99].

Agent de sédation en réanimation

Le propofol est de plus en plus utilisé pour la sédation en réanimation, où il permet souvent un temps de sevrage et une extubation plus rapide que le midazolam, surtout lorsqu'il est associé à du rémifentanil [100]. Ses propriétés pharmacodynamiques le rendent, par exemple, intéressant pour la sédation des traumatisés crâniens [101]. Sa pharmacocinétique semble altérée avec une augmentation de sa demi-vie d'élimination terminale [102].

Cependant, son usage en AIVOC avec un modèle pharmacocinétique publié pour l'adulte jeune a permis une titration simplifiée [103].

Son usage n'est pas recommandé chez l'enfant et requiert chez l'adulte certaines précautions, du fait de la publication d'acidoses métaboliques graves avec dépression myocardique (syndrôme de perfusion du propofol, *voir* infra) [104].

En réanimation, des doses initiales de propofol de 0,3 à 2 mg/kg suivies de bolus de 25 à 50 mg peuvent être utilisées pour mettre en place la sédation. Chez les sujets agités, des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/h peuvent être nécessaires, leur durée doit être limitée. La dose maximale par jour ne devrait pas excéder 15 mg/kg/h.

Propriétés pharmacodynamiques

Système nerveux central

Le propofol a sur le système nerveux central des effets proches de ceux du thiopental : effet biphasique sur l'EEG, action anticonvulsivante, y compris dans le traitement d'états de mal épileptiques [105], diminution du débit sanguin cérébral parallèle à la réduction de la consommation cérébrale d'oxygène [106]. Le propofol préserve l'autorégulation du débit sanguin cérébral [107] et conserve ses effets bénéfiques même lorsque la pression artérielle systémique est maintenue avec l'aide d'agents vasococonstricteurs [108]. Une diminution de la pression intracrânienne est consécutive à l'effet sur le DSC. La pression de perfusion cérébrale est maintenue tant que la pression artérielle moyenne reste à un niveau suffisant [109].

Le propofol n'a pas d'action antalgique.

Lors de l'induction par le propofol, des mouvements anormaux de libération sous-corticale sont parfois observés. Ils ne doivent pas être confondus avec des crises convulsives.

Effets hémodynamiques

L'induction de l'anesthésie par le propofol entraîne une chute tensionnelle qui peut atteindre 40 %, par vasodilatation artérielle et surtout veineuse. Par rapport au thiopental, la chute tensionnelle est majorée par l'absence de tachycardie réactionnelle. En effet, le propofol provoque un réétalonnage (*resetting*) du baroreflexe au profit de la composante parasympathique. L'action du propofol sur la contractilité cardiaque reste un sujet de controverse sans conséquence clinique documentée aux concentrations usuelles [110]. Les effets hémodynamiques du propofol sont particulièrement marqués chez le sujet âgé, les patients hypovolémiques, lors de l'administration conjointe de morphinomimétiques (surtout s'il n'existe pas de stimulation adrénergique), ou encore chez les sujets débilités [111]. Leur intensité maximale est retardée par rapport à celle de l'effet hypnotique et ce d'autant que le sujet est plus âgé [112].

Effets respiratoires

Les effets ventilatoires de l'induction par le propofol sont dose dépendants et non spécifiques : diminution de la fréquence respiratoire et du volume courant pouvant aller jusqu'à une apnée dont la fréquence et la durée dépendent aussi de la vitesse d'injection [113]. La réponse ventilatoire au CO_2 et à l'hypoxie normocapnique est altérée [114]. La vasoconstriction pulmonaire hypoxique est peu modifiée sous propofol. L'importance clinique de cette propriété reste cependant à préciser.

La dépression de la réactivité de la sphère pharyngolaryngée est plus importante sous propofol que sous thiopental ce qui explique son utilisation préférentielle lors des intubations sans curare [115]. Le propofol diminue modérément le tonus bronchomoteur basal mais réduit la brochoconstriction induite par de multiples agents pharmacologiques in vivo chez l'animal [116]. Même si ces effets sont obtenus à des concentrations élevées, une moindre fréquence de bronchospasmes et de sibilants au décours d'une intubation trachéale a été mesurée chez des asthmatiques lorsque l'induction était réalisée par du propofol en comparaison avec des barbituriques [117].

Autres effets

Le propofol est utilisable chez les sujets sensibles à l'hyperthermie maligne [118], chez les porteurs d'une myopathie ou d'une porphyrie hépatique asymptomatique [119].

ANTI-OXYDANT

Le propofol possède des activités anti-oxydantes liées à sa proximité chimique de la vitamine E. Leur intérêt en pratique clinique reste l'objet d'investigations, par exemple comme protecteur dans les syndrômes d'ischémie-reperfusion [120-122].

ANTI-ÉMÉTIQUE

Le propofol possède un effet anti-émétique et anti-nauséeux à des concentrations infra-hypnotiques [123]. Le site de cette action reste mal précisé. Le propofol peut également prévenir les nausées et vomissements induits par certaines chimiothérapies.

Le propofol peut également soulager le prurit induit par l'administration péridurale ou intrarachidienne de morphiniques, ou par cholestase.

Effets indésirables

DOULEUR À L'INJECTION

L'injection de propofol peut être douloureuse (30 à 70 % des cas), surtout s'il est administré dans une veine de petit calibre. De nombreuses techniques ont été proposées pour tenter de réduire la fréquence de cet effet indésirable. La plus efficace semble être l'administration de xylocaïne 20 à 40 mg juste avant le propofol. Certains ont pu proposer de mettre la xylocaine directement dans la seringue de propofol [124]. Cependant, l'adjonction de xylocaine à des doses supérieures à 20 mg pour 200 mg de propofol, surtout si l'injection n'est pas immédiate, peut modifier l'émulsion [125, 126]. Bien que la douleur soit liée à la molécule elle-même et pas au solvant, la nature du vecteur lipidique et en particulier la présence ou non de triglycérides à chaînes longues semble influencer la fréquence et l'intensité de cette douleur sans modifier les propriétés pharmacologiques de l'émulsion.

SYNDROME DE PERFUSION DU PROPOFOL

Le terme « syndrome de perfusion du propofol » (PRIS) a été utilisé pour la première fois en 1998 pour décrire un tableau clinique associé à la perfusion de propofol chez des enfants traités en réanimation pour des atteintes respiratoires [127]. Ce tableau associait une acidose métabolique à une défaillance cardiovasculaire mortelle dans 83 % des cas. Ensuite, des cas sporadiques ont été publiés, chez l'adulte comme chez l'enfant, conduisant la FDA en 2006 à l'examen rétrospectif de toutes les morts attribuées au propofol administré en sédation [128]. Le PRIS, défini comme

une acidose métabolique avec ou sans rhabdomyolyse et défaillance myocardique progressive, a ainsi été retrouvé chez 15 enfants et 27 adultes. La première étude prospective sur la fréquence du PRIS est parue en 2009, où les patients de 11 réanimations médicales recevant du propofol en sédation de plus de 24 heures ont été examinés quotidiennement à la recherche de signes de PRIS [129]. Onze patients sur 1017 (1,1 %) ont présenté de tels signes, avec une mortalité de 18 %. La physiopathologie de ce syndrome demeure mystérieuse. Elle n'est probablement pas univoque et associe l'impact dose-dépendant du propofol sur l'activité bêta-adrénergique du myocarde et les troubles du métabolisme mitochondrial aggravés par la perfusion lipidique [130]. En pratique, il est recommandé de maintenir un apport glucidique suffisant chez les patients de réanimation sédatés par le propofol, et d'éviter les vitesses de perfusion excessives ou les sédations trop prolongées [104].

MANIFESTATIONS ALLERGIQUES

Le propofol n'est pas histaminolibérateur, mais de rares cas de manifestations anaphylactiques vraies ont été rapportés à la molécule même de propofol (0,4 % de l'ensemble des réactions peranesthésiques décrites) [131].

Analogues du propofol

Une autre approche pour tenter de résoudre les problèmes générés par le propofol en émulsion lipidique est de modifier la molécule elle-même. Ainsi, plusieurs analogues du propofol ont été proposés. Le seul qui soit aujourd'hui au stade des investigations cliniques est une prodrogue hydrosoluble du propofol : le fospropofol (GPI 15715, Aquavan® MGI Pharma Inc., Minneapolis, MN) [132]. In vivo, la molécule est clivée par les phosphatases alcalines en phosphate, formaldehyde et propofol (Figure 8-5). Le délai d'action est prolongé par le nécessaire clivage de la molécule [133], et par voie de consequence, le fospropofol est surtout proposé pour la sédation [134].

Étomidate

L'étomidate (R(+)-éthyl-1-(a-méthyl-benzyl)-1H-imidazole-5-carboxylate) est un agent anesthésique intraveineux de durée d'action courte découvert par Janssen en 1964 [135] (Figure 8-6).

L'étomidate (Hypnomidate® ou Lipuro®) se caractérise par un faible retentissement hémodynamique qui en fait un agent d'induction de choix chez le cardiopathe. Son utilisation reste limitée en raison d'une inhibition dose-dépendante de la sécrétion corticosurrénalienne [136].

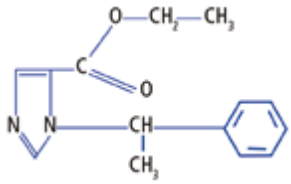


Figure 8-6 Structure moléculaire de l'étomidate.

Propriétés physicochimiques

L'étomidate existe sous forme de deux isomères optiquement actifs (énantiomères). Seul l'isomère dextrogyre (R-) a des propriétés anesthésiques significatives (rapport de puissance R/S : 10/1), et par conséquent l'étomidate commercialisé ne contient que la forme R. [137].

- L'étomidate est un dérivé imidazolé, instable en solution aqueuse, dilué dans du propylène glycol à 35 % (Hypnomidate®) (pH 5,6 ; osmolarité 4600 mOsmol/kg) ou dans un solvant lipidique LMT/MCT (Lipuro®) (pH 7,6 ; osmolarité 400 mOsmol/kg). Cette dernière formulation diminue de façon importante les douleurs à l'injection, les thrombophlébites locales et l'hémolyse [48, 138].
- Son pKa de 4,24 explique qu'il ne soit pratiquement pas ionisé à pH physiologique (1 %). La présence du cycle imidazolé sur la molécule la rend hydrosoluble à pH acide et liposoluble au pH physiologique. Il est modérément fixé aux protéines (76 %) et principalement à l'albumine [139].
- Le poids moléculaire du sulfate d'étomidate est de 342.
- L'étomidate est conditionné sous forme d'ampoules de 10 mL contenant 20 mg d'étomidate.

Pharmacocinétique

Après injection intraveineuse, l'importance de la forme libre non ionisée explique une diffusion intracérébrale rapide et un pic de concentration obtenu dans les 2 minutes suivant l'administration [140]. L'élimination cérébrale est précoce du fait d'une redistribution vers un compartiment périphérique comprenant des tissus richement vascularisés (muscles, cœur, poumon, rein...) [141, 142]. Ces phénomènes de redistribution permettent un réveil précoce même lors d'une administration en perfusion continue sous réserve qu'elle n'excède pas 2 heures.

L'étomidate est hydrolysé par des estérases hépatiques en un dérivé carboxylique inactif [142]. Environ 2 % de la dose sont éliminés dans les urines.

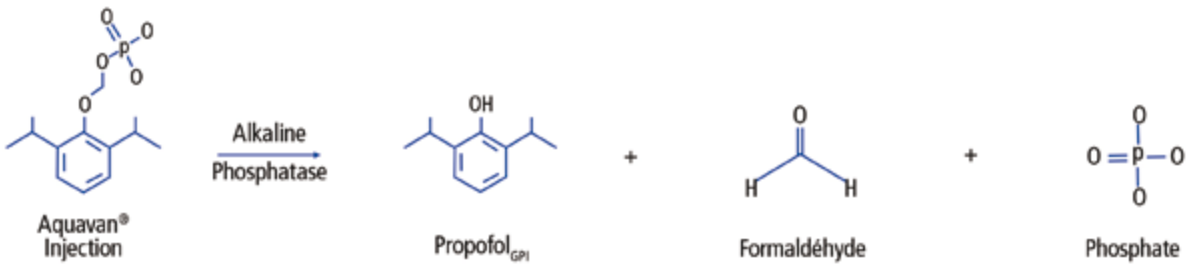


Figure 8-5 Structure moléculaire du fospropofol.

La pharmacocinétique de l'étomidate peut être décrite par un modèle tricompartimental [142] avec une clairance d'éliminaiton autour de 1000 mL/min ; un volume de distribution à l'équilibre autour de 3,5 à 4,5 L/kg et une demi-vie d'élimination d'environ 5 heures. La clairance métabolique de l'étomidate est élevée, proche du debit sanguin hépatique, et de ce fait, dépend plus du débit cardiaque que des fonctions enzymatiques. Cependant, un choc hémorragique modéré chez le cochon n'entraîne que des modifications pharmacocinétiques mineures [143], et la clairance de l'étomidate reste inchangée chez le cirrhotique chez qui la prolongation de la demi-vie est due principalement à l'augmentation des volumes de distribution [144].

Chez les sujets âgés, la distribution initiale de l'étomidate est perturbée, ce qui entraîne une augmentation de la concentration initiale pour une même dose d'induction [145]. Il existe une corrélation entre l'âge des patients et la diminution de la clairance d'élimination, entraînant un allongement de la demi-vie d'élimination chez les sujets âgés.

L'utilisation d'un solvant lipidique ne modifie pas les propriétés cinétiques de l'étomidate [146].

Posologie et mode d'administration

Après une dose de 0,3 mg/kg, les concentrations plasmatiques sont en moyenne comprises entre 1,3 et 1,6 µg/mL selon la vitesse d'injection (10-30 secondes) [147]. Les relations entre concentration d'étomidate et effet hypnotique ont été caractérisées, avec des concentrations anesthésiques autour de 0,3 à 0,5 µg/mL, et l'apparition de burst suppressions à l'EEG pour des concentrations supérieures à 1 µg/mL [145].

La dose d'induction recommandée est de 0,3 mg/kg, diminuée chez le sujet âgé autour de 0,15 à 0,2 mg/kg. Cependant, dans la mesure où l'administraiton d'étomidate n'a que peu d'effets hémodynamiques, les conséquences cliniques d'un surdosage sont faibles, et chez les patients hémodynamiquement fragiles, une dose d'induction importante (0,4 mg/kg) permet, avec un monitorage EEG approprié, de retarder le recours à un hypnotique d'entretien, toujours vasodilatateur.

Chez les enfants de moins de 15 ans, des doses allant jusqu'à 0,4 mg/kg peuvent être nécessaires.

L'étomidate n'est pas recommandé pour l'entretien de l'anesthésie ou pour des perfusions prolongées du fait de l'inhibition de la synthèse du cortisol.

Propriétés pharmacodynamiques

Comme le thiopental et le propofol, l'étomidate agit par stimulation du récepteur $GAGA_A$ [148].

Effets sur le système nerveux central

Les effets de l'étomidate sur l'EEG ne sont pas spécifiques avec une activation initiale (ondes β) peu marquée, puis un ralentissement (ondes Δ) lorsque la concentration augmente. Il possède un effet anti-convulsivant mais peut entraîner l'activation de foyers épileptogènes préexistants [149]. Il augmente la latence et diminue l'amplitude des potentiels évoqués auditifs précoces [150] et a un effet dépresseur du métabolisme cérébral dose dépendant. Les effets hypnotiques de l'étomidate sont reflétés par l'index bispectral (BIS™) [151]. La diminution de la CMRO2 s'accompagne d'une baisse du débit sanguin local et de la pression intracrânienne. La pression de perfusion cérébrale est inchangée ou augmentée car la pression artérielle moyenne demeure stable [152]. L'autorégulation du débit sanguin cérébral est maintenue [153-155]. Un effet protecteur cérébral au niveau cellulaire a été évoqué chez l'animal [154, 155]. L'étomidate diminue la pression intra-oculaire de 30 à 50 % après une dose d'induction de 0,3 mg/kg [156].

Il est dépourvu d'effet analgésique.

Effets cardiovasculaires

L'étomidate a des effets minimes sur les paramètres hémodynamiques et la fonction myocardique. Après une dose d'induction de 0,3 mg/kg, des baisses modérées (< 10 %) de la pression artérielle moyenne, des résistances vasculaires périphériques [157] et de l'index cardiaque sont enregistrées, alors que la fréquence cardiaque s'accélère (10 %) [158]. Toutefois, le volume d'éjection systolique, la pression télédiastolique du ventricule gauche et la contractilité myocardique sont peu modifiés [159, 160]. La modicité des effets hémodynamiques est retrouvée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque [160] ou une cardiopathie ischémique [161], l'étomidate entraînant dans ce dernier cas une vasodilatation coronarienne et une modification non significative de la consommation d'oxygène myocardique. La stabilité des paramètres cardiovasculaires sous étomidate s'explique par l'absence d'effet sur les tonus veineux et artériels systémiques et pulmonaires, la conservation du tonus sympathique et la préservation du baroréflexe [162].

Effets respiratoires

Les effets dépresseurs respiratoires de l'étomidate sont modérés. L'administration d'une dose d'induction de 0,3 mg/kg s'accompagne d'une apnée dans 30 à 40 % des cas [163]. Lorsque la ventilation spontanée est maintenue, l'accélération de la fréquence respiratoire compense partiellement la diminution du volume courant. La réponse ventilatoire à l'hypercapnie et à l'adjonction de charges inspiratoires est diminuée. L'étomidate n'a pas d'action sur la musculature lisse bronchique.

Effets sur la fonction surrénalienne

La partie imidazole de la molécule d'étomidate se lie à un certain nombre d'iso-enzymes du cytochrome P450. Ainsi apparaît une inhibition dose dépendante et reversible de la synthèse des corticoïdes par atteinte des 11β-, 17α-, et 18-hydroxylases, et de la 20,22 lyase. Ceci se traduit par la diminution de la sécrétion de cortisol, l'accumulation de ses précurseurs, la diminution de l'aldostérone et une augmentation réflexe de la sécrétion d'ACTH. Après une dose unique de 0,3 mg/kg, elle persiste environ 6 à 8 heures après un pic à 4 heures [164].

Alors que l'administration d'étomidate pendant plusieurs jours en réanimation a été associée à une augmentation de mortalité [165], il n'existe pas d'argument clinique formel pour limiter l'utilisation de l'étomidate dans le cadre de l'anesthésie chez les malades les plus sévères.

Cependant, une récente controverse a suggéré que même la dose unique d'étomidate utilisée pour l'intubation endotrachéale pouvait avoir des effets délétères chez des patients en choc septique, et devait être associée à une opothérapie substitutive chez les traumatisés crâniens [166]. Les données les plus récentes ne confortent pas cette position et semblent indiquer que l'étomidate

per se n'a pas d'effets sur la mortalité des patients septiques de réanimation, et que l'adjontion d'hormones surrénaliennes est inutile [167, 168].

Autres effets indésirables

MOUVEMENTS ANORMAUX

La survenue de mouvements anormaux à type de myoclonies est fréquente après injection d'étomidate particulièrement chez le sujet jeune et en l'absence de prémédication. Ces myoclonies correspondraient à une désinhibition de structures sous corticales responsable d'une activation motrice extrapyramidale. Les manifestations motrices peuvent aussi survenir en phase de réveil et prendre la forme d'une rigidité musculaire [169]. Ces effets peuvent être réduits par l'administration préalable de midazolam, de dexmédétomidine ou d'un morphinique. Toux et hoquet sont également d'observation fréquente.

DOULEUR À L'INJECTION

L'utilisation de propylène-glycol comme solvant confère à la solution d'étomidate une hyperosmolarité responsable de douleurs à l'injection (jusqu'à 50 %), de thrombophlébites (20 %), d'une histaminolibération et de rares cas d'hémolyse [170]. L'administration dans un solvant lipidique fait disparaître ces effets indésirables [171].

NAUSÉES ET VOMISSEMENTS

L'administration d'étomidate est associée à une fréquence accrue de nausées et vomissements (30 à 40 %), une prophylaxie contre cet effet est fortement recommandée. Cette fréquence élevée de nausées et de vomissements après étomidate pourrait, elle aussi, être dépendante de l'éthylène-glycol [171].

AUTRES EFFETS

L'étomidate est porphyrinogénique in vitro et est donc contre-indiqué chez les patients présentant une porphyrie hépatique [172]. Quelques cas de manifestations anaphylactiques vraies ont été rapportés dans la littérature depuis l'introduction de cet agent en pratique clinique en 1972, leur rareté fait cependant considérer l'étomidate comme un agent sûr chez le patient allergique.

Utilisation clinique

Du fait de ces effets indésirables, les indications de cet agent sont restreintes à l'induction de l'anesthésie. Il est, en particulier, recommandé chez les patients dont la réserve cardiaque est réduite (insuffisance cardiaque, angor...) [173] ou l'état hémodynamique instable (hypovolémie...) [143]. La limitation des phénomènes tonicocloniques nécessite l'administration préalable d'un morphinique ou de benzodiazépines.

La stabilité hémodynamique qu'il procure en fait également l'agent d'induction rapide le plus utilisé dans les unités d'urgence [174], malgré le débat sur son usage chez les patients septiques (*voir* supra).

Nouvelles molécules dérivées de l'étomidate

Compte tenu de l'intérêt de l'étomidate chez les patients hémodynamiquement fragiles, des recherches récentes ont essayé de concevoir des molécules dérivées de l'étomidate qui garderaient son profil hémodynamique favorable mais n'inhiberaient pas l'axe corticosurrénalien. Deux molécules sont ainsi au stade préclinique de leur développement.

Le *méthoxycarbonyl-étomidate* (MOC-étomidate) contient une seconde fonction ester qui le rend accessible à la dégradation par les estérases tissulaires. Ainsi, ce composé qui garde pratiquement la puissance anesthésique de l'étomidate a une durée d'action très courte et est rapidement dégradé en un composé inactif sur la fonction surrénalienne, dont l'inhibition ne perdure pas au-delà de l'effet hypnotique [175].

Le *carbo-étomidate* contient un cycle pyrrole à 5 branches au lieu du cycle imidazole. La perte de l'atome d'azote libre du cycle imidazole empêche les interactions avec les atomes de fer et diminue par trois la capacité d'inhibition de la synthèse des corticoïdes de cette molécule qui garde par ailleurs ses capacités anesthésiques [176].

Kétamine

La kétamine (Kétalar®) est un anesthésique général dont les effets psychodysleptiques ont limité les indications à certaines situations cliniques où il reste un produit de référence (choc, tamponnade, asthme aigu grave). Toutefois, ses effets inhibiteurs sur le récepteur NMDA à faible posologie lui confèrent des propriétés analgésiques à l'origine d'un renouveau de son intérêt clinique [177].

Propriétés physicochimiques

La kétamine est une arylcycloalkylamine dérivée de la phencyclidine de poids moléculaire 238 dont le pKa est de 7,5 (Figure 8-7). Elle est hydrosoluble et disponible en solutions de 10 ou 50 mg/mL (pH = 3,5-5,5) dont le solvant est neurotoxique (chlorobutanol). Ces solutions sont stables à température ambiante, limpides et incolores. C'est un mélange racémique de 2 isomères en quantité égale. L'isomère S(+) dont l'activité est quatre fois plus puissante que celle de l'isomère R(-) est associé à un réveil plus rapide, moins de phénomènes hallucinatoires et un effet stimulant cardiovasculaire plus important [178]. Une formulation ne contenant que cet isomère est commercialisée dans certains pays.

Pharmacocinétique

Liposoluble et faiblement liée aux protéines plasmatiques (12 % à 35 %) [179], la kétamine a un début d'action rapide (< 60 secondes) et un grand volume de distribution. Par voie intramusculaire ou orale, sa biodisponibilité est respectivement

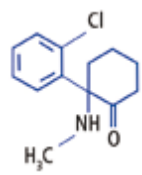


Figure 8-7 Structure moléculaire de la kétamine.

de 93 % et 17 %, la concentration plasmatique maximale étant obtenue 15 minutes après l'injection IM [180]. La fin de l'action hypnotique intervient 10-15 minutes après un bolus IV et s'explique, comme pour le thiopental, par une redistribution vers les tissus moins vascularisés. La kétamine subit une N-déméthylation hépatique par le système des cytochromes P450. Ses voies métaboliques sont complexes. Le métabolite principal (norkétamine) est pharmacologiquement actif avec une activité hypnotique et analgésique entre 3 et 10 fois inférieure à celle de la kétamine [181]. La clairance métabolique de la kétamine est élevée, de l'ordre de grandeur du débit sanguin hépatique. Ell est donc dépendante du débit et pas de la clairance métabolique intrinsèque. La kétamine et ses métabolites sont *in fine* éliminés par le rein. En cas d'insuffisance rénale, les métabolites actifs peuvent ainsi s'accumuler [182]. Une tachyphylaxie est observée lors de l'administration répétée de kétamine et serait liée en partie à un phénomène d'accoutumance [181]. La clairance de la S(+) kétamine est significativement plus élevée lorsque l'isomère est administré seul que lorsqu'il est dans le mélange racémique, ce qui suggère une inhibition du métabolisme de la S(+) kétamine par la R(-)[183].

Relations concentration-effet

Les concentrations efficaces de kétamine varient selon les effets de 70 ng/mL (alteration de la mémoire) à 500 ng/mL (effets psychodysleptiques importants)[184]. Cependant, des effets « psychédéliques » (hallucinations, perte de la notion du temps, sentiment d'irréalité...) peuvent survenir pour des concentrations très faibles (50 ng/mL)[184]. Les effets analgésiques apparaissent au-dessus de 100 ng/mL y compris chez les patients souffrant d'allodynie et d'hyperalgésie après une lesion nerveuse [184]. Cette valeur de 100 ng/mL est également celle préconisée pendant les interventions pour prévenir l'hyperalgésie postopératoire induite par les morphiniques. Elle correspond à une perfusion de 5 µg/kg/min [185].

Posologies et mode d'administration

Par voie intraveineuse, l'induction de l'anesthésie est obtenue avec une dose de 1 à 4,5 mg/kg (en règle une dose de 2 mg/kg entraîne une anesthésie chirurgicale pendant 5-10 minutes). L'entretien requiert des débits de 10 à 45 µg/kg/min. La perte de connaissace peut également être obtenue par injection intramusculaire (6,5 à 13 mg/kg). Chez l'enfant, la kétamine a été utilisée par voie rectale (avec une biodisponibilité de 25 % du fait du premier passage hépatique) et nasale (avec une biodisponibilité de 50 %) [186]. La voie nasale ne peut cependant pas être utilisée pour induire l'anesthésie car elle requiert des volumes importants.

Effets pharmacodynamiques

Effets sur le système nerveux central

La kétamine déprime l'activité fonctionnelle et électrophysiologique de différentes régions du néocortex et de structures sous corticales (thalamus), mais active celle du système limbique (anesthésie « dissociative »). Elle produit un état cataleptique associant un sommeil superficiel à des mouvements non coordonnés parfois indépendants de toute stimulation, une hypertonie musculaire, une lacrymation et une hypersalivation. Les yeux sont souvent ouverts, les pupilles dilatées, le réflexe cornéen conservé et un nystagmus est fréquent. Cet état s'accompagne d'une analgésie, d'une amnésie et de phénomènes psychodysleptiques au réveil.

Les effets analgésiques observés à faible concentration sont secondaires à une action antagoniste sur les récepteurs NMDA. Ces récepteurs sont principalement mis en jeu lorsqu'il existe une stimulation nociceptive répétitive à haute fréquence responsable d'une sommation centrale des stimuli (*wind-up*) ou dans les états d'hyperalgésie [187, 188]. La kétamine potentialise les effets antinociceptifs de la morphine, retarde et atténue les phénomènes de tolérance aux morphiniques dans lesquels le système glutaminergique est impliqué [188]. Les effets hallucinogènes, de même que les effets antidépresseurs, seraient liés à une action agoniste sur les récepteurs de type sigma autrefois classés parmi les récepteurs des opioïdes [189]. Une action neuroprotectrice expérimentale est rattachée à l'inhibition de l'action du glutamate et du relargage des catécholamines lors de l'ischémie [190].

La kétamine augmente le débit sanguin cérébral et la pression intracrânienne du fait d'une augmentation de la pression artérielle systémique [191]. Elle préserve l'autorégulation du débit sanguin cérébral et n'a pas d'activité épileptogène. La transmission des potentiels évoqués somesthésiques est augmentée par la kétamine alors que celle des potentiels auditifs est peu affectée [192].

Effets cardiovasculaires

Les effets cardiovasculaires de la kétamine résultent essentiellement d'une augmentation des catécholamines circulantes secondaire à une stimulation sympathique centrale. Il s'y associe une inhibition du recaptage neuronal et non neuronal de ces amines. La résultante est une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et du débit cardiaque [193]. La co-administration avec un agent anesthésique déprimant l'activité sympathique centrale limite ces effets [194]. L'action directe de la kétamine au niveau des fibres musculaires lisses est une relaxation responsable d'une vasodilatation qui est cependant masquée par la stimulation centrale [195]. Expérimentalement la réponse inotrope du myocarde à la kétamine varie selon l'espèce. Sur le myocarde auriculaire humain in vitro, il n'existe pas d'effet inotrope négatif aux concentrations cliniques [196].

Effets respiratoires

La kétamine déprime la réponse ventilatoire à différents stimuli (hypercapnie, hypoxie) mais n'altère pas la ventilation minute voire l'augmente à la différence des autres anesthésiques IV [197]. Une apnée est cependant possible lors d'une injection trop rapide ou en association avec un morphinique. Utilisée seule, elle préserve le tonus des muscles respiratoires intercostaux, n'induit pas de diminution de la CRF, prévient l'apparition d'atélectasies et garantit ainsi la qualité des échanges gazeux [198, 199]. La diminution du tonus des muscles des voies aériennes supérieures est moindre qu'avec les autres agents IV mais la kétamine ne protège pas contre les risques d'inhalation en cas d'estomac plein. L'hypersécrétion des glandes salivaires et bronchiques justifie l'administration préalable d'atropine notamment chez l'enfant. La kétamine est le seul anesthésique IV qui possède des propriétés bronchodilatatrices expérimentales constantes et puissantes aux concentrations cliniques [199]. Cet effet dose dépendant est médié par voie nerveuse, l'action directe sur la fibre musculaire lisse n'existe qu'à concentration élevée.

Autres effets

Les manifestations psychodysleptiques (hallucinations, délire...) sont fréquentes au réveil [193]. Leur fréquence dépend de la dose, elle peut atteindre 30 %, est plus importante chez la femme et diminue avec l'âge ou la répétition des anesthésies [181]. L'administration conjointe d'une benzodiazépine ou de propofol prévient ces phénomènes. De façon en apparence paradoxale, la kétamine est efficace pour prévenir l'agitation induite chez l'enfant par les halogénés [200].

La kétamine n'est pas histaminolibératrice et les accidents anaphylactiques sont exceptionnels. Elle n'est pas recommandée chez les patients sensibles à l'hyperthermie maligne en raison de la stimulation sympathique. Elle peut provoquer des contractions utérines lors du premier trimestre de la grossesse [201].

Utilisation clinique

Induction et entretien de l'anesthésie

L'induction de l'anesthésie générale nécessite une dose de 2 à 3 mg/kg, l'entretien entre 15 et 90 µg/kg/min. La voie intramusculaire requiert une posologie de 5 à 10 mg/kg pour l'induction. La kétamine est parfois utilisée en prémédication per os chez l'enfant (3-6 mg/kg) ou par voie IM (2-3 mg/kg).

Les états de choc hémorragique représentent une indication de choix du fait de la stimulation sympathique centrale qu'elle induit, mais sa posologie doit être réduite (0,5-1,5 mg/kg) [202]. Dans les chocs prolongés, cet effet indirect ne permet plus de contrebalancer l'action vasodilatatrice directe qui pourra alors majorer l'hypotension [203]. Dans les tamponnades, en plus de ses effets cardiovasculaires bénéfiques, la kétamine maintient la ventilation spontanée et évite les conséquences hémodynamiques délétères d'une ventilation contrôlée en pression positive. Elle est aussi particulièrement intéressante pour l'anesthésie des patients présentant une hyperréactivité bronchique. Utilisée en association avec d'autres anesthésiques IV, elle permet d'en réduire la posologie et d'améliorer leur tolérance hémodynamique. Son index thérapeutique élevé et ses propriétés en font aussi un agent attractif en médecine pré-hospitalière.

Analgésie

La potentialisation de l'effet antinociceptif de la morphine et la diminution des phénomènes de tolérance aiguë aux morphinomimétiques sont à la base de l'utilisation de la kétamine pour l'analgésie. Administrée à faible dose (3-4 µg/kg/min après un bolus initial), elle réduit la consommation de morphine et en diminue l'incidence des effets indésirables (nausées, rétention d'urine...) [204]. Toutefois, les posologies optimales indemnes d'effets neuropsychiques restent à définir. Injectée à 0,15 mg/kg avant toute stimulation nociceptive chirurgicale, elle prolonge et améliore la qualité de l'analgésie morphinique [205] et développe un effet préventif de l'hyperalgésie secondaire [206].

BIBLIOGRAPHIE

1. Pratt TW, Tatum AL, Hathaway HR, Waters RM. Sodium ethyl-(1-methylbutyl)-thiobarbiturate. Preliminary experimental and clinical study. Am J Surg. 1936;31:464-6.
2. Lundy JS. Intravenous anesthesia: preliminary report of the use of two new thiobarbiturates. Proceedings of the staff meetings of the Mayo Clinic. 1935;10:536-43.
3. Zaugg S, Caslavska J, Theurillat R, Thormann W. Characterization of the stereoselective metabolism of thiopental and its metabolite pentobarbital via analysis of their enantiomers in human plasma by capillary electrophoresis. J Chromatogr A. 1999;838:237-49.
4. Peters JA, Kirkness EF, Callachan H, Lambert JJ, Turner AJ. Modulation of the GABAA receptor by depressant barbiturates and pregnane steroids. Br J Pharmacol. 1988;94:1257-69.
5. Mathers DA, Wan X, Puil E. Barbiturate activation and modulation of GABA(A) receptors in neocortex. Neuropharmacology. 2007;52:1160-8.
6. Marszalec W, Narahashi T. Use-dependent pentobarbital block of kainate and quisqualate currents. Brain Res. 1993;608:7-15.
7. Haws JL, Herman N, Clark Y, Bjoraker R, Jones D. The chemical stability and sterility of sodium thiopental after preparation. Anesth Analg. 1998;86:208-13.
8. Stone HH, Donnelly CC. The accidental intraarterial injection of thiopental. Anesthesiology. 1961;22:995-1006.
9. Burch PG, Stanski DR. The role of metabolism and protein binding in thiopental anesthesia. Anesthesiology. 1983;58:146-52.
10. Hu OY, Chu KM, Liu HS, Chiao SF, Ho W, Ho ST. Reinduction of the hypnotic effects of thiopental with NSAIDs by decreasing thiopental plasma protein binding in humans. Acta Anaesthesiol Scand. 1993;37:258-61.
11. Russo H, Audran M, Bressolle F, Bres J, Maillols H. Displacement of thiopental from human serum albumin by associated drugs. J Pharm Sci. 1993;82:493-7.
12. Brodie BB, Mark LC. The fate of thiopental in man and a method for its estimation in biological material. J Pharmacol Exp Ther. 1950;98:85-96.
13. Price HL. A dynamic concept of the distribution of thiopental in the human body. Anesthesiology. 1960;21:40-5.
14. Stanski DR, Mihm FG, Rosenthal MH, Kalman SM. Pharmacokinetics of high-dose thiopental used in cerebral resuscitation. Anesthesiology. 1980;53:169-71.
15. Homer TD, Stanski DR. The effect of increasing age on thiopental disposition and anesthetic requirement. Anesthesiology. 1985;62:714-24.
16. Stanski DR, Hudson RJ, Homer TD, Saidman LJ, Meathe E. Pharmacodynamic modeling of thiopental anesthesia. J Pharmacokinet Biopharm. 1984;12:223-40.
17. Avram MJ, Krejcie TC. Using front-end kinetics to optimize target-controlled drug infusions. Anesthesiology. 2003;99:1078-86.
18. Avram MJ, Sanghvi R, Henthorn TK, Krejcie TC, Shanks CA, Fragen RJ, et al. Determinants of thiopental induction dose requirements. Anesth Analg. 1993;76:10-7.
19. Kiersey DK, Bickford RG, Faulconer A Jr. Electro-encephalographic patterns produced by thiopental sodium during surgical operations; description and classification. Br J Anaesth. 1951;23:141-52.
20. Turcant A, Delhumeau A, Premel-Cabic A, Granry JC, Cottineau C, Six P, et al. Thiopental pharmacokinetics under conditions of long-term infusion. Anesthesiology. 1985;63:50-4.
21. Stullken EH, Jr., Milde JH, Michenfelder JD, Tinker JH. The non-linear responses of cerebral metabolism to low concentrations of halothane, enflurane, isoflurane, and thiopental. Anesthesiology. 1977;46:28-34.
22. Pierce EC Jr, Lambertsen CJ, Deutsch S, Chase PE, Linde HW, Dripps RD, et al. Cerebral circulation and metabolism during thiopental anesthesia and hyper-ventilation in man. J Clin Invest. 1962;41:1664-71.
23. Rockoff MA, Marshall LF, Shapiro HM. High-dose barbiturate therapy in humans: a clinical review of 60 patients. Ann Neurol. 1979;6:194-9.
24. Modica PA, Tempelhoff R, White PF. Pro- and anticonvulsant effects of anesthetics (Part II). Anesth Analg. 1990;70:433-44.
25. Dundee JW. Alterations in response to somatic pain associated with anaesthesia. II. The effect of thiopentone and pentobarbitone. Br J Anaesth. 1960;32:407-14.

26. Sonntag H, Hellberg K, Schenk HD, Donath U, Regensburger D, Kettler D, et al. Effects of thiopental (Trapanal) on coronary blood flow and myocardial metabolism in man. Acta Anaesthesiol Scand. 1975;19:69-78.
27. Skovsted P, Price ML, Price HL. The effects of short-acting barbiturates on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes. Anesthesiology. 1970;33:10-8.
28. Hirshman CA, McCullough RE, Cohen PJ, Weil JV. Hypoxic ventilatory drive in dogs during thiopental, ketamine, or pentobarbital anesthesia. Anesthesiology. 1975;43:628-34.
29. Taha S, Siddik-Sayyid S, Alameddine M, Wakim C, Dahabra C, Moussa A, et al. Propofol is superior to thiopental for intubation without muscle relaxants. Can J Anaesth. 2005;52:249-53.
30. Dailland P, Jacquinot P, Lirzin JD, Jorrot JC, Conseiller C. Étude comparative du propofol avec le thiopental lors de l'anesthesie generale pour cesarienne. Ann Fr Anesth Réanim. 1989;8(Suppl):R65.
31. Harrison GG, Meissner PN, Hift RJ. Anaesthesia for the porphyric patient. Anaesthesia. 1993;48:417-21.
32. Baldo BA, Fisher MM, Harle DG. Allergy to thiopentone. Clin Rev Allergy. 1991;9:295-308.
33. Kern C, Weber A, Aurilio C, Forster A. Patient evaluation and comparison of the recovery profile between propofol and thiopentone as induction agents in day surgery. Anaesth Intensive Care. 1998;26:156-61.
34. Kay B, Stephenson DK. ICI 35868 (Diprivan): a new intravenous anaesthetic. A comparison with Althesin. Anaesthesia. 1980;35:1182-7.
35. Daskalopoulos R, Korcok J, Farhangkhgoee P, Karmazyn M, Gelb AW, Wilson JX. Propofol protection of sodium-hydrogen exchange activity sustains glutamate uptake during oxidative stress. Anesth Analg. 2001;93:1199-204.
36. Jin YH, Zhang Z, Mendelowitz D, Andresen MC. Presynaptic actions of propofol enhance inhibitory synaptic transmission in isolated solitary tract nucleus neurons. Brain Res. 2009;1286:75-83.
37. Gallos G, Gleason NR, Virag L, Zhang Y, Mizuta K, Whittington RA, et al. Endogenous gamma-aminobutyric acid modulates tonic guinea pig airway tone and propofol-induced airway smooth muscle relaxation. Anesthesiology. 2009;110:748-58.
38. Snyder GL, Galdi S, Hendrick JP, Hemmings HC Jr. General anesthetics selectively modulate glutamatergic and dopaminergic signaling via site-specific phosphorylation in vivo. Neuropharmacology. 2007;53:619-30.
39. Bodenham A, Culank LS, Park GR. Propofol infusion and green urine. Lancet. 1987;2:740.
40. Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. Curr Pharm Des. 2004;10:3639-49.
41. Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, Arduino MJ, Villarino ME, Perrotta DM, et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. N Engl J Med. 1995;333:147-54.
42. Baker MT, Naguib M. Propofol: the challenges of formulation. Anesthesiology. 2005;103:860-76.
43. Han J, Davis SS, Washington C. Physical properties and stability of two emulsion formulations of propofol. Int J Pharm. 2001;215:207-20.
44. Ward DS, Norton JR, Guivarc'h PH, Litman RS, Bailey PL. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of propofol in a medium-chain triglyceride emulsion. Anesthesiology. 2002;97:1401-8.
45. Allford MA, Mensah JA. Discomfort on injection: a comparison between two formulations of propofol. Eur J Anaesthesiol. 2006;23:971-4.
46. Ewart MC, Yau KW, Morgan M. 2 % propofol for sedation in the intensive care unit. A feasibility study. Anaesthesia. 1992;47:146-8.
47. Servin FS, Desmonts JM, Melloni C, Martinelli G. A comparison of 2% and 1% formulations of propofol for the induction and maintenance of anaesthesia in surgery of moderate duration. Anaesthesia. 1997;52:1216-21.
48. Doenicke AW, Roizen MF, Hoernecke R, Lorenz W, Ostwald P. Solvent for etomidate may cause pain and adverse effects. Br J Anaesth. 1999;83:464-6.
49. Doenicke AW, Roizen MF, Rau J, Kellermann W, Babl J. Reducing pain during propofol injection: the role of the solvent. Anesth Analg. 1996;82:472-4.
50. Morey TE, Modell JH, Shekhawat D, Grand T, Shah DO, Gravenstein N, et al. Preparation and anesthetic properties of propofol microemulsions in rats. Anesthesiology. 2006;104:1184-90.
51. Kim KM, Choi BM, Park SW, Lee SH, Christensen LV, Zhou J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol microemulsion and lipid emulsion after an intravenous bolus and variable rate infusion. Anesthesiology. 2007;106:924-34.
52. Dubey PK, Kumar A. Pain on injection of lipid-free propofol and propofol emulsion containing medium-chain triglyceride: a comparative study. Anesth Analg. 2005;101:1060-2, table of contents.
53. Ravenelle F, Gori S, Le Garrec D, Lessard D, Luo L, Palusova D, et al. Novel lipid and preservative-free propofol formulation: properties and pharmacodynamics. Pharm Res. 2008;25:313-9.
54. Ravenelle F, Vachon P, Rigby-Jones AE, Sneyd JR, Le Garrec D, Gori S, et al. Anaesthetic effects of propofol polymeric micelle: a novel water soluble propofol formulation. Br J Anaesth. 2008;101:186-93.
55. Boscan P, Rezende ML, Grimsrud K, Stanley SD, Mama KR, Steffey EP. Pharmacokinetic profile in relation to anaesthesia characteristics after a 5% micellar microemulsion of propofol in the horse. Br J Anaesth. 2010;104:330-7.
56. Mazoit JX, Samii K. Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. Br J Clin Pharmacol. 1999;47:35-42.
57. Dailland P, Cockshott ID, Lirzin JD, Jacquinot P, Jorrot JC, Devery J, et al. Intravenous propofol during cesarean section: placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study. Anesthesiology. 1989;71:827-34.
58. Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F, Trouvin JH, Farinotti R, Ecoffey C. Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. Br J Anaesth. 1992;68:183-6.
59. Hiraoka H, Yamamoto K, Miyoshi S, Morita T, Nakamura K, Kadoi Y, et al. Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain. Br J Clin Pharmacol. 2005;60:176-82.
60. Takizawa D, Sato E, Hiraoka H, Tomioka A, Yamamoto K, Horiuchi R, et al. Changes in apparent systemic clearance of propofol during transplantation of living related donor liver. Br J Anaesth. 2005;95:643-7.
61. Chen YZ, Zhu SM, He HL, Xu JH, Huang SQ, Chen QL. Do the lungs contribute to propofol elimination in patients during orthotopic liver transplantation without veno-venous bypass? Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2006;5:511-4.
62. Grossherr M, Hengstenberg A, Meier T, Dibbelt L, Gerlach K, Gehring H. Discontinuous monitoring of propofol concentrations in expired alveolar gas and in arterial and venous plasma during artificial ventilation. Anesthesiology. 2006;104:786-90.
63. Glen JB. The development of « Diprifusor »: a TCI system for propofol. Anaesthesia. 1998;53(Suppl1):13-21.
64. Frolich MA, Dennis DM, Shuster JA, Melker RJ. Precision and bias of target controlled propofol infusion for sedation. Br J Anaesth. 2005;94:434-7.
65. Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L. Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol. Assessment of three parameter sets. Anesthesiology. 1995;82:1328-45.
66. Albertin A, Poli D, La Colla L, Gonfalini M, Turi S, Pasculli N, et al. Predictive performance of « Servin's formula » during BIS-guided propofol-remifentanil target-controlled infusion in morbidly obese patients. Br J Anaesth. 2007;98:66-75.
67. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. Anesthesiology. 1998;88:1170-82.

68. James WPT. Research on obesity. London, Her Majesty's Stationary Office. 1976.
69. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, Hoy GR, Lea D, Dubois MY, et al. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. Anesthesiology. 1994;80:104-22.
70. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth. 1991;67:41-8.
71. Schuttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. Anesthesiology. 2000;92:727-38.
72. Absalom A, Kenny G. « Paedfusor » pharmacokinetic data set. Br J Anaesth. 2005;95:110.
73. Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2008:CD006059.
74. Fuseau E, Sheiner LB. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with a nonparametric pharmacodynamic model. Clin Pharmacol Ther. 1984;35:733-41.
75. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. Anesthesiology. 1999;90:1502-16.
76. Minto CF, Schnider TW, Gregg KM, Henthorn TK, Shafer SL. Using the time of maximum effect site concentration to combine pharmacokinetics and pharmacodynamics. Anesthesiology. 2003;99:324-33.
77. Struys MM, De Smet T, Depoorter B, Versichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. Anesthesiology. 2000;92:399-406.
78. Doufas AG, Bakhshandeh M, Bjorksten AR, Shafer SL, Sessler DI. Induction speed is not a determinant of propofol pharmacodynamics. Anesthesiology. 2004;101:1112-21.
79. Struys MM, Coppens MJ, De Neve N, Mortier EP, Doufas AG, Van Bocxlaer JF, et al. Influence of administration rate on propofol plasma-effect site equilibration. Anesthesiology. 2007;107:386-96.
80. Hu C, Horstman DJ, Shafer SL. Variability of target-controlled infusion is less than the variability after bolus injection. Anesthesiology. 2005;102:639-45.
81. Baker MT, Chadam MV, Ronnenberg WC, Jr. Inhibitory effects of propofol on cytochrome P450 activities in rat hepatic microsomes. Anesth Analg. 1993;76:817-21.
82. Chen TL, Ueng TH, Chen SH, Lee PH, Fan SZ, Liu CC. Human cytochrome P450 mono-oxygenase system is suppressed by propofol. Br J Anaesth. 1995;74:558-62.
83. Janicki PK, James MF, Erskine WA. Propofol inhibits enzymatic degradation of alfentanil and sufentanil by isolated liver microsomes in vitro. Br J Anaesth. 1992;68:311-2.
84. Chen TL, Chen TG, Tai YT, Chang HC, Chen RM, Lin CJ, et al. Propofol inhibits renal cytochrome P450 activity and enflurane defluorination in vitro in hamsters. Can J Anaesth. 2000;47:680-6.
85. Mertens MJ, Vuyk J, Olofsen E, Bovill JG, Burm AG. Propofol alters the pharmacokinetics of alfentanil in healthy male volunteers. Anesthesiology. 2001;94:949-57.
86. Ethell BT, Beaumont K, Rance DJ, Burchell B. Use of cloned and expressed human UDP-glucuronosyltransferases for the assessment of human drug conjugation and identification of potential drug interactions. Drug Metab Dispos. 2001;29:48-53.
87. Peacock JE, Spiers SP, McLauchlan GA, Edmondson WC, Berthoud M, Reilly CS. Infusion of propofol to identify smallest effective doses for induction of anaesthesia in young and elderly patients. Br J Anaesth. 1992;69:363-7.
88. Hillman DR, Walsh JH, Maddison KJ, Platt PR, Kirkness JP, Noffsinger WJ, et al. Evolution of changes in upper airway collapsibility during slow induction of anesthesia with propofol. Anesthesiology. 2009;111:63-71.
89. Ithnin F, Lim Y, Shah M, Shen L, Sia AT. Tracheal intubating conditions using propofol and remifentanil target-controlled infusion: a comparison of remifentanil EC50 for Glidescope and Macintosh. Eur J Anaesthesiol. 2009;26:223-8.
90. Doze VA, Shafer A, White PF. Propofol-nitrous oxide versus thiopental-isoflurane-nitrous oxide for general anesthesia. Anesthesiology. 1988;69:63-71.
91. Tzabar Y, Brydon C, Gillies GW. Induction of anaesthesia with midazolam and a target-controlled propofol infusion. Anaesthesia. 1996;51:536-8.
92. Davidson JAA, MacLeod AD, Howie JC, White M, Kenny GNC. Effective concentration 50 for propofol with and without 67% nitrous oxide. Acta Anaesthesiol Scand. 1993;37:458-64.
93. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, Burm AG, Bovill JG. Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. Anesthesiology. 1997;87:1549-62.
94. Smith I, Monk TG, White PF, Ding Y. Propofol infusion during regional anesthesia: sedative, amnestic, and anxiolytic properties. Anesth Analg. 1994;79:313-9.
95. Arndt GA, Reiss WG, Bathke KA, Springman SR, Kenny GN. Computer assisted continuous infusion for the delivery of target controlled infusions of propofol during outpatient surgery. Pharmacotherapy. 1995;15:512-6.
96. Stonell CA, Leslie K, Absalom AR. Effect-site targeted patient-controlled sedation with propofol: comparison with anaesthetist administration for colonoscopy. Anaesthesia. 2006;61:240-7.
97. Hassan NE, Betz BW, Cole MR, Wincek J, Reischman D, Sanfilippo DJ, et al. Randomized controlled trial for intermittent versus continuous propofol sedation for pediatric brain and spine magnetic resonance imaging studies. Pediatr Crit Care Med. 2011;12:e262-5.
98. Kottkamp H, Hindricks G, Eitel C, Muller K, Siedziako A, Koch J, et al. Deep sedation for catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective study in 650 consecutive patients. J Cardiovasc Electrophysiol. 2011;22:1339-43.
99. Wahlen BM, Kilian M, Schuster F, Muellenbach R, Roewer N, Kranke P. Patient-controlled versus continuous anesthesiologist-controlled sedation using propofol during regional anesthesia in orthopedic procedures--a pilot study. Expert Opin Pharmacother. 2008;9:2733-9.
100. Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF, Schoen A, van Zanten AR, Foudraine NA, et al. Remifentanil-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: a centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands. Intensive Care Med. 2009;35:291-8.
101. Albanese J, Garnier F, Bourgoin A, Leone M. Les agents utilisés pour la sédation en neuro-réanimation. Ann Fr Anesth Réanim. 2004;23:528-34.
102. Albanese J, Martin C, Lacarelle B, Saux P, Durand A, Gouin F. Pharmacokinetics of long-term propofol infusion used for sedation in ICU patients. Anesthesiology. 1990;73:214-7.
103. McMurray TJ, Johnston JR, Milligan KR, Grant IS, Mackenzie SJ, Servin F, et al. Propofol sedation using Diprifusor target-controlled infusion in adult intensive care unit patients. Anaesthesia. 2004;59:636-41.
104. Wong JM. Propofol infusion syndrome. Am J Ther. 2010;17:487-91.
105. Borgeat A, Wilder-Smith OH, Jallon P, Suter PM. Propofol in the management of refractory status epilepticus: a case report. Intensive Care Med. 1994;20:148-9.
106. Cavazzuti M, Porro CA, Barbieri A, Galetti A. Brain and spinal cord metabolic activity during propofol anaesthesia. Br J Anaesth. 1991;66:490-5.

107. Strebel S, Lam AM, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. Anesthesiology. 1995;83:66-76.
108. Ramani R, Todd MM, Warner DS. A dose response study of the influence of propofol on cerebral blood flow, metabolism and the electroencephalogram in the rabbit. J Neurosurg anesth. 1992;4:110-9.
109. Pinaud M, Lelausque JN, Chetanneau A, Fauchoux N, Menegalli D, Souron R. Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metabolism in patients with brain trauma. Anesthesiology. 1990;73:404-9.
110. Riou B. Effets cardiovasculaires du Diprivan. Ann Fr Anesth Réanim. 1994;13:556-9.
111. Hug CC Jr, McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, et al. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. Anesth Analg. 1993;77(Suppl4):S21-9.
112. Kazama T, Ikeda K, Morita K, Kikura M, Doi M, Ikeda T, et al. Comparison of the effect-site k(eO)s of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. Anesthesiology. 1999;90:1517-27.
113. Peacock J, Spiers S, Mc Laughlan G, Edmondson W, Berthoud M, Reilly C. Infusion of propofol to identify smallest effective doses for induction of Anaesthesia in young and elderly patients. Br J Anaesth. 1992;69:363-7.
114. Blouin RT, Seifert HA, Babenco HD, Conard PF, Gross JB. Propofol depresses the hypoxic ventilatory response during conscious sedation and isohypercapnia. Anesthesiology. 1993;79:1177-82.
115. Birkholz T, Irouschek A, Saalfrank-Schardt C, Klein P, Schmidt J. Laryngeal morbidity after intubation with or without neuromuscular block in thyroid surgery using recurrent laryngeal nerve monitoring. Auris Nasus Larynx. 2011 Aug 20.
116. Brown RH, Wagner EM. Mechanisms of bronchoprotection by anesthetic induction agents: propofol versus ketamine. Anesthesiology. 1999;90:822-8.
117. Eames WO, Rooke GA, Wu RS, Bishop MJ. Comparison of the effects of etomidate, propofol, and thiopental on respiratory resistance after tracheal intubation. Anesthesiology. 1996;84:1307-11.
118. Adnet P. Utilisation du Diprivan dans les myopathies et l'hyperthermie maligne. Ann Fr Anesth Réanim. 1994;13:490-3.
119. Blanloeil Y. Porphyries hépatiques aiguës et Diprivan. Ann Fr Anesth Réanim. 1994;13:485-9.
120. Huang Z, Zhong X, Irwin MG, Ji S, Wong GT, Liu Y, et al. Synergy of isoflurane preconditioning and propofol postconditioning reduces myocardial reperfusion injury in patients. Clin Sci (Lond). 2011;121:57-69.
121. Vasileiou I, Kalimeris K, Nomikos T, Xanthopoulou MN, Perrea D, Agrogiannis G, et al. Propofol prevents lung injury following intestinal ischemia-reperfusion. J Surg Res. 2010 Aug 6.
122. Dikmen B, Yagmurdur H, Akgul T, Astarci M, Ustun H, Germiyanoglu C. Preventive effects of propofol and ketamine on renal injury in unilateral ureteral obstruction. J Anesth. 2010;24:73-80.
123. Borgeat A. Antiemetic effect of propofol. Anaesthesia. 1996;51:1073-4.
124. Gajraj NM, Nathanson MH. Preventing pain during injection of propofol: the optimal dose of lidocaine. J Clin Anesth. 1996;8:575-7.
125. Lilley EM, Isert PR, Carasso ML, Kennedy RA. The effect of the addition of lignocaine on propofol emulsion stability. Anaesthesia. 1996;51:815-8.
126. Park JW, Park ES, Chi SC, Kil HY, Lee KH. The effect of lidocaine on the globule size distribution of propofol emulsions. Anesth Analg. 2003;97:769-71.
127. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. Paediatr Anaesth. 1998;8:491-9.
128. Wysowski DK, Pollock ML. Reports of death with use of propofol (Diprivan) for nonprocedural (long-term) sedation and literature review. Anesthesiology. 2006;105:1047-51.
129. Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, Schumaker G, Kuper PJ, Papadopoulos S, et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. Crit Care. 2009;13:R169.
130. Diedrich DA, Brown DR. Analytic reviews: propofol infusion syndrome in the ICU. J Intensive Care Med. 2011;26:59-72.
131. Mertes PM, Laxenaire MC. Épidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peranesthésiques en France. Septième enquête multicentrique (janvier 2001-décembre 2002). Ann Fr Anesth Réanim. 2004;23:1133-43.
132. Silvestri GA, Vincent BD, Wahidi MM, Robinette E, Hansbrough JR, Downie GH. A phase 3, randomized, double-blind, study to assess the efficacy and safety of fospropofol disodium injection for moderate sedation in patients undergoing flexible bronchoscopy. Chest. 2008 Jul 18.
133. Fechner J, Ihmsen H, Hatterscheid D, Schiessl C, Vornov JJ, Burak E, et al. Pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics of the new propofol prodrug GPI 15715 in volunteers. Anesthesiology. 2003;99:303-13.
134. Monkemuller K, Zimmermann L. Propofol and fospropofol sedation during bronchoscopy. Chest. 2010;137:1489; author reply 90-1.
135. Godefroi EF, Janssen PAJ, Van der Eycken CAM, Van Heertum AHMT, Niemegeers CJE. DL-1-(1-Arylalkyl)imidazole-5-carboxylate esters. A novel type of hypnotic agents. J Med Chem. 1965;56:220-3.
136. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. N Engl J Med. 1984;310:1415-21.
137. Tomlin SL, Jenkins A, Lieb WR, Franks NP. Stereoselective effects of etomidate optical isomers on gamma- aminobutyric acid type A receptors and animals. Anesthesiology. 1998;88:708-17.
138. Doenicke A, Roizen MF, Hoernecke R, Mayer M, Ostwald P, Foss J. Haemolysis after etomidate: comparison of propylene glycol and lipid formulations. Br J Anaesth. 1997;79:386-8.
139. Bright DP, Adham SD, Lemaire LC, Benavides R, Gruss M, Taylor GW, et al. Identification of anesthetic binding sites on human serum albumin using a novel etomidate photolabel. J Biol Chem. 2007;282:12038-47.
140. Kaneda K, Yamashita S, Woo S, Han TH. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of brief etomidate infusion in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2011;51:482-91.
141. Fragen RJ, Avram MJ, Henthorn TK, Caldwell NJ. A pharmacokinetically designed etomidate infusion regimen for hypnosis. Anesth Analg. 1983;62:654-60.
142. Levron JC, Assoune P. Pharmacocinétique de l'étomidate. Ann Fr Anesth Réanim. 1990;9:123-6.
143. Johnson KB, Egan TD, Layman J, Kern SE, White JL, McJames SW. The influence of hemorrhagic shock on etomidate: a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. Anesth Analg. 2003;96:1360-8, table of contents.
144. van Beem H, Manger FW, van Boxtel C, van Bentem N. Etomidate anaesthesia in patients with cirrhosis of the liver: pharmacokinetic data. Anaesthesia. 1983;38(Suppl):61-2.
145. Arden JR, Holley FO, Stanski DR. Increased sensitivity to etomidate in the elderly: initial distribution versus altered brain response. Anesthesiology. 1986;65:19-27.
146. Doenicke A, Kugler A, Vollmann N, Suttmann H, Taeger K. Etomidat mit einem neuen Losungsvermittler. Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Venenvertraglichkeit und Bioverfugbarkeit. Anaesthesist. 1990;39:475-80.

147. Doenicke A, Loffler B, Kugler J, Suttmann H, Grote B. Plasma concentration and E.E.G. after various regimens of etomidate. Br J Anaesth. 1982;54:393-400.
148. Evans RH, Hill RG. GABA-mimetic action of etomidate. Experientia. 1978;34:1325-7.
149. Ebrahim ZY, DeBoer GE, Luders H, Hahn JF, Lesser RP. Effect of etomidate on the electroencephalogram of patients with epilepsy. Anesth Analg. 1986;65:1004-6.
150. Thornton C, Heneghan CP, Navaratnarajah M, Bateman PE, Jones JG. Effect of etomidate on the auditory evoked response in man. Br J Anaesth. 1985;57:554-61.
151. Lallemand MA, Lentschener C, Mazoit JX, Bonnichon P, Manceau I, Ozier Y. Bispectral index changes following etomidate induction of general anaesthesia and orotracheal intubation. Br J Anaesth. 2003;91:341-6.
152. Bramwell KJ, Haizlip J, Pribble C, VanDerHeyden TC, Witte M. The effect of etomidate on intracranial pressure and systemic blood pressure in pediatric patients with severe traumatic brain injury. Pediatr Emerg Care. 2006;22:90-3.
153. Renou AM, Vernhiet J, Macrez P, Constant P, Billerey J, Khadaroo MY, et al. Cerebral blood flow and metabolism during etomidate anaesthesia in man. Br J Anaesth. 1978;50:1047-51.
154. Yu Q, Zhou Q, Huang H, Wang Y, Tian S, Duan D. Protective effect of etomidate on spinal cord ischemia-reperfusion injury induced by aortic occlusion in rabbits. Ann Vasc Surg. 2010;24:225-32.
155. Ates O, Yucel N, Cayli SR, Altinoz E, Yologlu S, Kocak A, et al. Neuroprotective effect of etomidate in the central nervous system of streptozotocin-induced diabetic rats. Neurochem Res. 2006;31:777-83.
156. Calla S, Gupta A, Sen N, Garg IP. Comparison of the effects of etomidate and thiopentone on intraocular pressure. Br J Anaesth. 1987;59:437-9.
157. Shirozu K, Akata T, Yoshino J, Setoguchi H, Morikawa K, Hoka S. The mechanisms of the direct action of etomidate on vascular reactivity in rat mesenteric resistance arteries. Anesth Analg. 2009;108:496-507.
158. Zed PJ, Abu-Laban RB, Harrison DW. Intubating conditions and hemodynamic effects of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department: an observational cohort study. Acad Emerg Med. 2006;13:378-83.
159. Prakash O, Dhasmana KM, Verdouw PD, Saxena PR. Cardiovascular effects of etomidate with emphasis on regional myocardial blood flow and performance. Br J Anaesth. 1981;53:591-9.
160. Lindeburg T, Spotoft H, Bredgaard Sorensen M, Skovsted P. Cardiovascular effects of etomidate used for induction and in combination with fentanyl-pancuronium for maintenance of anaesthesia in patients with valvular heart disease. Acta Anaesthesiol Scand. 1982;26:205-8.
161. Haessler R, Madler C, Klasing S, Schwender D, Peter K. Propofol/fentanyl versus etomidate/fentanyl for the induction of anesthesia in patients with aortic insufficiency and coronary artery disease. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1992;6:173-80.
162. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. Anesthesiology. 1992;76:725-33.
163. Morgan M, Lumley J, Whitwam JG. Respiratory effects of etomidate. Br J Anaesth. 1977;49:233-6.
164. Preziosi P, Vacca M. Adrenocortical suppression and other endocrine effects of etomidate. Life Sci. 1988;42:477-89.
165. Ledingham IM, Watt I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. Lancet. 1983;1:1270.
166. Payen JF, Vinclair M, Broux C, Faure P, Chabre O. Faut-il encore utiliser l'étomidate ? Ann Fr Anesth Réanim. 2008;27:915-9.
167. Payen JF, Dupuis C, Trouve-Buisson T, Vinclair M, Broux C, Bouzat P, et al. Corticosteroid after etomidate in critically ill patients: a randomized controlled trial. Crit Care Med. 2011.
168. Ehrman R, Wira C, Lomax A, Hayward A, Marcelin J, Ellis T, et al. Etomidate use in severe sepsis and septic shock patients does not contribute to mortality. Intern Emerg Med. 2011;6:253-7.
169. Laughlin TP, Newberg LA. Prolonged myoclonus after etomidate anesthesia. Anesth Analg. 1985;64:80-2.
170. Nebauer AE, Doenicke A, Hoernecke R, Angster R, Mayer M. Does etomidate cause haemolysis? Br J Anaesth. 1992;69:58-60.
171. Doenicke AW, Roizen MF, Hoernecke R, Lorenz W, Ostwald P. Solvent for etomidate may cause pain and adverse effects. Br J Anaesth. 1999;83:464-6.
172. Blanloeil Y, Deybach JC, Portier D, Joyau M, Nordmann Y. Anesthésie et porphyries hépatiques. Ann Fr Anesth Réanim. 1989;8:109-25.
173. Bovill JG. Intravenous anesthesia for the patient with left ventricular dysfunction. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2006;10:43-8.
174. Sakles JC, Laurin EG, Rantapaa AA, Panacek EA. Airway management in the emergency department: a one-year study of 610 tracheal intubations. Ann Emerg Med. 1998;31:325-32.
175. Cotten JF, Husain SS, Forman SA, Miller KW, Kelly EW, Nguyen HH, et al. Methoxycarbonyl-etomidate: a novel rapidly metabolized and ultra-short-acting etomidate analogue that does not produce prolonged adrenocortical suppression. Anesthesiology. 2009;111:240-9.
176. Cotten JF, Forman SA, Laha JK, Cuny GD, Husain SS, Miller KW, et al. Carboetomidate: a pyrrole analog of etomidate designed not to suppress adrenocortical function. Anesthesiology. 2010;112:637-44.
177. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev. 2006:CD004603.
178. Sinner B, Graf BM. Ketamine. Handb Exp Pharmacol. 2008:313-33.
179. Dayton PG, Stiller RL, Cook DR, Perel JM. The binding of ketamine to plasma proteins: emphasis on human plasma. Eur J Clin Pharmacol. 1983;24:825-31.
180. Clements JA, Nimmo WS, Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. J Pharm Sci. 1982;71:539-42.
181. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine - its pharmacology and therapeutic uses. Anesthesiology. 1982;56:119-36.
182. Koppel C, Arndt I, Ibe K. Effects of enzyme induction, renal and cardiac function on ketamine plasma kinetics in patients with ketamine long-term analgosedation. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1990;15:259-63.
183. Kharasch ED, Labroo R. Metabolism of ketamine stereoisomers by human liver microsomes. Anesthesiology. 1992;77:1201-7.
184. Leung A, Wallace MS, Ridgeway B, Yaksh T. Concentration-effect relationship of intravenous alfentanil and ketamine on peripheral neurosensory thresholds, allodynia and hyperalgesia of neuropathic pain. Pain. 2001;91:177-87.
185. Guignard B, Coste C, Costes H, Sessler DI, Lebrault C, Morris W, et al. Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. Anesth Analg. 2002;95:103-8, table of contents.
186. Malinovsky JM, Servin F, Cozian A, Lepage JY, Pinaud M. Ketamine and norketamine plasma concentrations after i.v., nasal and rectal administration in children. Br J Anaesth. 1996;77:203-7.
187. Szekely JI, Torok K, Mate G. The role of ionotropic glutamate receptors in nociception with special regard to the AMPA binding sites. Curr Pharm Des. 2002;8:887-912.
188. Wong CS, Cherng CH, Luk HN, Ho ST, Tung CS. Effects of NMDA receptor antagonists on inhibition of morphine tolerance in rats: binding at mu-opioid receptors. Eur J Pharmacol. 1996;297:27-33.

189. Robson MJ, Elliott M, Seminerio MJ, Matsumoto RR. Evaluation of sigma (sigma) receptors in the antidepressant-like effects of ketamine in vitro and in vivo. Eur Neuropsychopharmacol. 2011 Sep 10.
190. Hudetz JA, Pagel PS. Neuroprotection by ketamine: a review of the experimental and clinical evidence. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2010;24:131-42.
191. Langsjo JW, Maksimow A, Salmi E, Kaisti K, Aalto S, Oikonen V, et al. S-ketamine anesthesia increases cerebral blood flow in excess of the metabolic needs in humans. Anesthesiology. 2005;103:258-68.
192. Kudoh A, Matsuki A. Middle latency auditory evoked potentials during total intravenous anesthesia with droperidol, ketamine and fentanyl. Clin Electroencephalogr. 1999;30:79-83.
193. Reich DL, Silvay G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. Can J Anaesth. 1989;36:186-97.
194. Furuya A, Matsukawa T, Ozaki M, Nishiyama T, Kume M, Kumazawa T. Intravenous ketamine attenuates arterial pressure changes during the induction of anaesthesia with propofol. Eur J Anaesthesiol. 2001;18:88-92.
195. Altura BM, Altura BT, Carella A. Effects of ketamine on vascular smooth muscle function. Br J Pharmacol. 1980;70:257-67.
196. Gelissen HP, Epema AH, Henning RH, Krijnen HJ, Hennis PJ, den Hertog A. Inotropic effects of propofol, thiopental, midazolam, etomidate, and ketamine on isolated human atrial muscle. Anesthesiology. 1996;84:397-403.
197. Mankikian B, Cantineau JP, Sartene R, Clergue F, Viars P. Ventilatory pattern and chest wall mechanics during ketamine anesthesia in humans. Anesthesiology. 1986;65:492-9.
198. von Ungern-Sternberg BS, Regli A, Frei FJ, Ritz EM, Hammer J, Schibler A, et al. A deeper level of ketamine anesthesia does not affect functional residual capacity and ventilation distribution in healthy preschool children. Paediatr Anaesth. 2007;17:1150-5.
199. Cheng EY, Mazzeo AJ, Bosnjak ZJ, Coon RL, Kampine JP. Direct relaxant effects of intravenous anesthetics on airway smooth muscle. Anesth Analg. 1996;83:162-8.
200. Dalens BJ, Pinard AM, Letourneau DR, Albert NT, Truchon RJ. Prevention of emergence agitation after sevoflurane anesthesia for pediatric cerebral magnetic resonance imaging by small doses of ketamine or nalbuphine administered just before discontinuing anesthesia. Anesth Analg. 2006;102:1056-61.
201. Oats JN, Vasey DP, Waldron BA. Effects of ketamine on the pregnant uterus. Br J Anaesth. 1979;51:1163-6.
202. Morris C, Perris A, Klein J, Mahoney P. Anaesthesia in haemodynamically compromised emergency patients: does ketamine represent the best choice of induction agent? Anaesthesia. 2009;64:532-9.
203. Waxman K, Shoemaker WC, Lippmann M. Cardiovascular effects of anesthetic induction with ketamine. Anesth Analg. 1980;59:355-8.
204. Kollender Y, Bickels J, Stocki D, Maruoani N, Chazan S, Nirkin A, et al. Subanaesthetic ketamine spares postoperative morphine and controls pain better than standard morphine does alone in orthopaedic-oncological patients. Eur J Cancer. 2008;44:954-62.
205. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand F, Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. Anesth Analg. 2000;90:129-35.
206. Minville V, Fourcade O, Girolami JP, Tack I. Opioid-induced hyperalgesia in a mice model of orthopaedic pain: preventive effect of ketamine. Br J Anaesth. 2010;104:231-8.
207. Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. Anesth Analg. 1987;66:1256-63.
208. Marsh B, White M, Morton N, Kenny G. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth. 1991;67:41-8.w
209. White M, Engbers FHM, Schenkels MJ, Burm, AGL, Bovill JG. The pharmacodynamics of propofol determined by auditory evoked potentials. Abstracts WCA Sidney 14-20 april 1996.

9 AGENTS ANESTHÉSIQUES PAR INHALATION

Sébastien PONSONNARD et Nathalie NATHAN

Propriétés physicochimiques

Agents halogénés

Les agents halogénés (AH) sont des dérivés organiques des hydrocarbures dont les propriétés physicochimiques (Tableau 9-I) et la liposolubilité (évaluée par le coefficient de partage huile/eau) (Tableau 9-II) dépendent de la substitution d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor mais surtout de brome, à un moindre degré de chlore (Figure 9-1). L'halothane, qui contient un atome de brome et de chlore, est ainsi plus liposoluble que l'isoflurane qui contient des atomes de fluor et un atome de chlore. Ce dernier est plus liposoluble que le sévoflurane uniquement fluoré. La liposolubilité conditionne aussi la cinétique (*voir* plus bas).

La structure physicochimique de l'halogéné conditionne aussi les règles d'administration. Ainsi les éthyléthers comme l'isoflurane, le desflurane et l'enflurane sont âcres et leur utilisation lors de l'induction ne peut être envisagée sans risque d'irritation des voies respiratoires à la différence de l'halothane et surtout du sévoflurane (qui est un isopropyléther), produits largement utilisés chez l'enfant mais aussi parfois chez l'adulte.

La structure physicochimique conditionne le risque environnemental des halogénés. En effet, la présence d'un atome de brome ou de chlore et, à un moindre degré, de fluor, est responsable d'une altération de la couche d'ozone. Le squelette carboné et la volatilité des agents halogénés conditionnent l'effet de serre induit par ces agents.

Enfin, la température d'ébullition et la pression de vapeur saturante différentes entre les halogénés conditionnent la calibration des vaporisateurs conventionnels. Le desflurane, dont la pression de vapeur saturante est proche de 1 ATA et la température d'ébullition proche de la température ambiante, doit être administré avec un vaporisateur pressurisé et thermostaté. Chaque agent halogéné doit être administré par l'intermédiaire de son vaporisateur spécifique calibré. La quantité de gaz anesthésique délivré dépend alors du débit de gaz frais balayant le vaporisateur. Les agents halogénés peuvent aussi être injectés après vaporisation directement dans le circuit comme avec le Zeus™, l'Aysis™et le Felix™, appareils d'anesthésie permettant une administration des gaz à objectif de concentration indépendante du débit de gaz frais. Les agents halogénés sont commercialisés sous forme liquide en flacons munis d'un « détrompeur », bouchon spécifique de chaque agent afin d'éviter les erreurs de remplissage.

Protoxyde d'azote

Le protoxyde d'azote (N_2O) est un gaz médical dont les effets analgésiques sont mis à profit depuis le début du XIX^{e} siècle. Considéré comme un gaz parfait, de liposolubilité très faible, sa cinétique est rapide. Il n'est pas inflammable mais c'est un comburant au même titre que l'oxygène. C'est la raison pour laquelle il ne doit pas être administré lors de l'application de laser des voies aériennes supérieures. Il est disponible sous forme de bouteille en association à l'oxygène en mélange équimolaire (Kalinox®) mais

Tableau 9-I Propriétés physicochimiques des agents par inhalation.

	Poids moléculaire (Da)	*Température d'ébullition (T°)*	*PVS (20 °C)*	*H/G*
Halothane	197,381	50,2	243,97	224
Enflurane	184,491	56,5	171,97	96
Isoflurane	184,491	48,5	238,95	91
Sévoflurane	200,053	58,5	159,97	53
Desflurane	168,036	23,5	663,97	19
N_2O	44	- 88,5	–	1,4
Xénon	131	- 108,1	588	1,8

Da : Dalton ; H/G : coefficient de partage huile/gaz ; PVS : pression de vapeur saturante.

Tableau 9-II Coefficients de partage des agents anesthésiques par inhalation et pourcentage de métabolisme.

	Halothane	*Enflurane*	*Isoflurane*	*Desflurane*	*Sévoflurane*	*N_2O*	*Xénon*
Coefficient de partage							
Sang-gaz	2,54	1,8	1,46	0,42	0,68	0,47	0,115
Sang-cerveau	1,94	1,4	1,57	1,29	1,70	1,1	0,13
Sang-muscle	3,38	1,7	2,92	2,02	3,13	1,2	0,10
Sang-graisse	62	36	52	30	55	2,3	1,36
Métabolisme	20 %	2,4- 8,5 %	0,2 %	0,02 %	2 à 5 %	0 %	0 %

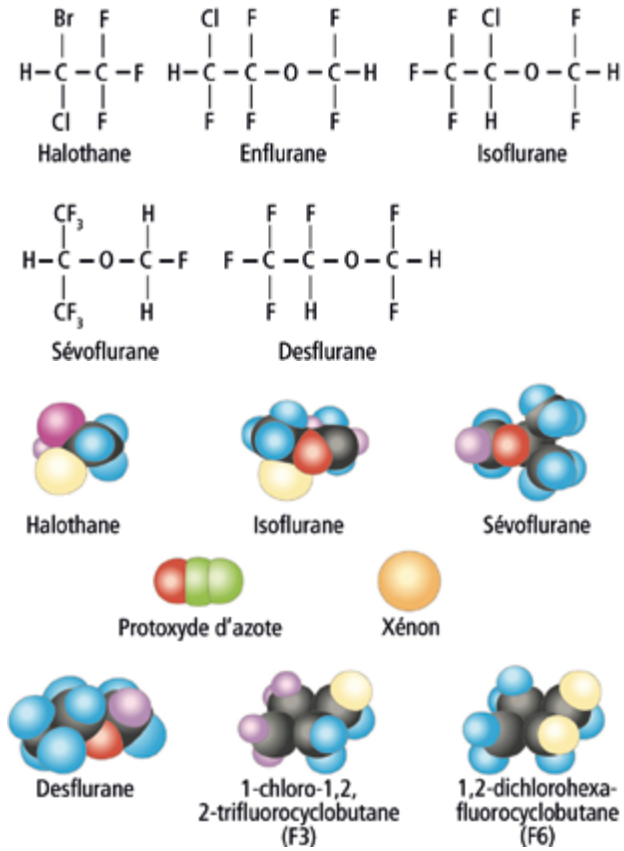


Figure 9-1 Structure biochimique bidimensionnelle et tridimensionnelle des différents agents halogénés. Les trois dernières molécules n'ont pas d'effet hypnotique et sont des halogénés dits « non immobilisants ».

aussi sous forme pure liquide à haute pression grâce à une température critique de 36 °C. Sa méthode de fabrication peut aboutir à la formation d'impuretés en concentration limitée et réglementée comme le NO, puissant vasodilatateur dès 2 ppm et le NO_2, toxique dès 3 ppm.

Xénon

Le xénon est un gaz rare doué de propriétés anesthésiques. C'est un gaz parfait, totalement inerte pour l'organisme, contrairement aux autres agents par inhalation. Sa rareté conditionne son prix. Il ne peut être administré actuellement que par un seul appareil d'anesthésie : le Felix™ qui peut effectuer une anesthésie à objectif de concentration. Son coefficient de partition sang-gaz serait proche de 0,11-0,12. Le xénon, gaz très soluble, a des capacités de diffusion très élevées mais inférieures au N_2O.

Mécanismes d'action

La théorie simpliste basée sur : un agent est égal à un canal membranaire est égal à un site précis d'action est désormais abandonnée au profit d'une théorie basée sur une modification complexe du réseau de fonctionnement et des interactions des différentes zones cérébrales. Cette théorie peut expliquer les différents effets des agents halogénés sur l'immobilité, le sommeil et la sédation, les capacités d'apprentissage, la mémoire et l'altération du fonctionnement du système nerveux autonome ou des centres respiratoires ainsi que la variabilité interindividuelle de ces effets.

Cibles anatomiques

Les techniques d'imagerie médicale, tomographie par émission de positons et imagerie par résonance magnétique, ont permis de montrer que les agents halogénés modifiaient l'activité métabolique cérébrale de certaines zones, comme le thalamus et la formation réticulée [1]. Ceci suggère une action sur le fonctionnement physiologique de zones cérébrales spécifiques à l'origine possible de leur action anesthésique. Les agents anesthésiques inhibent aussi l'activité neuronale médullaire en bloquant la transmission synaptique des voies somesthésiques et motrices. L'interaction entre structure médullaire et supramédullaire dans les processus de sommeil anesthésique est suggérée par une concentration alvéolaire minimale (CAM) d'halogénés augmentée chez l'animal anesthésié lorsque sa circulation médullaire est isolée et non soumise à l'effet des agents anesthésiques. Par ailleurs, chez l'animal, l'administration intrathécale d'agent halogéné induit un bloc moteur et sensitif analogue à celui produit par les anesthésiques locaux.

Cibles fonctionnelles neuronales : intégration des effets au niveau cérébral

Les AH provoquent une hyperpolarisation des neurones thalamiques et du locus coeruleus impliqués dans la genèse du sommeil. Les AH induisent une inhibition tonique des neurones de l'hippocampe (action extrasynaptique) qui serait impliquée dans les phénomènes de mémorisation et d'apprentissage [2, 3].

La résultante de toutes les actions des AH à différents étages au niveau cérébral conduit à une inhibition pré- et post-synaptique prolongée s'intégrant dans une modulation de plasticité neuronale à court terme de certaines zones du cerveau, particulièrement le thalamus et le locus coeruleus [4, 5, 6]. L'inhibition de fonctionnement de ces zones anatomiques à la croisée des circuits d'interactions intracérébrales aurait pour résultante l'effet clinique recherché : le sommeil anesthésique.

Cette inhibition se traduit par une diminution de libération de catécholamine, de glutamate [7, 8] ou au contraire une augmentation de glutamate dans certaines populations neuronales, à l'origine probable de l'effet excitant ou des convulsions induites par certains halogénés. Les halogénés, utilisés pour l'anesthésie, potentialisent l'effet inhibiteur du GABA sur la fréquence de décharge spontanée des neurones corticaux [9]. À l'inverse, les agents halogénés dénués d'effet anesthésique n'ont pas cette propriété.

Mécanisme d'action au niveau membranaire

Selon la loi de Meyer-Overton, la puissance d'un anesthésique dépend de sa solubilité dans les lipides. Cette constatation clinique avait conduit à émettre l'hypothèse d'une modification de structure lipidique pour expliquer l'effet des AH. Cependant, les nombreuses exceptions à cette loi ont conduit à la recherche de nouvelles cibles d'action des AH, notamment via une interaction avec les protéines des multiples canaux membranaires de l'encéphale et de la moelle [10].

Le fonctionnement des récepteurs au $GABA_A$ ainsi que des récepteurs NMDA, au glutamate et à la glycine est inhibé par les AH via une fixation réversible non covalente de type interaction polaire-apolaire ou par réaction de Van Der Waals dans des « poches » ou replis structurels présents au niveau de ces récepteurs [11, 12, 13]. La fixation de l'AH à ces deux récepteurs, étroitement liés à un canal au chlore, entraîne l'ouverture et la désensibilisation de ce dernier. La localisation préférentielle des récepteurs au GABA au niveau cérébral et celle des récepteurs à la glycine au niveau médullaire permettraient alors d'expliquer leur effet mixte cérébral et médullaire. La différence d'effet clinique (amnésie versus sommeil, par exemple) dépend de la différence de répartition des sous-unités composant les récepteurs au GABA (Figure 9-2) ou à la glycine selon le site cérébral. Ce mécanisme d'action permet aussi de comprendre l'effet synergique des AH avec certains anesthésiques intraveineux comme le midazolam et les opiacés. Les AH potentialisent l'action des récepteurs 5-HT3, récepteurs essentiels dans la genèse des phénomènes émétiques. À l'inverse, le N_2O et le xénon n'ont pas d'action sur les récepteurs au $GABA_A$ mais bloquent les récepteurs NMDA et activent certains récepteurs potassiques [14]. Contrairement aux AH, le N_2O et le xénon n'ont pas d'effets majeurs sur les récepteurs nicotiniques.

Les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine sont eux aussi inhibés mais de façon similaire entre agents halogénés ayant ou non des effets anesthésiques. L'effet amnésiant des AH serait lié à cet effet [15, 16].

Le Tableau 9-III résume les différents récepteurs impliqués dans le mécanisme d'action des agents par inhalation.

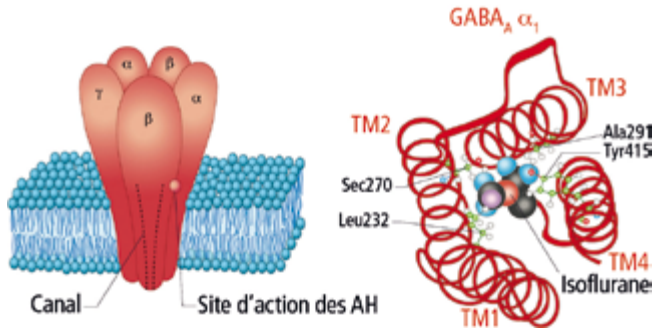


Figure 9-2 Structure du récepteur au GABA.
Les récepteurs au GABA sont formés de cinq sous-unités. L'insertion de l'AH dans une poche du récepteur prolonge l'ouverture du canal au chlore qui lui est associé et son effet d'inhibition post-synaptique. La résultante est une prolongation de la dépolarisation membranaire post-synaptique. Six types de sous-unités peuvent constituer le récepteur au GABA : 2 α, 2 β, 1 γ et 1 δ. Selon la localisation de ce récepteur au niveau du cerveau, la répartition de ces sous-unités au sein du récepteur est variable. L'action des AH sur les récepteurs à la glycine (2 types de sous-unités α, 2 β) est superposable.

Pharmacocinétique : conséquences cliniques

Généralités

Le passage de l'agent anesthésique de l'alvéole vers le compartiment sanguin est proportionnel à la différence de pression partielle de part et d'autre de l'alvéole, à la capacité qu'a l'agent à traverser passivement les barrières cellulaires et donc à sa liposolubilité (coefficient de partition sang-gaz) ainsi qu'à la ventilation alvéolaire. L'agent anesthésique se distribue ensuite du compartiment sanguin vers le compartiment des organes richement vascularisés (comme le cerveau), puis moins vascularisés (comme les graisses). La vitesse et la quantité d'agents transférés entre les différents compartiments dépendent des débits cardiaques et tissulaires, de la différence de pression partielle sang/organe et de la solubilité de l'agent dans les différents organes. Ces éléments pharmacocinétiques simples ont des conséquences pratiques mises à profit régulièrement par l'utilisateur. La capacité résiduelle fonctionnelle des enfants étant plus faible, la dilution de l'agent dans le compartiment pulmonaire est plus faible et l'augmentation des concentrations alvéolaires, donc la vitesse d'endormissement, sont plus rapides. Le délai de transfert sang-cerveau, quantifié par une constante de transfert, se traduit cliniquement par un hystérésis et donc un délai d'action anesthésique d'environ 1 minute 30, incompressible lors de l'induction ou des adaptations thérapeutiques (Figure 9-3). Malgré un volume important, le tissu graisseux ne peut capter qu'une faible quantité d'agent halogéné car il est perfusé avec un débit sanguin ne représentant qu'un très faible pourcentage du débit cardiaque. Ainsi, contrairement aux agents administrés par voie intraveineuse, il n'existe pas de risque d'accumulation de l'agent anesthésique dans le tissu graisseux, même chez les obèses chez lesquels le délai de réveil et la consommation en agents anesthésiques ne sont pas ou peu augmentés comparativement aux sujets non obèses [17]. Ceci est

Tableau 9-III Liste des différents récepteurs membranaires principalement impliqués dans le mécanisme d'action des agents anesthésiques inhalés. Les récepteurs sont pléioformes et pléiotropes. Leur structure précise varie selon leur localisation et ainsi les conséquences de leurs interactions avec l'agent par inhalation.

Type de récepteurs	*Localisation en lien avec effet clinique*	*Agent anesthésique inhalé*	*Corrélation supposée à un effet clinique*
GABA	Cortex, thalamus, zone cérébelleuse Hippocampe	Halogénés Halogénés	Sommeil, sédation Apprentissage, mémoire
Glycine	Moelle, diencéphale, tronc cérébral	Halogénés	Sommeil
NMDA	Moelle, thalamus…	Xénon, N_2O	Analgésie, apprentissage, mémorisation
Kainate	Pléiotrope	Halogénés	?
Na	Hippocampe, nerf, muscle squelettique, cœur	Halogénés	Effet cardiovasculaire, immobilité
Ca (dont récepteur à la ryanodine)	Cœur, muscle…	Halogénés pour certaines isoformes N_2O	Effet inotrope négatif Vaso-/bronchodilatation, hyperthermie maligne
K 2P, K ATP	Cœur, mitochondrie, sarcoplasme	Halogénés, xénon, N_2O	Préconditionnement ischémique, neuro- et cardioprotection
K-HERG (ether-a-go-go)	Cœur	Halogénés	Effet bathmotrope négatif

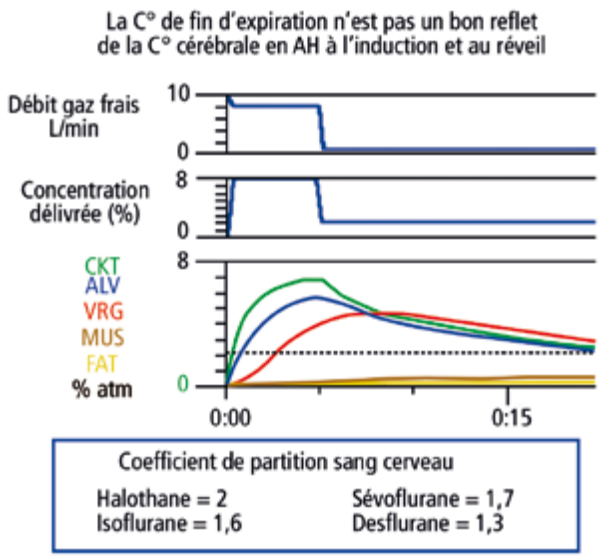


Figure 9-3 Évolution des concentrations inspirées, expirées et cérébrales du sévoflurane administré à une concentration de 8 % pour un débit de gaz frais de 8 L/min. Noter le décalage de croissance entre les concentrations alvéolaires et cérébrales. Pour information, le coefficient de partition sang/cerveau est indiqué ; plus il est faible, plus le décalage sera de courte durée.
(Simulation Gasman®, débit de gaz frais de 8 L/min et une fraction délivrée par le vaporisateur de 8 % pour un patient de 60 kg avec une ventilation alvéolaire de 4 L/min et un débit cardiaque de 5 L/min.)

observé même avec des agents liposolubles comme l'isoflurane ou pour des durées prolongées d'anesthésies.

La concentration régnant à l'intérieur de l'alvéole entre progressivement en équilibre avec les concentrations sanguines et tissulaires. Les concentrations d'agent par inhalation dans les différents compartiments de l'organisme sont donc proportionnelles, ce qui permet d'évaluer approximativement la concentration existant au niveau cérébral grâce à la mesure de la concentration alvéolaire de fin d'expiration. Cette concentration cérébrale augmente plus vite avec les agents moins solubles, ce qui permet d'obtenir un approfondissement plus rapide de l'anesthésie [18]. La profondeur d'anesthésie étant proportionnelle à la concentration utilisée, le monitorage continu des gaz permet donc d'évaluer de façon continue la profondeur d'anesthésie. Cependant, ceci n'est valable que lorsque l'équilibre des concentrations est obtenu et non pendant l'induction ou immédiatement après les adaptations thérapeutiques (*voir* Figure 9-3). Le gradient entre concentration alvéolaire et concentration artérielle est augmenté avec l'âge, l'existence d'une pathologie respiratoire et l'obésité [19].

Solubilité et cinétique comparées des agents halogénés

Plus un agent est liposoluble, plus il tend à se distribuer dans les différents compartiments de l'organisme et donc moins sa pression partielle de gaz au sein de l'alvéole, du sang et des différents tissus est faible. Ainsi avec les agents les moins liposolubles, comme le desflurane, le N_2O et le sévoflurane, l'augmentation des pressions partielles alvéolaires est plus rapide et plus élevée qu'avec des agents plus liposolubles comme l'isoflurane, l'enflurane et l'halothane. Lors de l'induction anesthésique, la croissance des concentrations alvéolaires mesurées par le rapport de fraction alvéolaire des gaz (F_A) sur la fraction inspirée (F_I) décrit une courbe pseudo-exponentielle. La pente de la courbe est plus prononcée avec ces gaz moins liposolubles et la valeur du pseudoplateau, témoin de la captation des gaz dans les différents compartiments, est plus proche de l'unité (Figure 9-4) [20, 21]. À l'inverse, un écart élevé entre concentration alvéolaire et inspirée est observé de façon prolongée pour les agents les plus liposolubles et se traduit par un rapport F_A/F_I plus éloigné de 1 lors de la phase de pseudoplateau, du fait d'une captation continue de l'agent anesthésique au niveau des différents compartiments de l'organisme (notamment le compartiment muscle-peau). Ce compartiment constitue le

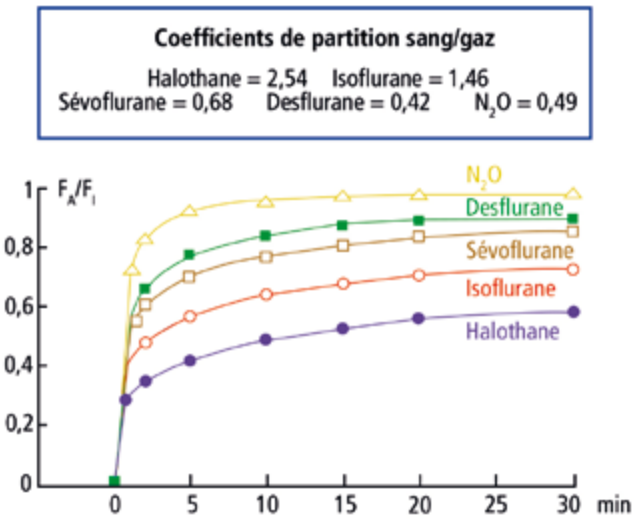


Figure 9-4 Cinétique des agents anesthésiques par inhalation administrés à 0,5 CAM en circuit ouvert : évolution de leur concentration alvéolaire (F_A) par rapport à leur concentration inspirée (F_I) en fonction du temps. Noter l'effet concentration du N_2O administré à une F_I de 70 %.

lieu de stockage principal de l'agent anesthésique par inhalation, du fait d'une solubilité plus importante des agents par inhalation dans ces tissus (par comparaison à la solubilité dans le sang, *voir* Tableau 9-II). L'importance de la captation tissulaire, et donc du stockage, est quantifiée en pratique clinique par l'écart entre les concentrations inspirées et de fin d'expiration. Cette accumulation d'agent anesthésique se traduit cliniquement par une consommation plus élevée de gaz anesthésique et par un délai d'élimination plus long, donc un réveil comparativement retardé. Lors du réveil, la décroissance des gaz au niveau alvéolaire est représentée par la décroissance du rapport des concentrations alvéolaires instantanées (F_A) et de celles obtenues lors de l'arrêt de l'administration des gaz (F_{AO}). Le rapport F_A/F_{AO} décroît donc plus vite avec les gaz moins liposolubles (Figure 9-5) [22]. Cette décroissance peut être accélérée par le métabolisme de l'agent en cas d'utilisation d'halothane dont les courbes de décroissance sont proches de celles d'agents moins liposolubles comme l'isoflurane [23]. La vitesse de décroissance peut être évaluée par la demi-vie contextuelle d'élimination comme avec les agents intraveineux et surtout par le temps de décroissance de 90 % des concentrations alvéolaires initiales (Figure 9-6) [23]. Ainsi évalué, pour des anesthésies supérieures à 2 heures, le temps de décroissance augmente avec la durée d'administration du sévoflurane mais pas avec celle du desflurane ou du protoxyde d'azote, du fait de son coefficient de partition sang-muscle plus important [24]. Dans tous les cas, la demi-vie contextuelle de tous les agents halogénés, y compris celle de l'halothane et de l'isoflurane, est largement inférieure à celle de tous les agents hypnotiques intraveineux. Cependant, l'objectif clinique reste l'obtention d'une concentration alvéolaire de réveil (CAM d'éveil, *voir* plus bas) et non ce temps de décroissance. Le temps d'obtention de cette concentration d'éveil dépend aussi de la concentration alvéolaire existant en fin d'anesthésie. Pour des anesthésies de 1 à 2 heures, les délais d'obtention des concentrations d'éveil sont peu différents entre les agents halogénés, quelle que soit leur solubilité, lorsque les concentrations alvéolaires mesurées à la fin de l'anesthésie sont modérées (0,8 CAM), car l'agent anesthésique n'a pas été stocké dans le compartiment muscle-peau (Figure 9-7) [24]. En revanche, pour des concentrations peranesthésiques élevées, l'avantage des agents par inhalation moins liposolubles devient manifeste car l'accumulation est alors plus faible. Les différences de cinétiques d'élimination des agents halogénés les plus récents sont certes peu différentes en moyenne mais sont surtout manifestes en termes de variabilité interindividuelle. Ainsi le desflurane et le N_2O procurent une variabilité interindividuelle moins importante, quelles que soient

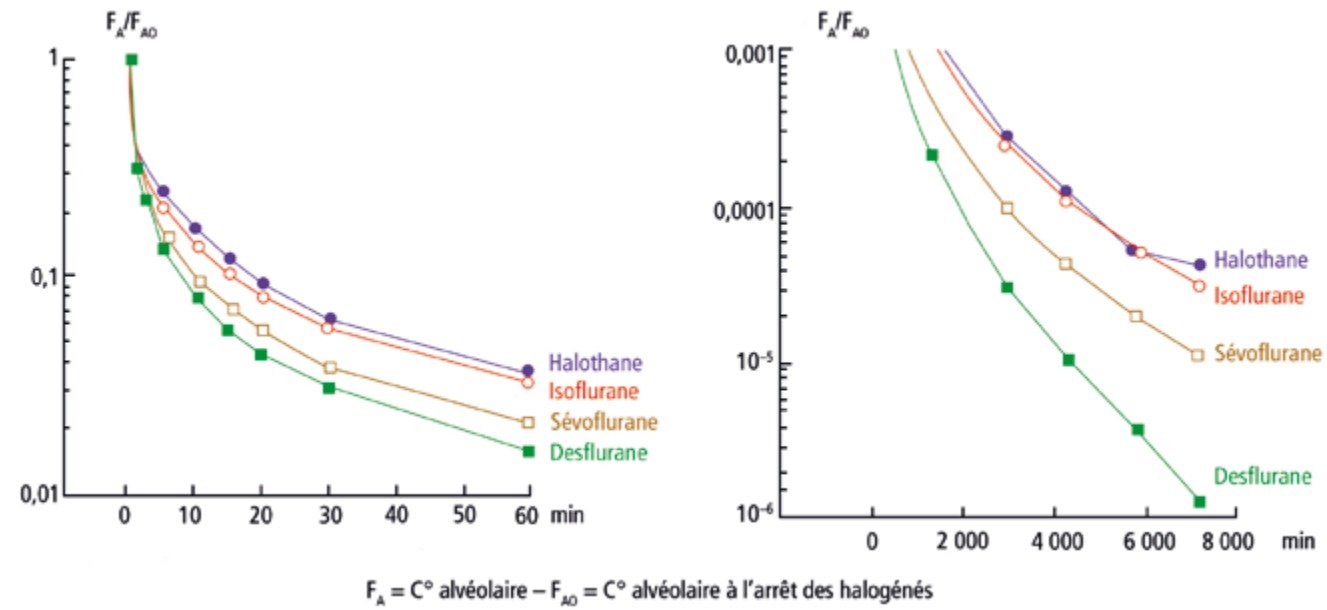


Figure 9-5 Cinétique de décroissance de la concentration alvéolaire (F_A) des agents halogénés par rapport à leur concentration à l'arrêt de leur administration (F_{AO}) (d'après [156]).

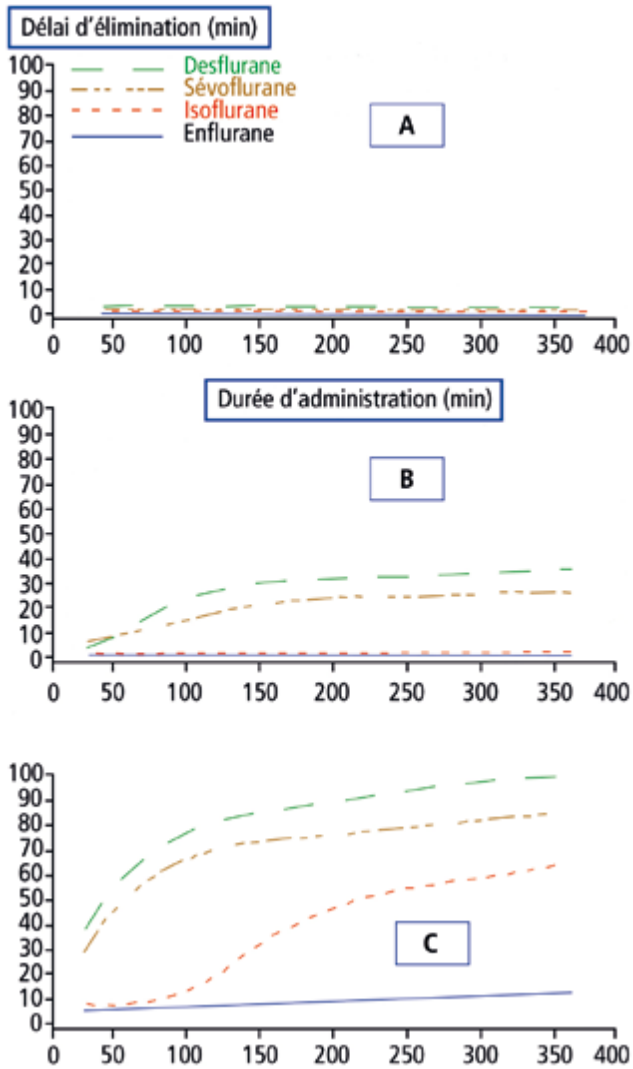


Figure 9-6 Temps de décroissance de 50 % (A), 80 % (B) et 90 % (C) des concentrations alvéolaires des agents halogénés en fonction de la durée d'administration. Noter que pour des anesthésies de plus de 2 heures, les décroissances de 90 % du sévoflurane et de l'isoflurane deviennent superposables (d'après [55]).

les concentrations utilisées pendant l'anesthésie [25]. Les morphiniques utilisés en peropératoire modifient le délai de réveil selon leur cinétique propre et doivent être pris en considération dans le choix de l'agent hypnotique choisi. Ainsi, des morphiniques à fortes doses ou de pharmacocinétique longue peuvent allonger le délai de réveil et réduire l'intérêt pharmacocinétique des AH les moins liposolubles.

Cinétique comparée des agents par inhalation lors de l'utilisation d'un circuit par ré-inhalation

La cinétique des gaz décrite ci-dessus n'est applicable qu'en circuit ouvert avec lequel la concentration inspirée des gaz égale celle délivrée par le vaporisateur. Lors de l'utilisation d'un circuit filtre, la cinétique des gaz est alors influencée par trois facteurs

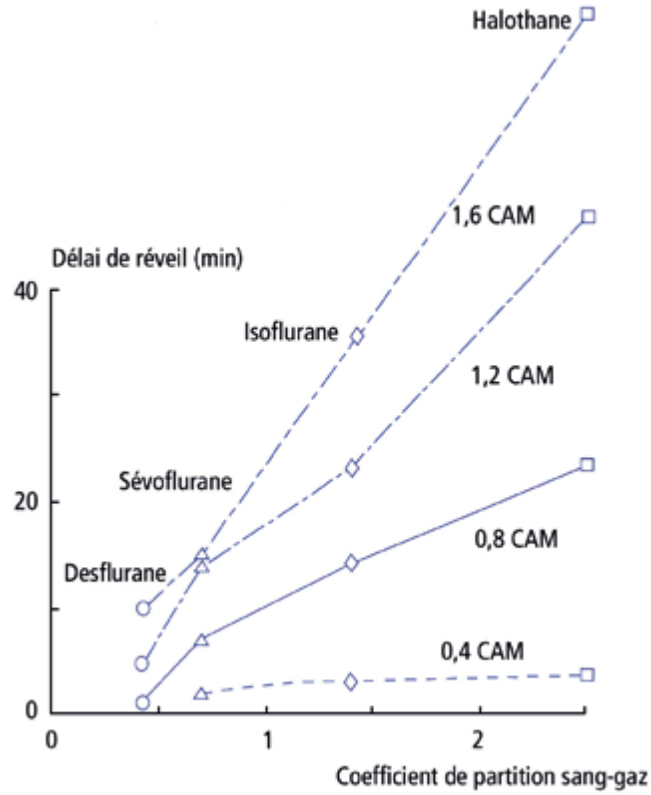


Figure 9-7 Influence de la concentration alvéolaire utilisée en peropératoire sur le délai de réveil pour les différents agents halogénés et leur coefficient de partition sang-gaz (d'après [27]).

supplémentaires à ceux précédemment décrits. La concentration inspirée varie ainsi avec la concentration délivrée par le vaporisateur (F_D) mais aussi avec le débit de gaz frais balayant le vaporisateur, le volume du circuit et la quantité de gaz ré-inhalé. En début d'utilisation et en l'absence de connexion au patient, l'agent se dilue dans le circuit, d'autant plus que le volume du circuit est élevé, et sa concentration dans le circuit s'élève d'autant plus lentement que le débit de gaz frais est faible. Le délai d'obtention des concentrations inspirées désirées peut être évalué par la constante de temps du circuit (rapport volume du circuit par débit de gaz frais) (Figure 9-8). En pratique, la concentration inspirée atteint 95 % de la concentration délivrée par le vaporisateur au bout de trois constantes de temps. Par exemple, pour un circuit de volume moyen de 4 L, F_I sera égale à 95 % de la concentration lue sur l'évaporateur au bout de 3 minutes lorsque le débit de gaz frais atteint 4 L/min et au bout de 1 minute pour un débit de gaz frais de 12 L/min. Cette inertie a pour avantage d'éviter le surdosage en agent anesthésique mais a pour inconvénient de ralentir les variations des concentrations inspirées et donc la vitesse d'allègement de l'anesthésie ou son approfondissement. Cette inertie conditionne aussi le délai de préparation du circuit lorsque l'on veut effectuer une induction au masque avec un circuit avec ré-inhalation. En pratique, un débit de gaz frais à 4 L/min est suffisant pour l'induction de l'anesthésie par inhalation.

La ré-inhalation des gaz inspirés est le troisième facteur supplémentaire influençant la cinétique des gaz lors de l'utilisation d'un circuit filtre. En effet, du fait de la captation alvéolaire, les gaz expirés, appauvris en agents anesthésiques, viennent se mélanger

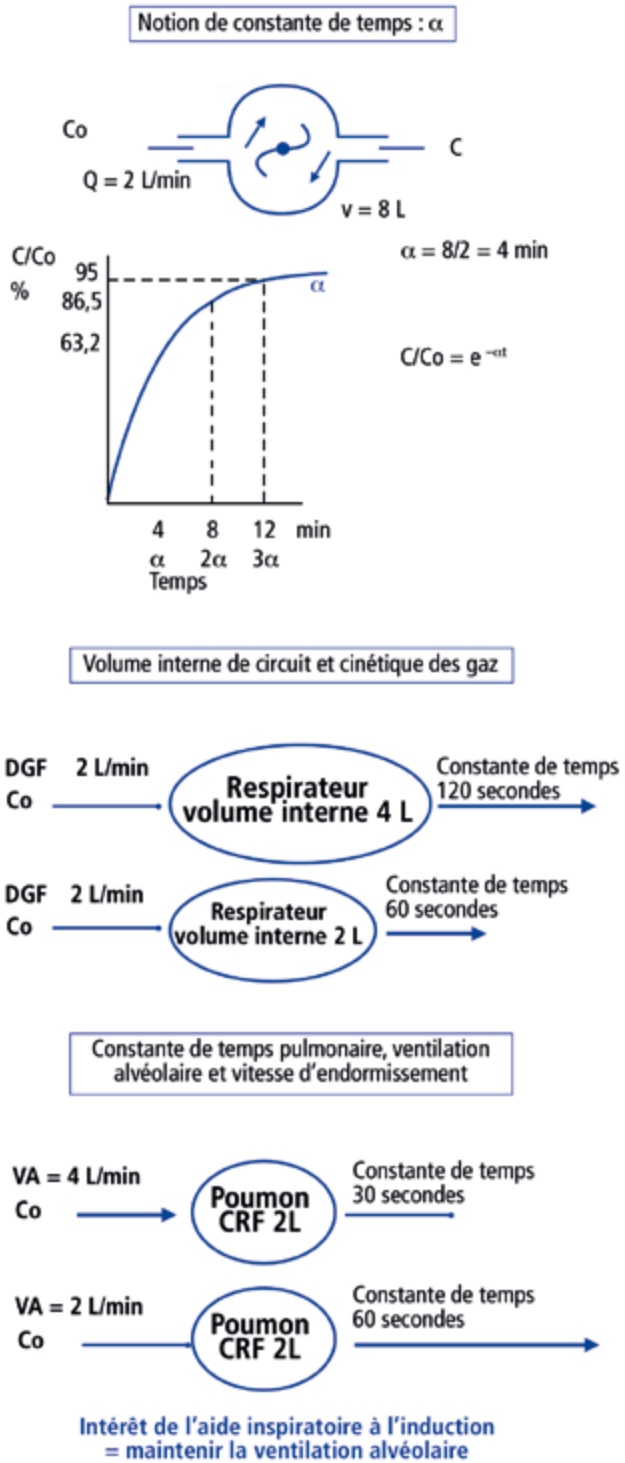


Figure 9-8 Notion de constante de temps et évolution des concentrations C d'un gaz sortant d'un réservoir de volume V alimenté par un débit de gaz frais (DGF) à une concentration Co. Par analogie avec un appareil d'anesthésie, de volume interne de 2 ou 4 litres, au bout de trois constantes de temps, la concentration administrée au patient atteint 95 % de la concentration délivrée par le vaporisateur. Ce modèle peut être aussi utilisé pour décrire la cinétique du gaz à l'intérieur des différents compartiments de l'organisme (par exemple, le poumon en fonction de la CRF et la ventilation alvéolaire ou encore le compartiment musculaire en fonction de la masse musculaire et du débit sanguin).

aux gaz frais et à ceux persistant dans le circuit. Les concentrations inspirées tendent donc à être diminuées par les concentrations expirées de façon d'autant plus marquée que les agents auront été captés par l'organisme de façon proportionnelle à leur liposolubilité. Dès lors, on comprend que la ré-inhalation est un phénomène important à prendre en compte pour les agents les plus liposolubles. L'interaction entre volume du circuit, débit de gaz frais et ré-inhalation est schématisé par l'évolution du rapport F_I/F_D. Celui-ci se rapproche de 1 d'autant plus rapidement que le débit de gaz frais est élevé [26], et que la ré-inhalation est faible (fonction elle-même de la liposolubilité et du débit cardiaque du patient). Lors des adaptations thérapeutiques, l'objectif du médecin est d'obtenir une concentration alvéolaire et non inspirée donnée tout en évitant des débits de gaz frais trop élevés afin de limiter le surcoût et la pollution. L'évolution des rapports F_D/F_A en fonction du temps permet d'effectuer le réglage de la F_D, concentration délivrée par le vaporisateur, en fonction de la concentration alvéolaire voulue pour un débit de gaz frais donné. Ce rapport varie avec la liposolubilité de l'agent et le débit de gaz frais (Figure 9-9) [27]. Pour un débit de gaz frais de 1 L/min, avec un agent peu liposoluble comme le desflurane, augmenter la concentration délivrée à 3 fois la concentration alvéolaire cible est possible (maximale de 18 %) pour obtenir environ la concentration alvéolaire cible en moins de 2 minutes [28]. Ce n'est pas le cas avec les agents moins liposolubles comme l'isoflurane ou l'halothane, car le rapport F_D/F_A est alors supérieur à 10 et il faudrait un réglage maximal du vaporisateur supérieur à 10 %, ce qui n'est pas possible compte tenu de sa calibration. L'utilisateur est donc alors obligé d'augmenter le débit de gaz frais pour approfondir plus rapidement l'anesthésie. Le rapport F_D/F_A se rapproche progressivement d'un pseudoplateau qui sera d'autant plus rapide et proche de 1 que l'agent est moins liposoluble. Ceci permet

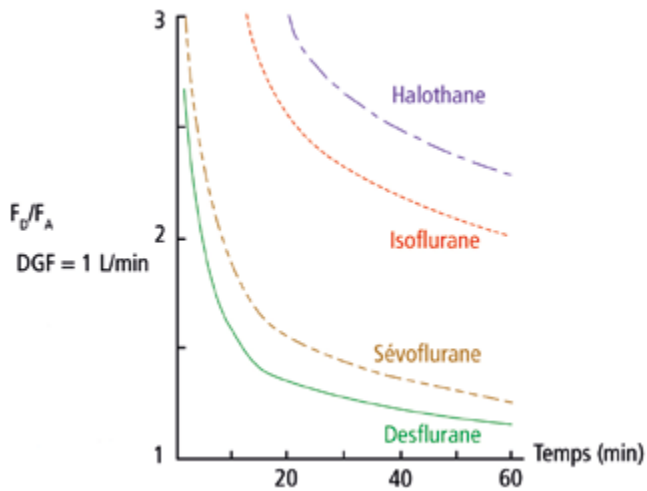


Figure 9-9 Évolution de F_A/F_D pour un débit de gaz frais de 1 L/min. F_A représente la fraction alvéolaire recherchée et F_D la fraction délivrée par le vaporisateur. Noter qu'il est possible d'obtenir rapidement 1 CAM d'halogéné avec un débit de gaz frais de 1 L/min pour le desflurane et le sévoflurane avec un vaporisateur ouvert au maximum (8 % pour le sévoflurane et 18 % pour le desflurane). Pour l'isoflurane (réglage maximal de la cuve à 5 %), seule une augmentation du débit de gaz frais permet d'obtenir 1 CAM d'halogéné dans des délais similaires.

d'envisager une réduction du débit de gaz frais et de la concentration délivrée par le vaporisateur d'autant plus rapidement que l'agent est peu liposoluble. C'est donc avec le desflurane, le sévoflurane et le N_2O que les économies permises par le circuit d'anesthésie sont maximales tout en conservant une efficacité rapide des adaptations thérapeutiques et donc une maniabilité supérieure à celle obtenue avec les agents les plus liposolubles [29]. Lors de l'utilisation d'un circuit fermé, la cinétique de décroissance, lors de l'arrêt d'administration des gaz, est superposable à celle décrite plus haut, mais le délai d'obtention de la concentration d'éveil est fortement dépendant du débit de gaz frais utilisé.

Anesthésie à objectif de concentration

Trois appareils d'anesthésie, le Zeus™ (Dräger), l'Aysis™ (GE Healthcare) et le Felix™ (Air Liquide Santé) permettent de faire l'anesthésie en circuit complètement fermé et à objectif de concentration expirée ou inspirée. Lors de la mise en fonction, l'utilisateur règle, selon l'objectif clinique, la concentration en agent anesthésique de fin d'expiration (ou inspiratoire), le type de mélange de gaz (air ou N_2O) et la FiO_2. Le logiciel informatique calcule en fonction de la différence entre les concentrations inspirée et expirée mesurées ainsi que le volume du circuit et la FiO_2 désirée, la quantité de gaz anesthésique à ajouter sous forme gazeuse ainsi que le débit de gaz frais. Sur les premiers appareils (le Physioflex™ qui n'est plus commercialisé), le gaz était directement injecté dans le circuit sous forme liquide [30]. Pour les appareils actuellement commercialisés, l'agent anesthésique est vaporisé dans une chambre de vaporisation maintenue à température constante avant d'être injecté dans le circuit sous forme gazeuse. Pour le Zeus™, une turbine assure l'homogénéisation des gaz. Les caractéristiques des circuits et l'injection directe de l'agent anesthésique à l'intérieur permettent d'obtenir quasi instantanément des concentrations cibles alvéolaires ou inspirées sans modifier le débit de gaz frais et sans être tributaire de la ré-inhalation. La cinétique des concentrations alvéolaires est alors très rapide (en environ 1 minute 30 à 2 minutes pour le sévoflurane et le desflurane) lorsqu'est demandée une concentration expirée cible. L'injection d'agent halogéné dans le circuit prend en compte la quantité d'agent halogéné captée par l'organisme (et la ré-inhalation), de façon à élever d'autant la concentration inspirée et obtenir approximativement au cycle respiratoire suivant une concentration expirée cible. L'obtention de cette concentration cible de fin d'expiration n'est certes pas immédiate (imprécision d'évaluation et variation de la ré-inhalation), notamment avec les agents les plus liposolubles, mais accélère de façon rigoureuse l'obtention de la concentration alvéolaire désirée tout en empêchant le surdosage [31]. L'utilisation des agents faiblement solubles ne présente alors un intérêt clinique que par leur élimination plus rapide lors du réveil notamment après une anesthésie de longue durée. Ce mode d'administration a un intérêt économique certain dès lors que les variations de concentrations cibles ne sont pas trop fréquentes car les modifications de consignes obligent à renouveler les gaz contenus à l'intérieur du circuit, ce qui est réalisé par une élévation conséquente des débits de gaz frais [32].

Contrairement aux agents intraveineux, il n'existe pas pour le moment de dispositif automatique permettant de faire une anesthésie inhalatoire à objectif de profondeur d'anesthésie à partir d'un monitorage de type index bispectral.

Effet deuxième gaz et effet concentration

L'effet deuxième gaz représente les modifications de composition d'un mélange de gaz au niveau de l'alvéole liées à une diffusion plus importante d'un des deux gaz au niveau de la membrane alvéolaire. Ainsi, le protoxyde d'azote, gaz très diffusible, diffuse plus vite de l'alvéole au compartiment sanguin lorsqu'il est ajouté. Ainsi, lorsque l'on ajoute du protoxyde d'azote, gaz très diffusible, à un mélange de gaz comprenant de l'halothane, la concentration alvéolaire en halothane augmente plus rapidement que s'il n'y avait pas de protoxyde d'azote, ce qui permet d'accélérer la vitesse d'induction de l'anesthésie. Cet effet a aussi été décrit pour un gaz moins soluble mais à un moindre degré. Paradoxalement, l'effet deuxième gaz est plus important pour le desflurane en présence de N_2O que pour le N_2O en présence de desflurane, contrairement à ce qu'auraient pu laisser présager les solubilités comparées des deux agents dans le sang [33]. La plus grande solubilité tissulaire de desflurane et une diffusion intertissulaire pourraient expliquer ces différences d'effet deuxième gaz. Lors de l'arrêt de l'administration du N_2O, à l'effet deuxième gaz, correspond l'effet Finck ou hypoxémie de rediffusion. Du fait de sa forte diffusion dans le sang vers l'alvéole lors du réveil, les concentrations alvéolaires en N_2O s'élèvent et peuvent être à l'origine d'une hypoxémie en cas d'hypoventilation alvéolaire et/ou en l'absence d'adjonction d'oxygène au mélange de gaz inspiré délivré au patient [34].

L'effet concentration décrit l'influence de la concentration inspirée de l'agent par inhalation sur la valeur de sa concentration alvéolaire et sa vitesse d'obtention. L'augmentation de la concentration inspirée se traduit par l'obtention d'une concentration plus élevée et ceci plus rapidement. La valeur de F_A/F_I atteint une valeur plus proche de 1 et plus vite. Cet effet concentration permet d'expliquer pourquoi en début d'anesthésie, malgré une liposolubilité supérieure au desflurane, les concentrations alvéolaires de N_2O s'élèvent plus rapidement que celles de desflurane (*voir* Figure 9-4).

N_2O et cavités closes de l'organisme

La plus forte diffusion de N_2O par comparaison à celle de l'air peut être à l'origine d'une élévation de pression dans les cavités aériennes closes de l'organisme. Ainsi, en cas de pneumothorax, l'augmentation de pression induite par l'administration de N_2O peut aboutir à un pneumothorax compressif, ce que justifie la contre-indication absolue du N_2O en cas de pneumothorax non drainé. De même, cette diffusion survient au niveau de l'oreille moyenne et peut être responsable de la mise en tension de la membrane tympanique lorsque la trompe d'Eustache n'est pas perméable. Cette diffusion survient aussi lors de la mise en place d'une bulle d'air au contact de la rétine lors de la chirurgie du décollement rétinien. C'est la raison pour laquelle l'arrêt d'administration du N_2O est généralement préconisé avant la fin de la chirurgie tympanique et du décollement de rétine [35, 36, 37]. Le N_2O peut diffuser à l'intérieur de l'espace péridural et accroître le volume d'air injecté lors de la réalisation d'une anesthésie effectuée avec un mandrin gazeux [38]. Cette diffusion pourrait être la source d'une anesthésie en damier voire plus exceptionnellement d'une compression médullaire. Le N_2O diffuse aussi dans les ballonnets des sondes d'intubation et des masques laryngés. Cette diffusion est à l'origine d'une élévation de pression du ballonnet

qui peut alors soit comprimer la muqueuse trachéale, soit favoriser une hernie du ballonnet [39]. C'est la raison pour laquelle la pression à l'intérieur des ballonnets doit être surveillée lors de l'administration de N_2O. Certains proposent de gonfler les ballonnets avec un mélange équimolaire O_2/N_2O grâce auquel les lésions muqueuses érosives ou hémorragiques ont une incidence réduite de 73 % à 25 % [39]. Lors de la cœliochirurgie, en l'absence de renouvellement des gaz, l'accumulation de N_2O en concentration élevée se mélange au méthane d'origine digestive et forme, très exceptionnellement, un mélange de gaz qui peut être explosif lors de l'utilisation du bistouri électrique [40]. Cette diffusion à l'intérieur des cavités closes se traduit par un doublement de la taille des embols gazeux en cas de survenue d'embolie gazeuse, ce qui justifie l'arrêt immédiat de son administration [41]. La présence de N_2O dans le mélange inhalé n'induit cependant pas d'augmentation d'incidence de l'embolie gazeuse lors de la chirurgie des tumeurs cérébrales [42].

Enfin, l'augmentation de la taille des bulles de gaz est moindre (facteur 8) lors de l'utilisation de xénon par rapport à celle de N_2O (facteur 30).

Toxicité, métabolisme et dégradation

Les agents halogénés sont des xénobiotiques et à ce titre peuvent être toxiques. Cependant, cette toxicité est essentiellement marquée pour les agents les plus anciens comme l'halothane et l'enflurane. La toxicité potentielle du N_2O à titre individuel et collectif a conduit certaines équipes à l'abandonner. Le xénon est un gaz parfait : il n'est pas métabolisé et n'a montré aucune toxicité jusqu'à présent.

Toxicité hépatique

La toxicité hépatique des agents halogénés résulte de deux mécanismes. La toxicité hépatique de type II d'origine immuno-allergique est liée à la production d'acide trifluoro-acétique, produit du métabolisme de l'halothane, de l'isoflurane et de desflurane ou d'acide difluoro-acétique issu du métabolisme de l'enflurane. Ces dérivés terminaux du métabolisme se comportent comme des haptènes qui, en présence des protéines cytosoliques hépatiques, forment un néo-antigène contre lequel l'organisme produit des IgG spécifiquement dirigés contre les hépatocytes [43]. Plus le métabolisme de l'agent halogéné est important et plus le risque d'hépatite cytolytique est élevé (Figure 9-10) [44]. Ainsi, en cas d'utilisation d'halothane métabolisé à 20 %, son incidence est d'environ 1/10 000 anesthésies chez l'adulte. L'incidence serait plus faible chez l'enfant bien que le métabolisme ne diffère pas de celui de l'adulte [45]. Avec les autres agents halogénés, la fréquence de survenue de cette hépatite de type II est très faible et n'est à l'origine que de publications sous forme de cas isolés dont le nombre est proportionnel au métabolisme de l'agent. Bien qu'exceptionnel avec les agents utilisés aujourd'hui, le diagnostic doit être évoqué devant la survenue d'une fièvre élevée 3 à 5 jours après une anesthésie associée à des nausées, des vomissements, un rash cutané et un ictère, particulièrement chez la femme obèse et après anesthésie répétée. L'évolution est généralement fatale en l'absence de transplantation hépatique. Le diagnostic de certitude repose sur la biopsie

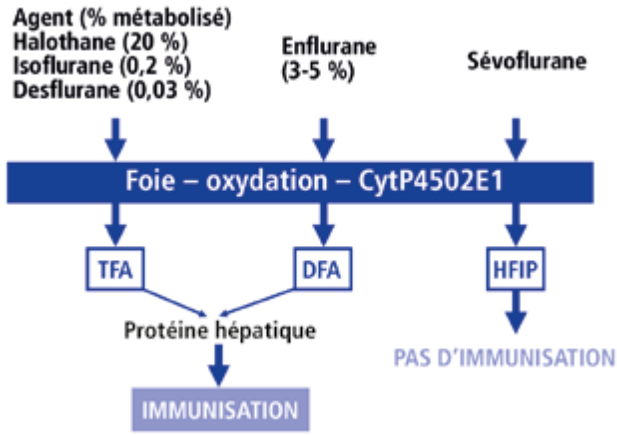


Figure 9-10 Toxicité hépatique des halogénés et métabolisme.
DFA : difluoroacétyl ; HFIP : hexafluoro-isopropanol ; TFA : trifluoroacétyl.

hépatique qui révèle une nécrose centrolobulaire et la recherche d'IgG antiprotéines cytosoliques par un test ELISA dont la sensibilité n'est que de 79 % [46]. Le caractère croisé de l'immunisation interdit toute utilisation ultérieure d'agent halogéné à l'exception théorique du sévoflurane dont le produit du métabolisme est un hexafluoro-iso-propanol non immunisant. Cette toxicité hépatique immuno-allergique est une des nombreuses raisons ayant conduit à l'abandon de l'halothane dans les pays développés. Il reste cependant quasiment le seul produit anesthésique utilisé dans les pays en voie de développement.

À l'exception de l'halothane, les autres agents halogénés n'induisent pas de toxicité hépatique directe non immuno-allergique (hépatite de type I). Après une anesthésie avec de l'halothane, jusqu'à 12 % des patients pouvaient présenter une cytolyse hépatique biologique (voire 35 à 50 % des patients lorsque les marqueurs très sensibles de toxicité comme l'α-glutathion S-transférase sérique étaient utilisés) [47]. Cette toxicité s'exprime cliniquement dans 1/282 à 1/4000 cas. Les lésions hépatiques résulteraient de la formation excessive de radicaux libres (produits par l'alternance bas débit hépatique-reperfusion), non épurées par le glutathion dont les stocks sont réduits lors du métabolisme anaérobie de l'halothane [48]. Ce mécanisme de toxicité hépatique de l'halothane n'est pour le moment pas formellement démontré mais il permettrait d'expliquer pourquoi les autres halogénés ne sont pas toxiques pour le foie car ils sont très peu métabolisés et pas par une voie réductrice en situation anaérobie. Par ailleurs, ils n'altèrent pas le débit de perfusion hépatique. Cette notion doit cependant être pondérée car des cas de cytolyse hépatique ont été décrits après administration concomitante de sévoflurane et de paracétamol à doses cliniques. Si seul le paracétamol a été impliqué dans la survenue de l'hépatite, une cotoxicité des deux substances via le CYP 3E1 et la consommation de glutathion n'est pas à exclure comme avec l'halothane.

Toxicité rénale

Parmi les agents halogénés actuellement utilisés, seul l'enflurane a une néphrotoxicité prouvée. Après une anesthésie prolongée avec de l'enflurane, une tubulopathie proximale peut survenir malgré des fluorémies basses. Cette tubulopathie se manifeste cliniquement par un trouble de concentration des urines qui peut évoluer vers l'insuffisance rénale aiguë. Les patients traités par isoniazide, dits « acétyleurs lents », sont plus sensibles à la toxicité de l'enflurane

que les patients dits « acétyleurs rapides ». Un métabolisme intrarénal de l'enflurane par un cytochrome P450 en concentration importante au niveau rénal pourrait expliquer sa toxicité analogue à celle du méthoxyflurane. Cette tubulopathie n'est en effet observée qu'après une anesthésie prolongée avec de l'enflurane dont l'élimination liée au métabolisme est alors accrue.

Le sévoflurane est essentiellement éliminé par voie respiratoire et seule une faible part est métabolisée grâce à un cytochrome P450 2E1 essentiellement au niveau du foie et non du rein comme le rat [49]. Bien que son métabolisme induise des concentrations sanguines de fluorures jadis réputées toxiques (50 μmol/L), aucune tubulopathie n'a, à ce jour, été rapportée après l'utilisation de sévoflurane en circuit ouvert. Pourtant, en cas d'utilisation d'un circuit permettant la ré-inhalation des gaz, la chaux sodée réagit avec le sévoflurane pour former du composé A et avec l'halothane pour former un composé ABCD, voisin du composé A. La toxicité rénale du composé A est à ce jour éliminée chez l'homme. Dans aucune des publications, y compris celles qui concluent à une toxicité du composé A, les auteurs n'observent de trouble de concentration des urines ou d'altération de la créatinine ou de l'urée sanguine [50, 51]. De plus, les modifications biologiques témoignant des altérations tubulaires ne sont que d'intensité mineure et totalement réversibles de façon spontanée dans les 5 jours suivants l'anesthésie. Après 20 ans d'utilisation de sévoflurane, aucune toxicité clinique permettant de lever les doutes sur la toxicité potentielle du composé A, y compris dans certaines situations cliniques à risque comme chez l'insuffisant rénal ou au décours de la transplantation rénale, n'a été décrite [52]. Ces faits cliniques sont confortés par les études biochimiques. En effet, le métabolisme du composé A aboutit à la formation de dérivés intermédiaires qui sont, soit détoxifiés (voie des mercaptopurates), soit métabolisés au niveau rénal par une bêtalyase. L'activité métabolique de la bêtalyase au niveau rénal est dix fois moindre chez l'homme par rapport au rat chez lequel a été décrite une toxicité du composé A. Certains produits issus de la détoxification par la voie des mercaptopurates, toxiques chez le rat, ont été clairement identifiés chez l'homme mais le rapport des concentrations en métabolites toxique/non toxique est moindre chez l'homme que chez le rat [53]. Ceci permettrait d'expliquer la différence de toxicité entre les espèces. La production plus importante de composé A par la chaux sodée sèche justifie de ne pas assécher les circuits avec un débit de gaz frais prolongé [54]. De plus, la suppression des bases fortes contenues dans la chaux comme l'hydroxyde de potassium et surtout de sodium permet de diminuer voire supprimer complètement la dégradation des halogénés en composé A pour le sévoflurane et en composé ABCD pour l'halothane [55]. L'utilisation de ce type de chaux permet certes de mettre un terme à la polémique concernant les effets toxiques des produits de dégradation des halogénés par la chaux sodée. Cependant, le coût largement plus élevé de chaux dénuée de bases fortes et l'absence de toxicité prouvée de ces produits de dégradation limitent l'intérêt de son utilisation. De la même façon, augmenter le débit de gaz frais à une valeur minimale de 2 L/min (AMM nord-américaine) n'a pas de justification clinique.

Toxicité neurologique

Des études récentes chez l'enfant suggèrent l'existence d'une toxicité neurologique des agents halogénés via l'accélération des phénomènes d'apoptose (mort cellulaire programmée) et des anomalies de développement des cellules dendritiques permettant les connections neuronales lors du processus des acquisitions intellectuelles. Expérimentalement, une élévation des précurseurs bêta-amyloïdes associée à une augmentation d'apoptose neuronale est observée avec l'isoflurane et le sévoflurane mais pas avec le desflurane [56, 57, 58, 59]. Pour que l'apoptose neuronale soit significative avec le desflurane, l'association à une hypoxie cellulaire est nécessaire [57, 58]. Cette augmentation n'a pas été observée au niveau cérébral avec le propofol, la morphine, le dropéridol ou les benzodiazépines [30, 60, 61]. Cette élévation de production de précurseurs bêta-amyloïdes a été retrouvée au décours de nombreuses situations pathologiques : micro-infarctus cérébraux chez l'animal, épisodes d'hypoglycémie [62]. De même, cette élévation est manifeste après des lésions cérébrales traumatiques, en présence de protéines de l'inflammation. Ces anomalies ont été observées de façon plus marquées chez les animaux souffrant de neurodégénérescence de type maladie d'Alzheimer [63].

Ces données obtenues chez l'animal sont toutes concordantes sur le plan expérimental mais ne sont pas démontrées sur le plan clinique. Certains faits cliniques suggèrent cependant une toxicité neuronale aux deux extrêmes de la vie. Ainsi, les enfants, notamment prématurés ayant eu une anesthésie générale dans la période néonatale ou avant l'âge de 4 ans, ont une altération des acquisitions cognitives et de mémorisation à distance de l'anesthésie [64, 65, 66]. Ces anomalies sont associées à des noyaux gris centraux de taille plus faible [67].

Après une anesthésie avec des agents halogénés, les précurseurs protéiques bêta-amyloïdes, présents en cas de maladie d'Alzheimer, sont augmentés dans le LCR [68, 69]. Cependant, plusieurs études ne retrouvent pas de différence d'altération des performances mentales après une anesthésie aux halogénés ou au propofol. L'impact de l'anesthésie est probablement noyé dans un maillage d'autres facteurs déclenchants et/ou de potentialisation probablement intriqués entre eux comme une prédisposition génétique, l'hypoxémie cérébrale, le « couple stress/inflammation chirurgical » et la modification du système cholinergique [70]. L'hypothèse de la modification du système cholinergique dans la genèse des troubles psychiques postopératoires a été évoquée par certains [71]. En effet, la réduction d'acétylcholine au niveau de l'hippocampe est moins marquée avec le desflurane que l'isoflurane chez les rats âgés [72]. Là encore, la relation avec la clinique manque : par exemple, l'incidence des troubles psychiques postopératoires n'est pas différente entre anesthésie au sévoflurane et desflurane [73]. De même, la récupération mentale précoce est similaire entre desflurane et sévoflurane, même si le délai de réveil est significativement raccourci avec le desflurane [74]. Enfin, les altérations psychocomportementales à distance chez le sujet âgé sont similaires selon qu'une anesthésie générale ou locorégionale a été pratiquée.

Des études complémentaires sont donc nécessaires pour envisager une modification des pratiques anesthésiques.

Halogénés et reproduction

Aucun effet tératogène des agents halogénés n'a pu, à ce jour, être mis en évidence. À l'inverse, le N_2O a été incriminé dans la survenue d'anomalie de fermeture du tube neural chez les enfants dont les mères avaient reçu une anesthésie générale contenant du N_2O pendant le premier trimestre de la grossesse [75]. Cependant,

ces études de cas ne démontrent pas formellement la relation de cause à effet entre effets tératogènes et utilisation du N_2O. De même, une diminution de fertilité a été retrouvée chez les assistantes dentaires exposées de façon chronique au N_2O [76]. Cette diminution de fertilité n'est pas retrouvée après une anesthésie avec du N_2O pour procréation médicale assistée ni chez le personnel de bloc opératoire, probablement du fait d'une exposition moindre au N_2O. La toxicité du N_2O s'explique par l'inactivation de la vitamine B_{12}, cofacteur de la méthionine synthétase [77]. La synthèse d'ADN au niveau de la moelle osseuse et des gaines de myéline péri-axonales est alors inhibée, entraînant des anomalies de l'hématopoïèse et des troubles neurologiques. Si des anomalies morphologiques des cellules souches ont été effectivement décrites après administration de N_2O, elles ne l'ont été qu'après administration prolongée supérieure à 6 heures d'anesthésie ou répétée à quelques jours d'intervalle et dans tous les cas étaient réversibles au bout de 12 heures [78]. Quelques cas exceptionnels de déficits neurologiques sévères et tardifs ont été décrits après une anesthésie de plus de 90 minutes chez des patients souffrant d'avitaminose B_{12} asymptomatique. Cette situation exceptionnelle doit être connue des médecins anesthésistes et le diagnostic évoqué devant l'apparition tardive de troubles neurologiques postopératoires. L'éviction du N_2O chez les patients à risque (dénutrition, troubles de l'absorption digestive, anesthésie prolongée supérieure à 6 heures et/ou répétée à quelques jours d'intervalle) semble logique bien que non étayée par la littérature. L'impact de l'utilisation du N_2O sur la viabilité des cellules de moelle prélevées chez les donneurs de moelle osseuse est variable dans la littérature et il n'existe pas, à ce jour, de contre-indication de N_2O pour ce type de chirurgie [79].

Le xénon, quant à lui, est un gaz complètement inerte pour l'organisme et ne peut être impliqué potentiellement dans une quelconque toxicité.

Halogénés et effet de serre

Les agents halogénés et le N_2O participent à l'effet de serre et à la constitution de trou dans la couche d'ozone (Tableau 9-IV). Le rôle des AH dans l'effet de serre dépend de la présence des atomes de brome, chlore et, à un moindre degré, de fluor constituant leur formule chimique. Si les AH ne participent en théorie que pour environ 0,1 % de l'effet de serre, loin derrière la production de CO_2 issue de la combustion des énergies fossiles et l'industrie, leur potentiel de réchauffement climatique est de 300 à 5000 fois plus puissant que celui du CO_2 [80]. Le N_2O d'origine médicale serait impliqué dix fois plus dans l'atteinte de la couche d'ozone [81]. Cet impact sur l'environnement est d'autant plus marqué que la durée de vie de l'agent avant dégradation dans la stratosphère est élevée. Ainsi, le desflurane avec une durée de vie de 21 ans et le N_2O de 100 ans environ sont les deux agents anesthésiques par inhalation ayant le plus fort impact sur l'environnement [81]. Le risque environnemental du desflurane serait ainsi au moins trois fois supérieur à celui du sévoflurane. La production de CO_2 en équivalent carbone d'un hôpital de taille moyenne équivaut ainsi à celle du fonctionnement annuel de 250 voitures [82]. Les conférences sur l'environnement (protocole de Kyoto) ont pour le moment considéré que le bénéfice lié à l'utilisation de ces médicaments surpassait leur risque environnemental mais cet impact environnemental justifie d'utiliser les débits de gaz frais les plus faibles possibles voire de substituer l'anesthésie locorégionale à l'anesthésie générale avec des agents par inhalation.

Le xénon, gaz rare constitutif de notre atmosphère n'a pas théoriquement d'impact sur l'environnement mais ses processus d'extraction sont coûteux en énergie et donc participent à la pollution.

Formation de CO

Le contact de la chaux sodée avec le desflurane et à un moindre degré avec l'enflurane et l'isoflurane aboutit à la formation de monoxyde de carbone. La formation de CO survient essentiellement en cas d'utilisation de chaux barytée asséchée et, avec moins d'intensité, avec la chaux sodée commercialisée en France qui contient naturellement environ 15 % d'humidité [54]. Lorsque l'analyseur de gaz utilise plusieurs longueurs d'ondes de lumière (analyseur polychromatique), le diagnostic de contamination du circuit avec du CO doit être évoqué lorsque l'analyse des gaz révèle la présence de plusieurs halogénés ou d'enflurane [83]. En effet, les dérivés intermédiaires produits avec le CO lors de la dégradation des halogénés sont absorbés par une lumière infrarouge de même longueur d'onde que celle absorbée par l'enflurane. Lorsque le moniteur utilise une seule longueur d'onde et de lumière, les concentrations en halogénés mesurées par l'analyseur sont très supérieures à celles réellement existantes à l'intérieur du circuit. La formation de CO n'aboutit en pratique qu'à une exposition de quelques ppm et les cas d'intoxication au CO n'ont été rapportés qu'après utilisation de desflurane et de chaux barytée complètement asséchée par un débit de gaz frais maintenu pendant plus de 24 heures.

	Durée de vie	*Potentiel de réchauffement climatique*		*Potentiel d'augmentation de température*	
		À 20 ans	*À 100 ans*	*À 20 ans*	*À 100 ans*
N_2O	102 ans	290	300	300	320
Isoflurane	6 ans	1800	510	790	100
Desflurane	21 ans	5090	1620	3650	550
Sévoflurane	4 ans	720	210	260	40

Effets pharmacodynamiques

Effet hypnotique et effet sur l'EEG

Les effets hypnotiques des agents halogénés sont doses dépendantes et quantifiés par la concentration alvéolaire minimale (CAM). La CAM est la concentration alvéolaire pour laquelle 50 % des patients ne bougent pas lors de l'incision chirurgicale (Tableau 9-V). Plus adaptée à la pratique clinique, la CAM95 représente la concentration pour laquelle 95 % des patients ne bougeront pas lors de l'incision chirurgicale. La CAM95 atteint 1,2 à 1,3 CAM. D'autres CAM ont été décrites, spécifiques de chaque objectif clinique comme la CAM de réveil (égale à 0,3 CAM), ou celle bloquant la réponse hémodynamique à l'incision (CAM-BAR). La CAM est réduite avec l'âge et varie selon l'âge des enfants (*voir* Tableau 9-V). La CAM est diminuée en cas d'hypothermie chez la femme enceinte [84]. La CAM est réduite par l'adjonction de N_2O et de morphiniques. En pra-tique, la CAM du N_2O et celle des agents halogénés sont additives. Au-delà d'une concentration alvéolaire de N_2O de 50 %, un effet antagoniste a cependant été retrouvé ne permettant pas une réduction supérieure à 50-60 % de la CAM des halogénés. L'adjonction de morphiniques est au contraire synergique de façon dose dépendante, permettant une réduction de la CAM des halogénés jusqu'à 90 % environ. Cependant, les morphiniques n'étant pas hypnotiques, il ne faut pas diminuer la concentration de fin d'expiration en dessous d'un certain seuil du fait des risques de mémorisation. Ce seuil de concentration qui n'a été évalué que pour l'isoflurane atteint approximativement 0,6 CAM [85].

Les effets sur l'activité électrique du cerveau dépendent de la concentration d'agent halogéné. Ainsi, pour des doses croissantes d'anesthésiques volatils, le rythme α est progressivement remplacé par des ondes θ rapides et amples, puis par des ondes δ lentes et amples, puis apparaissent des phases de silence électrique. Ces données électrophysiologiques, facilement reconnaissables sur les tracés électriques de base peuvent être mises l'induction avec du sévoflurane et dans des conditions d'hypocapnie ou d'hyperventilation, ont été décrites des activités pointes-ondes non dissociables de celles observées lors d'une crise comitiale [86]. De plus, le N_2O ne modifie pas l'index bispectral, ce qui rend l'évaluation de l'approfondissement de l'anesthésie avec le BIS™ discutable lorsque les effets du N_2O s'ajoutent à ceux des halogénés [87]. Enfin, une augmentation des concentrations d'isoflurane peut se traduire par une élévation paradoxale des valeurs de BIS™ [88]. Lors d'anesthésies en situation clinique, le BIS™ est modifié de façon similaire avec le xénon et l'isoflurane. Cependant, le xénon ne modifie pas le BIS™ de façon proportionnelle à la concentration utilisée.

En pratique clinique, l'intérêt de l'utilisation du BIS™ est établi pour ajuster la profondeur d'anesthésie dans des situations de forte variabilité interindividuelle. C'est le cas chez les patients à risque cardiovasculaire, ou très âgés. L'utilisation du BIS™ permet alors d'ajuster au plus près les concentrations délivrées à un effet physiologique quantifiable différent de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque et par la même de réduire les consommations d'agents anesthésique. Cette réduction de dose d'AH est alors associée à une réduction de leur effet émétisant [89]. Autre fait marquant, si les agents halogénés s'accompagnent d'une valeur de BIS™ plus basse chez les sujets âgés, la survenue d'un BIS™, inférieur à 40 pendant plus de 5 minutes, est statistiquement associée à une augmentation de mortalité à 30 jours (odds ratio de 1,41 [1,02-1,95]) et à celle de risque d'AVC (odds ration 3,23 [1,29-8,07]) [90]. L'association d'un BIS™ inférieur à 45 et l'augmentation de mortalité à 3 ans est retrouvée lors de la chirurgie cardiaque dans une population extraite de l'étude précédente (*B-aware*) avec une augmentation de risque de mortalité de 29 % pour chaque heure supplémentaire passée avec un BIS™ inférieur à 45 [91]. Dans ce dernier travail, il n'y a pas de relation avec la durée d'anesthésie ou la concentration d'agent volatil. Seules des hypothèses peuvent pour le moment être émises : dépistage d'une population plus fragile par le BIS™, effet plus important de l'anesthésie dans une sous-population qui verrait son pronostic altéré par une anesthésie trop profonde.

Les AH ainsi que le N_2O et le xénon allongent la latence des potentiels auditifs de moyenne latence de façon proportionnelle

	Adulte	*+ 60 % N_2O*	*Nouveau-né*	*3 mois – 1 an*	*Enfant*	*Sujet âgé*
Halothane	0,75 %	0,29 %	1,08 %	1 %	0,9 %	0,64 %
Enflurane	1,68 %	0,6 %	–		2-2,5 %**	1,55 %
Isoflurane	1,15 %	0,5 %	1,6 %	1,87 %	1,6 %	1,05 %
Sévoflurane	2,05 %	1 %	3 %	3 %	2,6 %	1,45 %
Desflurane	6 % (7,25 %*)	2,83 % (4 %)	9,16 %	10 %	8 %	5,17 %
N_2O	104 %	–	–	–	–	–
Xénon	71 %	–	–	–	–	69 % (femmes) 51 % (hommes)

* De 18 à 30 ans.
** Âge supérieur à 3 ans.

à leur concentration. Après une heure d'anesthésie au xénon, certains auteurs retrouvent une diminution de cet effet.

Les agents halogénés et le N_2O allongent la latence et diminuent l'amplitude des potentiels évoqués moteurs et somesthésiques de moyenne latence, ce qui limite leur utilisation lorsqu'un monitorage médullaire est prévu lors de la chirurgie du rachis. D'autant, qu'au-delà d'une CAM, ces potentiels disparaissent. Cet effet médullaire témoignant d'un effet combiné au niveau médullaire et cortical est d'ailleurs mis en pratique clinique par la notion de CAM. Cet effet médullaire permettrait d'expliquer la meilleure immobilité chirurgicale lorsque l'anesthésie est entretenue par des agents halogénés plutôt que par des anesthésiques intraveineux. Le xénon allonge les potentiels évoqués moteurs de façon moindre que l'isoflurane mais de façon supérieure au propofol. Ces effets du xénon n'ont été démontrés que chez l'animal.

Analgésie et agent par inhalation

Les effets analgésiques de 50 % de N_2O sont proches de ceux de 100 mg de péthidine. Ces effets analgésiques sont mis à profit pour la réalisation de pansements peu douloureux chez l'enfant et en médecine préhospitalière du fait de la cinétique rapide de cet agent anesthésique. Depuis longtemps utilisé pour calmer la douleur du travail obstétrical, le N_2O ne permet cependant pas de procurer une analgésie de qualité suffisante chez la femme enceinte chez laquelle certains auteurs retrouvent un effet équivalent entre le placebo et un mélange équimolaire O_2-N_2O [92].

Sur des modèles expérimentaux chez le rat, les halogénés ne sont pas analgésiques et au contraire auraient des effets antianalgésiques à une concentration de 0,1 CAM, en relation avec un accroissement de l'activité des fibres C [93, 94]. Cet effet n'a probablement aucune traduction clinique. En revanche, lors d'une anesthésie balancée, prioriser de fortes concentrations d'halogénés sur de fortes doses de morphiniques permet de réduire les phénomènes d'hyperalgésie induits par l'administration des morphiniques [95].

Débit sanguin cérébral, pression intracrânienne (PIC) et consommation d'oxygène cérébral ($CMRO_2$)

Les agents halogénés ont un effet vasodilatateur et augmentent le débit sanguin cérébral de façon dose dépendante. Ce phénomène est accentué par la réduction de pression artérielle moyenne. Cet effet vasodilatateur est plus marqué avec l'halothane (× 2) et l'enflurane (× 1,5). À 1,1 CAM, l'isoflurane augmente le débit cérébral de 19 % mais la consommation d'O_2 est diminuée de 45 %, ce qui témoigne d'une perfusion de luxe. Une CAM de sévoflurane et de desflurane diminue le débit sanguin cérébral de 38 % et 22 % et la consommation d'oxygène cérébral de 39 et 35 % [96, 97]. Au-delà de 1 CAM, l'effet vasodilatateur augmente entraînant une élévation de débit cérébral et une perfusion de luxe.

Tous les agents halogénés diminuent de façon dose dépendante la consommation d'oxygène cérébral parallèlement à la diminution d'activité électrique et, à ce titre, sont tous considérés comme des neuroprotecteurs au niveau cérébral. La réponse métabolique et les variations de débit sanguin cérébral sont réparties de façon inégale entre les différentes régions du cerveau pour l'isoflurane et le sévoflurane avec une élévation de débit dans les zones sous-corticales et des noyaux gris centraux [98]. Cette inhomogénéité de réponse selon le territoire cérébral permettrait d'expliquer les résultats discordants observés dans la littérature en termes d'effet vasodilatateur et de débit sanguin cérébral global.

La régulation du débit sanguin cérébral en réponse aux variations de P_ACO_2 est maintenue avec l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane jusqu'à 2 CAM, et avec le N_2O mais pas avec l'enflurane et l'halothane utilisés aux concentrations cliniques [99]. Ainsi, avec une hypocapnie modérée et en maintenant la pression artérielle moyenne, le débit sanguin cérébral reste constant lorsque 1 CAM de ces agents anesthésiques est administré [100]. Les effets de la $PaCO_2$ sur la vasodilatation sont moins marqués que ceux de la concentration et il est donc illusoire de vouloir compenser l'effet vasodilatateur des halogénés en induisant une hyperventilation préalable.

L'augmentation de débit ou l'inadéquation débit/consommation d'oxygène cérébral (perfusion de luxe) ne prédisent pas obligatoirement l'élévation de volume sanguin intracérébral et de pression intracrânienne. Chez l'individu volontaire, la réduction de débit induite par 1 CAM de sévoflurane est associée à une élévation régionale de volume sanguin intracérébral [101]. Ceci permet d'expliquer les observations cliniques d'élévation de pression intracrânienne chez les patients souffrant d'hypertension intracrânienne et ceci malgré une concentration d'halogéné supposée réduire le débit cérébral, associée à une hyperventilation.

Le desflurane et l'enflurane peuvent augmenter la PIC indépendamment de leurs effets sur le débit et le volume sanguin cérébral via l'augmentation de volume de LCR [102].

Le N_2O seul ou associé à l'isoflurane augmente chez l'adulte et chez l'enfant le volume sanguin cérébral, la vélocité du flux sanguin dans l'artère cérébrale moyenne mesurée par Doppler et le débit sanguin cérébral mesuré par la technique du xénon 133. En l'absence d'autres agents anesthésiques, l'autorégulation du débit cérébral est cependant maintenue et une hyperventilation initiée secondairement annule les effets du N_2O sur le débit sanguin cérébral [103]. Cependant, lorsque l'hypocapnie est réalisée avant l'administration de N_2O, d'autres auteurs ne retrouvent pas d'effet protecteur de l'hyperventilation [104]. En présence d'autres agents anesthésiques, les effets du N_2O sont variables ainsi, en présence d'agents halogénés comme l'isoflurane, le N_2O augmente le débit sanguin cérébral chez le sujet sain comme chez le sujet opéré de tumeurs cérébrales. Inversement, l'adjonction de N_2O au propofol pour l'anesthésie de sujets indemnes de pathologie cérébrale, ne modifie pas les vélocités de l'artère cérébrale moyenne quel que soit le degré d'hyperventilation [105]. Plusieurs mécanismes permettent d'expliquer les effets du N_2O sur la circulation cérébrale. En effet, outre ses effets d'activation sympathique, le N_2O possède un effet neuro-excitant direct qui se traduit par une augmentation de la consommation d'oxygène et de glucose cérébraux à l'origine de l'élévation du débit sanguin cérébral. Les conséquences de cette augmentation de débit sanguin cérébral induite par les halogénés et le N_2O sont variables et dépendent de la réserve de compliance du tissu cérébral à l'intérieur de la boîte crânienne. En l'absence de pathologie cérébrale ou d'élévation de la pression intracrânienne, les possibilités d'expansion cérébrale rendent l'administration de N_2O et des halogénés sans conséquence sur la pression intracrânienne. À l'inverse, en présence d'une élévation préalable de la pression intracrânienne,

l'augmentation du débit sanguin cérébral induite par l'association N_2O-halogénés peut s'accompagner d'une élévation de pression intracrânienne au-delà des réserves de compliance. Ainsi Todd et al. rapportent une élévation de pression intracrânienne supérieure à 24 mmHg présente chez des patients opérés de tumeurs cérébrales et recevant l'association isoflurane/N_2O [106]. En l'absence de monitorage, et notamment en urgence, une hypertension intracrânienne constitue donc une contre-indication formelle à l'emploi de N_2O et des agents halogénés.

Effets respiratoires

Effets respiratoires généraux

Sous AH, le volume courant diminue de façon dose dépendante. Cet effet est contre-balançé partiellement par l'augmentation de fréquence respiratoire résultant en une élévation de $PaCO_2$. L'augmentation de fréquence respiratoire est moins marquée pour l'isoflurane. La résultante est une $PaCO_2$ équivalente entre le sévoflurane et l'halothane à 1 CAM, et supérieure pour l'isoflurane, le desflurane et l'enflurane. À 2 CAM, la $PaCO_2$ est supérieure en ventilation spontanée pour le sévoflurane que pour l'halothane suggérant un effet dépresseur respiratoire plus important. La stimulation chirurgicale réduit les effets respiratoires des AH conduisant à des valeurs de $PaCO_2$ inférieures en ventilation spontanée. La présence de N_2O, quasiment dénuée d'effet sur la ventilation, réduit les effets des AH à CAM équivalente sur le volume courant et la fréquence respiratoire.

Le xénon diminue la ventilation minute via une réduction de fréquence respiratoire compensée partiellement par une augmentation de volume courant. À 0,5 CAM de xénon, le volume minute est superposable, voire légèrement augmenté par comparaison à celui du sujet éveillé.

Commande respiratoire

Les agents halogénés dépriment la réponse respiratoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie de façon dose dépendante. La réponse à l'hypoxie est altérée dès 0,1 CAM d'agent halogéné et disparaît au-delà de 1,1 CAM d'halogéné. Cet effet justifie (hors l'hypoxémie de rediffusion du N_2O) le maintien de l'oxygénothérapie dans les 30 minutes suivant une anesthésie. L'altération de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie est la plus marquée pour le desflurane et l'enflurane, intermédiaire pour l'isoflurane, moindre pour le sévoflurane et l'halothane. Cette altération est d'origine périphérique (boucle chémoréflexe périphérique) et survient pour des fortes concentrations d'AH d'origine centrale (inhibition directe des centres respiratoire au niveau du tronc cérébral). La P_ACO_2 en ventilation spontanée témoin de ces effets, atteint, en l'absence de morphiniques et de stimulation chirurgicale, 50 à 55 mmHg en moyenne pour 1 CAM d'isoflurane et de desflurane, 45 mmHg pour 1 CAM de sévoflurane et d'halothane et 60 mmHg pour 1 CAM d'enflurane. Ces effets diminuent avec la durée d'exposition et la stimulation chirurgicale. Au-delà de 1 CAM, l'halothane a en moyenne un effet dépresseur de moindre intensité que le sévoflurane mais, paradoxalement, les patients ayant une diminution supérieure à 30 % de la ventilation minute sont moins nombreux lorsque 2 CAM de sévoflurane sont administrées par comparaison à 2 CAM d'halothane. La réduction de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie est plus marquée chez les patients souffrant de BPCO ou d'insuffisance respiratoire qui, dans la majorité des cas, ne pourront être laissés en ventilation spontanée pendant l'anesthésie, d'autant que le seuil d'apnée est lui aussi augmenté. Le N_2O n'a pas d'effet dépresseur respiratoire aux concentrations utilisées en pratique clinique.

Effet sur la musculature respiratoire

L'effet des agents halogénés sur les centres respiratoires modifie le déroulement de la ventilation. Les agents halogénés, même à très faible concentration, induisent une diminution du tonus des muscles pharyngés entraînant un collapsus des voies aériennes supérieures dans l'axe antéropostérieur au niveau du palais mou et une augmentation des résistances à l'admission des gaz, source d'élévation du travail respiratoire [107]. L'effort inspiratoire contre des voies respiratoires partiellement collabées diminue l'efficacité de la ventilation, donne un aspect de respiration paradoxale et peut être corrigé par l'administration d'une aide inspiratoire dont le niveau est réglé proportionnellement à la profondeur d'anesthésie. Ces effets sont moindres lors d'utilisation d'halothane par comparaison aux autres agents anesthésiques. La force contractile du diaphragme est diminuée mais de façon moins marquée que celle des muscles intercostaux. Cet asynchronisme est aussi responsable d'une respiration paradoxale. La diminution de cinétique du diaphragme induit une diminution de CRF responsable d'atélectasies et d'une hypoxémie ainsi qu'une élévation des résistances des voies aériennes supérieures. À faible concentration, la diminution de volume courant induite par la diminution de force contractile du diaphragme est contrebalancée par l'augmentation de la fréquence respiratoire mais au-delà d'1 CAM, le volume minute diminue.

À l'inverse, aux concentrations utilisées en pratique clinique, les effets du N_2O sur la ventilation sont mineurs y compris avec les halogénés dont il permet de réduire les effets secondaires respiratoires à CAM équivalentes.

Le xénon ne modifie pas la force contractile du diaphragme ou des muscles pharyngolaryngés.

Effets bronchodilatateurs

Les agents anesthésiques halogénés sont tous bronchodilatateurs. La bronchodilatation induite par les agents halogénés (AH) est essentiellement expliquée par l'inhibition de la transmission cholinergique que leur utilisation entraîne. Cependant, il existe également une dépression de la contractilité musculaire lisse. Cette dernière est due à une diminution de la concentration intracytosolique en calcium et à une moindre sensibilité au calcium. Les effets bronchodilatateurs des AH sont différents entre les bronchioles de 4^e et 5^e ordres et les voies respiratoires de plus gros calibre (trachée et bronches). Cette action différentielle dépend de l'action des AH sur les canaux voltage-dépendants de type L et T ; les canaux de type T sont plus nombreux en distalité. Ainsi l'isoflurane, le desflurane, le sévoflurane et l'halothane ont un effet prédominant sur les bronches de petit calibre. L'effet des AH dépend de la présence de l'épithélium bronchique. En cas d'altération de cet épithélium, la bronchodilatation est moins marquée. L'augmentation de densité des gaz à haute concentration d'AH et surtout l'augmentation de desflurane minimisent les effets bronchodilatateurs des AH. Les effets des AH sur les résistances bronchiques dépendent alors du mécanisme d'augmentation de ces résistances : modification de réactivité des grosses bronches (cas des fumeurs) ou des bronchioles (asthme immuno-allergique), voire mécanisme d'origine réflexe (réaction à l'intubation). Ces

effets doivent être par ailleurs intégrés dans le contexte clinique. En effet la diminution de CRF induite par l'anesthésie induit une augmentation de résistance des voies respiratoires. Il en est de même de l'hypocapnie et de l'hypothermie.

Chez l'animal, en cas de bronchospasme induit par l'histamine, 1 CAM d'halothane a des effets bronchodilatateurs supérieurs au sévoflurane ; si un aérosol d'ascaris ou de la méthacholine est utilisé, les effets sont similaires entre halothane et sévoflurane ou isoflurane. L'extrapolation des données animales à l'homme est, à ce jour, considérée comme hasardeuse.

Chez l'homme, au décours de l'intubation, le sévoflurane et l'halothane ont un effet bronchodilatateur équivalent et plus marqué que les autres halogénés [108]. Le desflurane a l'effet bronchodilatateur le moindre, voire inexistant du fait de son caractère irritant pour les voies respiratoires et de la modification de densité des gaz qu'il induit. Lors d'un état de mal asthmatique, les effets de l'halothane, de l'isoflurane et du sévoflurane sont équivalents [109]. Les effets arythmisants de l'halothane limitent son utilisation dans cette indication. Enfin, chez les fumeurs chroniques, l'effet bronchodilatateur du sévoflurane est moins marqué qu'en cas d'hyperréactivité bronchique d'origine immuno-allergique car son effet prédomine sur les petites bronches. Chez ces patients, l'effet du sévoflurane et de l'halothane est équivalent. L'intérêt d'associer des β2-agonistes aux halogénés en cas de survenue d'un bronchospasme peropératoire reste discuté.

La densité et la viscosité élevées du xénon expliquent l'élévation des résistances pulmonaires et des pressions d'insufflation, observée lors de son utilisation. L'utilisation du xénon chez les patients asthmatiques et souffrant de BPCO est donc sujette à caution.

Vasoconstriction pulmonaire hypoxique

Les agents anesthésiques par inhalation ont un effet vasodilatateur pulmonaire et déprime de façon dose dépendante la vasoconstriction pulmonaire hypoxique sur des modèles in vitro et in vivo chez l'animal. Chez l'homme, plusieurs mécanismes sont impliqués : relaxation des fibres musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires via différents mécanismes (inhibition des canaux calciques, de la voie du NO, du GMPc ou des canaux KATP), contrebalancée par la réduction du débit cardiaque et de la SvO_2, modification du système nerveux autonome. Chez l'homme, cet effet dose dépendant est minime voire absent à des concentrations de 1 CAM [110]. Une augmentation de 2 à 3 % de shunt, en lien avec une réduction de 20 % de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique a été décrite chez l'homme [111]. Cette conséquence minime sur la PaO_2 ne permet pas d'exclure les AH pour l'anesthésie de résection du poumon à thorax ouvert. D'autant que certains auteurs ne retrouvent pas de différence d'effet shunt lorsque du propofol, de l'isoflurane ou du sévoflurane est administré pour lobectomie pulmonaire [112-114]. Cependant, chez certains patients souffrant de pathologie pulmonaire chronique, ce faible effet a été tenu responsable d'une altération supplémentaire des échanges gazeux.

Autres effets

Chez l'homme, lors d'une anesthésie avec des AH, la clairance mucociliaire est diminuée par comparaison à une anesthésie intraveineuse au propofol. Cet effet peut être prolongé jusqu'à 6 jours après l'anesthésie. De même, une altération de synthèse du surfactant a été mise en évidence après administration d'halothane et d'isoflurane. Le rôle de ces altérations sur la survenue de complications respiratoires postopératoires reste à démontrer.

Effets cardiocirculatoires

Effets généraux

Les effets des agents halogénés sur le système cardiovasculaire sont résumés dans le Tableau 9-VI. Les agents halogénés diminuent la pression artérielle de façon dose dépendante. Ces effets dépendent d'un effet vasodilatateur artériolaire périphérique plus marqué pour l'isoflurane et le sévoflurane que pour le desflurane ou l'halothane. Cet effet vasodilatateur peut avoir deux conséquences notamment pour des concentrations élevées d'halogénés : d'une part, la réduction de la post-charge du ventricule gauche permet de maintenir le débit cardiaque malgré l'effet inotrope négatif des halogénés ; d'autre part, une tachycardie réactionnelle survient au-delà de 1,5 CAM de sévoflurane et d'isoflurane par mise en jeu de la réponse baroréflexe lorsque celle-ci est conservée notamment chez le sujet jeune. Cette tachycardie réactionnelle est la plus intense avec l'isoflurane et le sévoflurane (Figure 9-11) [115]. La tachycardie réactionnelle observée au-delà de 1 CAM de desflurane a été attribuée à une stimulation sympathique déclenchée par l'irritation bronchique induite par cet éther [116]. Cette réaction plus volontiers observée chez le sujet jeune est bloquée par l'administration de morphiniques, de clonidine, de bêtabloquant et de N_2O. Elle ne témoigne pas d'un allégement de l'anesthésie et doit conduire à une diminution des concentrations délivrées par le vaporisateur. Pour des concentrations moindres d'halogénés, une diminution de fréquence cardiaque est observée. Son mécanisme est multiple : effet bathmotrophe négatif des halogénés (à l'origine de rythmes jonctionnels d'échappement particulièrement pour le desflurane et le sévoflurane), effet parasympathomimétique (particulièrement avec l'halothane lors de l'induction chez l'enfant justifiant une prémédication parasympatholytique) [117], effet sympatholytique. Des bradycardies sévères ont été rapportées en cas d'association de morphiniques d'action rapide comme le rémifentanil et l'alfentanil avec du sévoflurane à fortes concentrations lors de l'induction. L'explication qui peut être avancée n'est pas liée à un effet plus marqué sur le tissu de conduction mais à un réel surdosage lié au mode d'administration (fortes concentrations pour l'induction)

Tableau 9-VI Synthèse des effets cardiovasculaires des agents halogénés.

	Halothane	*Isoflurane*	*Desflurane*	*Sévoflurane*
PAM				
1 CAM	↓	↓	↓	↓
> 1 CAM	↓↓	↓↓	↓	↓↓
FC				
1 CAM	↓	↓	↓	↓
> 1 CAM	↓↓	↓↓	↓ ou ↑*	↓↓ ou ↑**
Contractilité				
Myocarde sain	↓↓	↓	↓	↓
Cardiomyopathie	↓↓	↓	↓	↓
Précharge	↓	↓↓	↓↓	↓↓
Post-charge	↑	↑	↑↑	↑
Baroréflexe	↓	↓	↓	↓

* Si augmentation brutale.
** Si induction au masque.

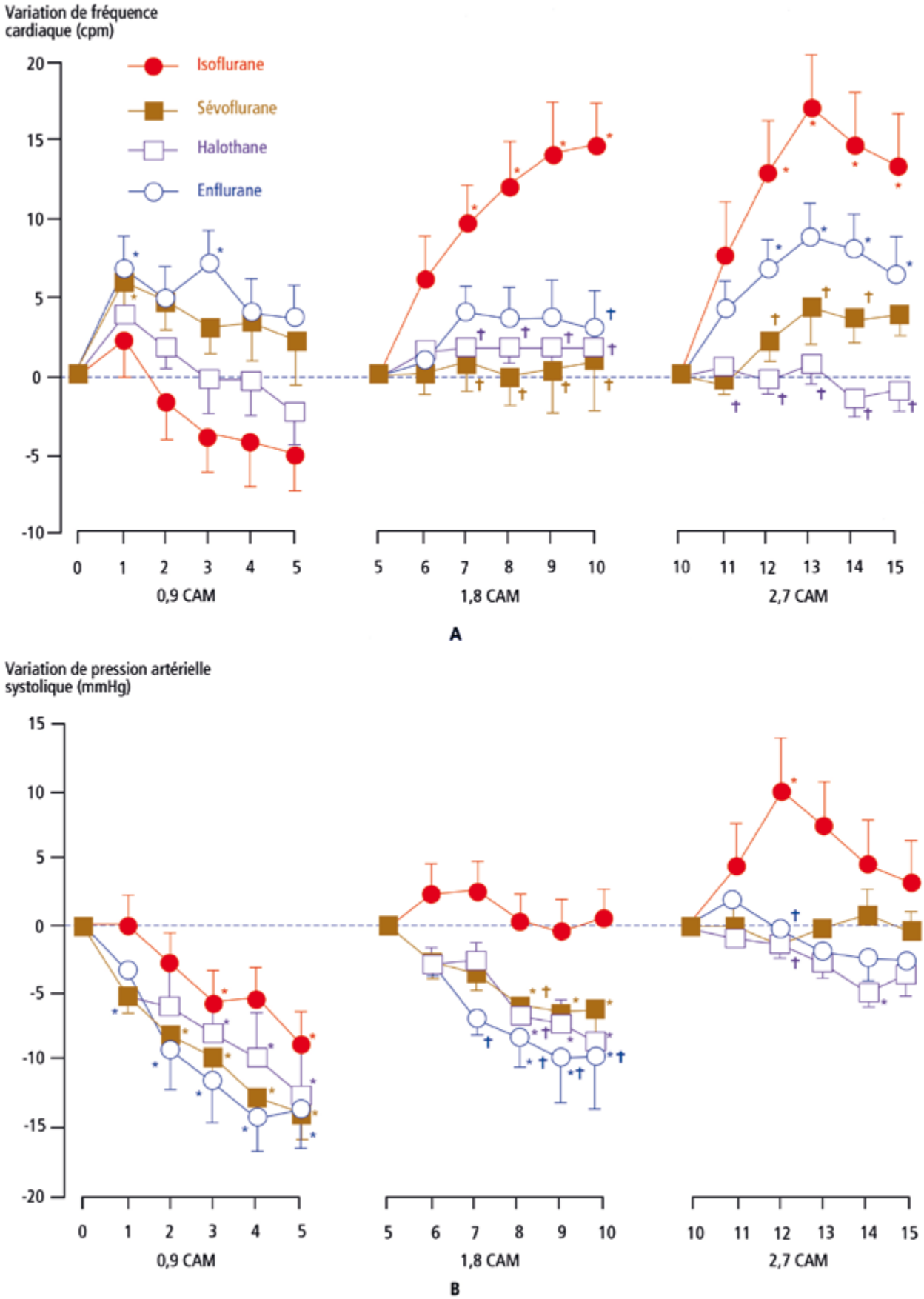


Figure 9-11 Effets cardiovasculaires généraux comparés des agents halogénés

et à la cinétique rapide de l'agent halogéné et du morphinique. À l'inverse, le N_2O aux concentrations utilisées en clinique n'entraîne quasiment aucune modification de pression artérielle ou de fréquence cardiaque chez le sujet sans antécédent cardiovasculaire car ses effets inotropes négatifs directs sont contrebalancés par une stimulation sympathique. Cette stimulation sympathique serait à l'origine, dans certains cas, d'une élévation modérée de la pression artérielle, du débit cardiaque et des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires. À l'inverse, ses effets inotropes négatifs sur un cœur ischémique peuvent se traduire par une réduction de performance myocardique systolique et diastolique notamment après reperfusion coronaire lors de la chirurgie cardiaque [118]. Utilisés lors de l'entretien de l'anesthésie, les effets de l'isoflurane varient chez l'enfant selon la tranche d'âge. Ainsi, chez l'enfant de moins de 5 ans, 1 CAM de sévoflurane diminue la pression artérielle systolique. La chute de pression artérielle est inversement proportionnelle à l'âge et survient chez environ 27 % des nouveau-nés, 66 % des nourrissons et seulement 5 % au maximum chez les enfants d'âge supérieur. Le maintien de la pression artérielle chez les enfants plus grands peut être expliqué par l'augmentation associée de fréquence cardiaque [119]. Chez l'enfant ASA 1, lors de l'induction anesthésique, l'augmentation d'halothane par paliers induit une chute de 24 % de la pression artérielle similaire à celle observée avec le sévoflurane, augmenté, soit progressivement par paliers (réduction de 21 %), soit d'emblée seul à 8 % (réduction de 28 %) ou associé à du N_2O (réduction de 24 %). L'augmentation de fréquence cardiaque transitoire observée lors de la perte du réflexe ciliaire avec le sévoflurane est absente avec l'halothane [117]. Chez l'enfant porteur d'une cardiopathie congénitale, 10 minutes après l'administration de 1 ou 1,5 CAM, d'autres auteurs observent une chute de pression artérielle moyenne, plus marquée pour l'halothane que pour le sévoflurane, l'isoflurane ou une association fentanyl-midazolam. La fréquence cardiaque n'est augmentée que chez les enfants sous isoflurane et reste stable chez ceux sous halothane et sévoflurane [120].

Réponse baroréflexe et système nerveux autonome

Les agents halogénés dépriment la réponse baroréflexe. La diminution de la pente de la réponse baroréflexe et le recalage de son zéro vers des pressions plus basses expliquent la mauvaise tolérance hémodynamique des halogénés chez les patients en état de choc. Cette altération de la réponse baroréflexe est plus importante avec l'halothane et l'enflurane qu'avec l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane. Pendant l'entretien de l'anesthésie, les agents halogénés diminuent l'activité du système nerveux sympathique y compris lorsque les concentrations de sévoflurane sont augmentées brutalement. Cependant, lors d'une induction par inhalation chez l'adulte avec du sévoflurane, une augmentation majeure de fréquence cardiaque est observée, qui pourrait s'expliquer par une activation du système sympathique ou une diminution plus marquée de l'activité du système parasympathique. Cet effet observé aussi chez l'enfant permet de se passer de la prémédication parasympatholytique jusqu' alors considérée nécessaire avec l'halothane [117].

Fonction myocardique systolique, diastolique, couplage ventriculo-artériel

Les agents halogénés ont un effet inotrope négatif direct sur les fibres myocardiques normales. Cet effet est plus marqué d'environ 20 % pour 1 CAM d'halothane et d'enflurane que pour l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane, pour lesquels la réduction de fonction systolique est proche. Cet effet est dose dépendant et touche de façon similaire les fibres atriales et ventriculaires. Ainsi, pour 1,75 CAM de sévoflurane, l'altération de fonction systolique est d'environ 40 %. La diminution de contractilité s'accompagne d'une diminution de consommation d'oxygène du myocarde. Le maintien du débit cardiaque et de la fonction systolique lors de l'administration du desflurane est aussi dépendant du maintien ou de l'activation du système sympathique. Ainsi, lorsqu'un bêtabloquant est administré, la fonction systolique est plus altérée sous desflurane que sous sévoflurane ou isoflurane. L'altération de la fonction inotrope est accentuée chez le nourrisson, par une cardiomyopathie dilatée ou hypertensive préexistante, une hypocalcémie, la prise de bêtabloquants et d'inhibiteurs calciques. Enfin, l'altération de fonction des fibres auriculaires se superpose à celle des fibres ventriculaires conduisant à une réduction de la systole auriculaire.

Les mécanismes sous-tendant les effets des agents halogénés sur la fonction systolique sont nombreux : inhibition des canaux calciques (calcium ATPase, échange Na^+-Ca^{2+}) du réticulum sarcoplasmique (RS), diminution des taux de calcium libérés par le RS, réduction de la sensibilité des myofilaments au Ca^{2+} et de l'ATPase des têtes de myosine.

La fonction diastolique est aussi diminuée sous halogénés de façon indépendante des variations d'activité du système nerveux autonome car les halogénés ralentissent, lors de la relaxation, le recaptage du calcium par le réticulum sarcoplasmique. Cette altération de fonction diastolique est responsable sur cœur sain d'une altération de remplissage des cavités gauches lors de la phase de remplissage rapide à laquelle s'ajoute une réduction du remplissage ventriculaire lors de la diastole auriculaire [121]. Cet effet est dose dépendant et se manifeste essentiellement pour des concentrations supérieures à 1 CAM. Au contraire, en cas de cardiopathie dilatée, les halogénés n'exercent pas d'action directe sur la relaxation isovolémique [122]. La réduction de précharge, du fait de l'effet vasodilatateur artériolaire et du découplage auriculoventiculaire, conduit à une amélioration de la fonction globale malgré l'effet inotrope négatif théorique, ce qui participe à la bonne tolérance clinique des halogénés en cas de défaillance cardiaque.

L'altération de la fonction diastolique peut retentir sur le remplissage coronaire et donc particulièrement en cas d'hypovolémie sur la fonction contractile par ischémie coronaire. Paradoxalement, en cas de cardiomyopathie, des auteurs retrouvent une amélioration de la fonction diastolique sous isoflurane probablement par une amélioration des conditions de charge du cœur défaillant [122]. Ces résultats sont bien sûr à transposer en clinique humaine selon les conditions de charge pré-opératoire.

Le couplage ventricule gauche-aorte est altéré au-delà de 1 CAM de façon dose dépendante. Sur cœur sain, les agents halogénés modifient peu les caractéristiques aortiques (impédance et compliance). Au contraire, en cas d'insuffisance cardiaque, les agents halogénés n'auraient pas d'effets bénéfiques sur la post-charge du ventricule gauche mesurée par impédance aortique.

Débit cardiaque

En dehors de toute variation de fréquence cardiaque, le débit cardiaque est maintenu sous isoflurane, desflurane et sévoflurane jusqu'à 2 CAM malgré la réduction de contractilité grâce à la

diminution de post-charge liée à l'effet vasodilatateur. L'élévation de fréquence cardiaque pour les plus fortes concentrations en lien avec l'activation du baroréflexe par la vasodilatation peut participer au maintien du débit cardiaque avec le desflurane et l'isoflurane mais pas avec le sévoflurane et l'halothane. Chez l'enfant et le nouveau-né, lors d'une anesthésie avec 1 et 1,5 CAM de sévoflurane, l'index cardiaque et la contractilité du myocarde évalués par échocardiographie sont conservés contrairement à ce qui est observé avec de l'halothane [123]. Ces résultats sont observés aussi chez l'enfant porteur d'une cardiopathie congénitale [120]. Cet argument hémodynamique, plus que l'argument pharmacocinétique, justifie l'utilisation préférentielle du sévoflurane dans cette population.

Chez l'insuffisant cardiaque, le débit cardiaque est maintenu aux concentrations cliniques malgré l'effet inotrope négatif des halogénés. Cet effet inotrope moins marqué qu'avec l'halothane et la réduction de précharge (*voir* plus haut : effet vasodilatateur artériolaire, réduction du retour veineux au cœur gauche par modification du couplage oreillette-ventricule gauche, allongement du délai de relaxation ventriculaire, réduction de la systole auriculaire) contribue à la bonne tolérance des agents actuellement utilisés chez l'insuffisant cardiaque.

Automatisme, conduction et trouble du rythme

L'allongement de la conduction auriculoventriculaire, de la période réfractaire de façon inhomogène et la réduction de l'automaticité des cellules sino-atriales conduisent à un effet bradycardisant des AH ainsi qu'un allongement de l'espace QTc. Le risque de torsade de pointe ou de bloc atrioventriculaire n'existe cependant que pour des patients prédisposés ou pour de fortes concentrations d'AH en association avec des morphiniques. Ainsi, au cours d'induction au masque avec du sévoflurane associé à du rémifentanil ou de l'alfentanil, ont été rapportés des épisodes d'asystolie brutale.

Les agents halogénés peuvent altérer la conduction intracardiaque. Cet effet est le plus marqué avec l'enflurane et moindre pour les autres agents halogénés avec lesquels il n'apparaît que pour des concentrations supérieures à 2 CAM. L'halothane et à un moindre degré l'enflurane sensibilisent le myocarde à l'effet pro-arythmogène de l'adrénaline. Cet effet, à l'origine de trouble du rythme ventriculaire, n'est pas observé avec l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane.

Circulations coronaires et locales

Sur cœur isolé, les agents halogénés provoquent une vasodilatation de la circulation coronaire et le débit coronaire est augmenté par recrutement de la réserve coronaire. Toujours dans des conditions expérimentales, l'effet vasodilatateur prédomine sur la macrocirculation avec l'isoflurane alors qu'avec le sévoflurane, la vasodilatation intéresse aussi la microcirculation. Parallèlement à l'effet inotrope négatif, la consommation d'oxygène du myocarde est diminuée, ce qui confère aux agents halogénés un effet cardioprotecteur comme en témoigne la diminution de la production de lactates et l'élévation de la saturation veineuse en O_2 mesurée au niveau du sinus coronaire. L'effet vasodilatateur coronaire est similaire entre l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane mais pour ce dernier seulement, l'effet est réduit par l'administration d'un bêtabloquant. Cet effet vasodilatateur entraîne une altération des courbes d'autorégulation du débit coronaire le rendant partiellement dépendant de la pression diastolique [124].

En pratique, les risques d'ischémie coronaire dépendent aussi des effets hémodynamiques généraux, raison pour laquelle l'enflurane et l'halothane ne sont pas recommandés pour l'anesthésie des sujets coronariens. Avec l'isoflurane, l'effet vasodilatateur prédominant sur les vaisseaux épicardiques a été tenu responsable de syndromes de vol coronaire chez les sujets présentant une atteinte coronaire tritronculaire [125, 126]. Ce risque de vol coronaire avec les agents est considéré désormais comme écarté chez les patients à risque de vol coronaire dès lors que la pression de perfusion coronaire est maintenue et la tachycardie évitée [124, 127-131]. Ainsi, les effets cliniques de l'isoflurane, du desflurane et du sévoflurane sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque et le pourcentage d'ischémie péri-opératoire sont similaires [132]. Chez les patients coronariens opérés d'une chirurgie cardiaque ou non, les variations hémodynamiques et les épisodes d'ischémie coronaire péri-opératoire sont de mêmes intensité et durée pour ces trois agents anesthésiques administrés pour l'entretien de l'anesthésie [133]. L'utilisation du sévoflurane pour l'induction de l'anesthésie chez ces patients ne peut cependant pas être recommandée en pratique régulière car insuffisamment évaluée. Les halogénés ont un effet de « préconditionnement » du myocarde lors de la chirurgie cardiaque. Ce préconditionnement qui se produit à 15-30 minutes après l'arrêt d'administration des halogénés est similaire au préconditionnement ischémique. Il se traduit par une meilleure performance myocardique à l'arrêt de la circulation extracorporelle, une amélioration de la fonction systolique, une réduction des besoins en inotrope et une réduction de la taille des zones ischémiques ou des marqueurs biologiques d'ischémie chez l'animal [134, 135] et chez l'homme [136-139]. L'effet préconditionnant serait équivalent entre les halogénés mais une administration continue serait préférable à une administration discontinue [140]. Son mécanisme d'action serait multiple : activation de canaux potassiques ATP ou calcium dépendant, de ceux à l'ADP, activation des PKC (protéines kinases C), diminution d'adhésion des neutrophiles et plaquettes activés par l'ischémie, inhibition d'apoptose liée à l'inflammation, réduction des flux calciques intracellulaires...

Le N_2O induit une élévation d'homocystéine associée à une altération de la fonction endothéliale qui pourrait expliquer un surcroît de risque cardiaque chez les patients porteurs de lésions coronaires et anesthésiés avec du N_2O [141]. Le N_2O n'a pas d'effet préconditionnant [142].

Les effets des agents halogénés sur les autres circulations périphériques ont été peu étudiés. Les agents halogénés altèrent la vasoréactivité de l'artère mésentérique à la noradrénaline et à l'acétylcholine. Plusieurs travaux rapportent une diminution du pH intramuqueux après l'administration d'halogénés comme le sévoflurane et l'isoflurane, suggérant une ischémie mésentérique dont l'origine (effets généraux ou locaux de l'agent halogéné, effet de la chirurgie et du saignement associé) n'est pas établie [143]. Les nombreux travaux expérimentaux disponibles, utilisant des techniques d'évaluation et des modèles animaux différents, ne permettent de conclure qu'à une diminution globale et précoce de débit sanguin hépatique sous halothane largement dépendant d'une réduction du débit sanguin portal et d'une augmentation des résistances vasculaires hépatiques. Avec le sévoflurane, l'ensemble des travaux observe un maintien du débit sanguin hépatique lié notamment à une augmentation compensatrice du débit sanguin dans l'artère hépatique, lorsqu'il existe une diminution du débit sanguin portal [119, 144]. L'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane préserveraient ainsi globalement la perfusion hépatique.

Autres effets

Effets sur les fibres musculaires

Les agents halogénés et le N_2O potentialisent l'effet des curares. L'effet du N_2O est mineur par comparaison à celui des agents halogénés. La potentialisation des curares est variable avec l'agent halogéné et le type de curare utilisé. Les résultats des différentes études publiées sont souvent contradictoires. C'est le cas, par exemple, du rocuronium et de l'isoflurane pour lesquels certains retrouvent une potentialisation de 60 % et d'autre aucune, alors que la majorité des auteurs observe une potentialisation des curares plus marquée pour l'isoflurane par comparaison à l'halothane et à l'enflurane [145-147]. Le desflurane et le sévoflurane, eux-mêmes, potentialisent de façon plus importante que l'isoflurane la curarisation induite par le cisatracurium et le rocuronium [147, 148]. Cette potentialisation se traduit par une diminution ou un espacement des doses administrées en bolus ou en perfusion continue pour maintenir constant un niveau de relâchement musculaire. Cette réduction peut atteindre 40 à 50 % notamment avec l'isoflurane et le sévoflurane. La grande variabilité des résultats publiés ne peut que faire recommander une adaptation des doses en fonction d'un monitorage strict de la curarisation. De même, l'allongement de la durée d'action des curares après bolus unique ou à l'arrêt de la perfusion est très variable selon les sources. Là encore, le monitorage de la curarisation est requis notamment pour décider ou pas la réinjection peropératoire ou l'antagonisme des curares en fin d'intervention.

Les agents halogénés participent de plus à l'immobilité chirurgicale en déprimant l'activité des neurones moteurs spinaux. Cet effet des agents halogénés est donc un avantage pour limiter la survenue de mouvements pendant l'intervention, notamment chez les patients pour lesquels la curarisation doit être limitée comme ceux souffrant de myasthénie.

Tous les agents anesthésiques halogénés peuvent déclencher une crise d'hyperthermie maligne chez les patients dits « HMS », porteurs du gène de l'hyperthermie maligne comme chez ceux souffrant de myopathie comme le *central core disease* ou la maladie de Duchenne de Boulogne chez lesquels tous les agents halogénés sont formellement contre-indiqués. Le N_2O, en revanche, ne peut déclencher les crises d'hyperthermie maligne.

Tous les agents halogénés relâchent la musculature lisse utérine de façon proportionnelle à leur concentration. À concentration modérée (inférieure à 2 CAM), cet effet est similaire entre les différents halogénés y compris avec le sévoflurane, mais à plus forte concentration, notamment après une induction par inhalation, le défaut de rétraction utérine pourrait favoriser le saignement. Le relâchement de la musculature lisse au niveau de l'œil participe, avec la réduction de production d'humeur aqueuse, à la diminution de pression intra-oculaire observée avec tous les halogénés.

Effets émétisants

Tous les agents halogénés sont émétisants. Avec du sévoflurane et du desflurane, l'incidence des nausées et des vomissements postopératoires est plus importante qu'avec du propofol (mais ce dernier est anti-émétique) mais moindre qu'après une anesthésie avec de l'isoflurane ou de l'halothane, probablement pour des raisons cinétiques [149]. L'incidence des vomissements postopératoires passe ainsi de 20 à 40 % (celle des nausées de 20 à 39 %) lorsque du sévoflurane est utilisé pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie, par comparaison à du propofol [150]. Pour des interventions peu émétisantes, d'autres auteurs ne retrouvent pas de différence entre le propofol et l'isoflurane, le desflurane ou le sévoflurane [151, 152]. Ainsi, 10 %, 7 % et 0 % des patients souffrent de nausées et de vomissements postopératoires après entretien de l'anesthésie avec respectivement de l'isoflurane, du propofol et du desflurane [151]. L'adjonction de N_2O favorise la survenue des nausées et des vomissements postopératoires mais l'éviction de N_2O s'accompagne d'une augmentation du risque d'éveil peropératoire [153]. L'utilisation d'anti-émétiques comme le dropéridol ou les corticoïdes à faibles doses permet de réduire l'incidence de cet effet secondaire dépendant aussi du type de chirurgie, du terrain et de l'administration de morphinique. Le N_2O peut alors être maintenu lors de l'entretien afin de réduire le coût de l'anesthésie grâce à la réduction de CAM qu'il permet.

Coagulation

Contrairement à l'isoflurane, l'halothane et le sévoflurane inhibent in vitro l'agrégation plaquettaire et inhibent la synthèse de thromboxane A2 plaquettaire. Les conséquences en termes de risque hémorragique péri-opératoire n'ont pas été démontrées, ni évaluées.

Utilisation pratique

Contre-indications

L'existence d'une anomalie génétique de type hyperthermie maligne et tous les syndromes apparentés (maladie de Duchenne de Boulogne, myopathie de type central, *core disease* entre autres) constituent une contre-indication absolue à l'utilisation des halogénés. Pour l'anesthésie de ces patients, il est recommandé de retirer les cuves d'halogénés, de planifier les patients en premier avec un changement du circuit et de la chaux sodée ainsi que d'effectuer une purge prolongée du circuit, du fait de la possible absorption des halogénés dans les parois du circuit. Le N_2O peut être utilisé.

L'existence d'une hypertension intracrânienne constitue la deuxième contre-indication absolue d'utilisation de tous les halogénés et du N_2O.

Un antécédent d'hépatite cytolytique aux agents halogénés constitue une contre-indication formelle d'utilisation ultérieure de tous les halogénés à l'exception de celle du sévoflurane.

Enfin, en cas d'instabilité hémodynamique d'origine hypovolémique, l'effet vasodilatateur des agents halogénés peut aggraver l'instabilité tensionnelle. Sans être une contre-indication formelle, l'utilisation des halogénés est alors limitée. C'est dans ces situations qu'un monitorage de la profondeur d'anesthésie permet d'ajuster au plus juste les concentrations alvéolaires en médicaments.

Induction

Parmi les agents anesthésiques, seuls l'halothane et surtout le sévoflurane peuvent être utilisés lors de l'induction chez l'adulte et chez l'enfant. L'effet irritant du desflurane en contre-indique formellement l'utilisation comme seul agent d'induction. Si l'induction au masque chez l'enfant est très largement utilisée depuis

longtemps, l'induction au masque chez l'adulte est une pratique récente mais peu utilisée bien qu'elle apporte, dans l'extrême majorité des cas, une stabilité hémodynamique et des conditions d'intubation excellentes tout en conservant la ventilation spontanée. Ceci constitue un avantage en cas d'intubation difficile. Les complications respiratoires secondaires observées lors de l'induction par inhalation avec du sévoflurane ont la même fréquence que lors d'une induction intraveineuse et la majorité des auteurs retrouve une même acceptation psychologique de la technique dès lors qu'il est demandé au patient d'inspirer une capacité vitale forcée d'un mélange contenant 50 % de N_2O et 8 % de sévoflurane. Cette technique dite « de la capacité vitale » permet d'accélérer la vitesse de perte de conscience qui varie alors entre 20 et 60 secondes. Par comparaison à une induction réalisée avec une capacité vitale de 3,6 CAM d'isoflurane, le délai de perte de conscience avec 3,6 CAM de sévoflurane est réduit de 71 ± 22 secondes (moyenne ± écart type) à 45 ± 21 secondes [154]. Cette différence de délai d'endormissement est inférieure à celle prédite par les différences de coefficient de partition sang-gaz (λ sang-gaz isoflurane = 2,1 λ sang-gaz sévoflurane) probablement du fait d'un délai incompressible de transfert cérébral des agents halogénés, ainsi que d'une solubilité du sévoflurane dans les autres tissus proche de celle de l'isoflurane. La technique influence aussi la vitesse d'endormissement. Ainsi, lorsque la concentration d'halogéné est augmentée progressivement par paliers, sans demander au patient d'effectuer une capacité vitale, le délai d'endormissement est superposable entre le sévoflurane et l'halothane. Chez un patient prémédiqué avec de faibles doses de morphinique, le délai d'endormissement, lors de l'inhalation d'une capacité vitale de 8 % de sévoflurane avec 60 % de N_2O est d'environ 40 secondes et est superposable à celui obtenu avec l'association propofol-alfentanil [155]. La majorité des utilisateurs utilise dès l'induction leur circuit fibre, ce qui permet de réduire la consommation d'agents halogénés. En effet, le circuit ainsi saturé d'halogénés est utilisé pour l'entretien de l'anesthésie dès l'induction, ce qui évite de devoir saturer l'espace mort du circuit secondairement comme c'est le cas après une induction intraveineuse. Avec cette technique, le coût d'une anesthésie, même de courte durée, est inférieur à celui d'une anesthésie avec du propofol [155]. Cependant, cette technique nécessite un minimum d'apprentissage car le délai au bout duquel il est possible d'intuber est variable entre les sujets (4 à 6 minutes). Le délai de la mise en place du masque laryngé peut varier de 1 à 3 minutes [125]. La valeur télé-expiratoire des concentrations en halogéné ne permet pas de déterminer ce délai car elle reflète mal, pendant l'induction, les concentrations cérébrales. L'index bispectral ne permet pas, lui non plus, de prédire quels sont les sujets qui vont ou non bouger lors de l'intubation. Enfin, chez le coronarien et l'insuffisant cardiaque, cette technique n'est pour le moment pas validée.

Entretien

Actuellement l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane sont majoritairement utilisés après une induction intraveineuse pour l'entretien de l'anesthésie. Leurs faibles différences pharmacodynamiques expliquent que les raisons de leur choix dépendent de leurs différences pharmacocinétiques contrebalancées par leur coût direct et indirect. Par comparaison à l'isoflurane, si le sevoflurane et surtout le desflurane permettent de réduire de moitié les délais de réveil et d'obtenir une meilleure maniabilité péri-opératoire, le coût direct de l'anesthésie peut être multiplié par quatre. Le prix de l'entretien et d'une adaptation thérapeutique peut atteindre une somme élevée dès lors qu'une gestion rigoureuse des gaz frais n'est pas effectuée ou qu'un circuit sans ré-inhalation est utilisé. Les moindres effets de la ré-inhalation permettent une gestion des adaptions thérapeutiques différentes entre l'isoflurane, d'une part, et le desflurane et le sévoflurane, d'autre part. Lors des adaptations thérapeutiques avec de l'isoflurane, l'augmentation rapide des concentrations de fin d'expiration ne peut être réalisée qu'en augmentant de façon simultanée la concentration délivrée par le vaporisateur et le débit de gaz frais. Avec le sévoflurane et surtout le desflurane, augmenter au maximum la concentration délivrée par l'évaporateur permet une adaptation thérapeutique rapide sans avoir à augmenter le débit de gaz frais. N'utiliser qu'un débit de gaz frais adapté à la consommation du patient et aux fuites du circuit permet alors de réduire de moitié le débit de gaz frais par comparaison aux débits habituellement recommandés ou pratiqués (1 L/min) et ceci en toute sécurité du fait de l'évolution des circuits et des systèmes de monitorage.

Réveil

Le délai de réveil est inversement proportionnel à la liposolubilité de l'agent. Si le délai de réveil est réduit quasiment de moitié après une anesthésie avec du sévoflurane et surtout avec du desflurane par comparaison à l'isoflurane, la différence entre les agents halogénés n'est que de quelques minutes. Cette différence s'accroît avec la durée d'anesthésie. Avec du desflurane, le délai de réveil n'est pas influencé par la durée d'anesthésie, alors qu'il l'est pour des anesthésies prolongées au sévoflurane, et davantage pour des anesthésies réalisées avec de l'isoflurane. Pour la majorité des anesthésies qui sont de durée inférieure à 2 heures, ces variations de délai de réveil ne modifient pas ou guère la durée de séjour en salle de réveil ou la durée d'hospitalisation en cas de chirurgie ambulatoire. Cependant, le moindre degré de somnolence et la récupération plus rapide des fonctions supérieures avec les agents de moindre solubilité constituent un avantage net per-mettant une meilleure autonomie en cas d'anesthésie ambulatoire ou pour gérer une PCA. Associer agent anesthésique de cinétique rapide comme le desflurane à une analgésie locorégionale permet d'effectuer une rotation rapide de l'occupation des places de salles de surveillance postinterventionnelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alkire MT, Haier RI, Fallon JH. Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. Conscious Cogn. 2000;9:370-86.
2. Jones MV, Harrispn NL. Effects of volatile anesthetics on the kinetics of inhibitory postsynaptic currents in cultured rat hippocam-pal neurons. J Neurophysiol. 1993;70:1339-49.
3. Mizayaki H, Nakamura Y, Arai T, Kataoka K. Increase of glutamate uptake in astrocytes: a possible mechanism of action of volatile anesthetics. Anesthesiology. 1997;86:1359-66.
4. Ries CR, Puil E. Ionic mechanism of isoflurane's actions on thalamocortical neurons. J Neurophysiol. 1999;81:1802-9.
5. Ries CR, Puil E. Mechanism of anesthesia revealed by shunting actions of isoflurane on thalamocortical neurons. J Neurophysiol. 1999;81:1795-801.

6. Yasui Y, Masaki E, Kato F. Sevoflurane directly excites locus coeruleus neurons of rats. Anesthesiology. 2007;107:992-1002.
7. Eilers H, Kindler CH, Bickler PE. Different effects of volatile anesthetics and polyhalogenated alkanes on depolarization-evoked glutamate release in rat cortical brain slices. Anesth Analg. 1999;88:1168-74.
8. Larsen M, Grondzhl TO, Haugstad TS, Langmoen IA. The effect of the volatile anesthetic isoflurane on Ca(2+)-dependent glutamate release from rat cerebral cortex. Brain Res. 1994;663:335-7.
9. Antkowiak B. Different actions of general anesthetics on the firing patterns of neocortical neurons mediated by the GABA(A) receptor. Anesthesiology. 1999;91:500-11.
10. Stucke AG, Zuperku EJ, Krolo M, et al. Sevoflurane enhances gamma-aminobutyric acid type A receptor function and overall inhibition of inspiratory premotor neurons in a decerebrate dog model. Anesthesiology. 2005;103:57-64.
11. Morgan PG, Sedensky M, Meneely PM. Multiple sites of action of volatile anesthetics in Caenorhabditis elegans. Proc Natl Acad Sci. 1990;87:2965-9.
12. Ogawa SK, Tanaka E, Shin MC, Kotani N, Akaike N. Volatile anesthetic effects on isolated GABA synapses and extrasynaptic receptors. Neuropharmacology. 2011;60:701-10.
13. Vemparala S, Domene C, Klein ML. Computational studies on the interactions of inhalational anesthetics with proteins. Acc Chem Res. 2010;43:103-10.
14. Colloc'h N, Sopkova-de Oliveira Santos J, Retailleau P, et al. Protein crystallography under xenon and nitrous oxide pressure: comparison with in vivo pharmacology studies and implications for the mechanism of inhaled anesthetic action. Biophys J. 2007;92:217-24.
15. Raines DE. Anesthetic and nonanesthetic halogenated volatile compounds have dissimilar activities on nicotinic acetylcholine receptor desensitization kinetics. Anesthesiology. 1996;84:663-71.
16. Westphalen RI, Gomez RS, Hemmings HC Jr. Nicotinic receptor-evoked hippocampal norepinephrine release is highly sensitive to inhibition by isoflurane. Br J Anaesth. 2009;102:355-60.
17. Juvin P, Vadam C, Malek L, et al. Postoperative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly - obese patients: a prospective, randomized study. Anesth Analg. 2000;91:114-719.
18. Lockhart SH, Cohen Y, Yasuda N, et al. Cerebral uptake and elimination of desflurane, isoflurane, and halothane from rabbit brain: an in vivo NMR study. Anesthesiology. 1991;74:575-80.
19. Frei FJ, Zbinden AM, Thomson DA, Rieder HU. Is the end-tidal partial pressure of isoflurane a good predictor of its arterial partial pressure? Br J Anaesth. 1991;66:331-9.
20. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, et al. Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. Anesthesiology. 1991;74:489-98.
21. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, et al. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. Anesth Analg. 1991;72:316-24.
22. Eger EI. Desflurane animal and human pharmacology: aspects of kinetics, safety, and MAC. Anesth Analg. 1992;75:S3-S7.
23. Bailey JM. Context-sensitive half-times and other decrement times of inhaled anesthetics. Anesth Analg. 1997;85:681-6.
24. Eger EI, Johnson BH. Rates of awakening from anesthesia with I-653, haiothane, isoflurane, and sevoflurane: a test of the effect of anesthetic concentration and duration in rats. Anesth Analg. 1987;66:977-82.
25. Wachtel RE, Dexter F, Epstein RH, Ledolter J. Meta-analysis of desflurane and propofol average times and variability in times to extubation and following commands. Can J Anaesth. 2011;58:714-24.
26. Eger EI. Captation et distribution. In: Miller RD. Anesthésie. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1996. p. 101-25.
27. Eger EI. New inhaled anesthetics. Anesthesiology. 1994;80:906-22.
28. Quénet E, Weil G, Billard V. Optimisation de l'administration des agents anesthésiques inhales ; debit de gaz frais ou fraction délivrée. Ann Fr Anesth Réanim. 2008;27:900-8.
29. Avramov MN, Griffin JD, White PF. The effect of fresh gas flow and anesthetic technique on the ability to control acute hemodynamic responses during surgery. Anesth Analg. 1998;87:666-70.
30. Kálmán J, Palotás M, Pákáski M, et al. Unchanged rat brain amyloid precursor protein levels after exposure to benzodiazepines in vivo. Brain Res Bull. 2003;62:93-9.
31. Struys MM, Kalmar AF, De Baerdemaeker LE, et al. Time course of inhaled anaesthetic drug delivery using a new multifunctional closed-circuit anaesthesia ventilator. In vitro comparison with a classical anaesthesia machine. Br J Anaesth. 2005;94:306-17.
32. Lortat-Jacob B, Billard V, Buschke W, Servin F. Assessing the clinical or pharmaco-economical benefit of target controlled desflurane delivery in surgical patients using the Zeus anaesthesia machine. Anaesthesia. 2009;64:1229-35.
33. Taheri S, Eger EI. A demonstration of the concentration and second gas effects in humans anesthetized with nitrous oxide and desflurane. Anesth Analg. 1999;89:774-80.
34. Einarsson S, Stenqvist O, Bengtsson A, et al. Nitrous oxide elimination and diffusion hypoxia during normo- and hypoventilation. Br J Anaesth. 1993;71:189-93.
35. Chinn K, Brown OE, Manning SC, Crandell CC. Middle ear pressure variation: effect of nitrous oxide. Laryngoscope. 1997;107:357-63.
36. Mostafa SM, Wong SH, Snowdon SL, et al. Nitrous oxide and internal tamponade during vitrectomy. Br J Ophthalmol. 1991;75:726-8.
37. Wolf GL, Capuano C, Hartung J. Effect of nitrous oxide on gas bubble volume in the anterior chamber. Arch Ophthalmol. 1985;103:418-9.
38. Petty R, Stevens R, Erikson S, et al. Inhalation of nitrous oxide expands epidural air bubbles. Reg Anesth. 1996;21:144-8.
39. Tu HN, Saidi N, Lieutaud T, et al. Nitrous oxide increases endotracheal cuff pressure and the incidence of tracheal lesions in anesthetized patients. Anesth Analg. 1999;89:187-90.
40. Neuman GG, Sidebotham G, Negoianu E, et al. Laparoscopy explosion hazards with nitrous oxide. Anesthesiology. 1993;78:875-9.
41. Nyarwaya JB, Pierre S, Mazoit JX, et al. Effects of carbon dioxide embolism with nitrous oxide in the inspired gas in piglets. Br J Anaesth. 1996;76:428-34.
42. Losasso TI, Muzzi DA, Dietz NM, Cucchiara RF. Fifty percent nitrous oxide does not increase the risk of venous air embolism in neurosurgical patients operated upon in the sitting position. Anesthesiology. 1992;77:21-30.
43. Satoh H, Fukuda Y, Aderson DK, et al. Immunological studies on the mechanism of halothane-induced hepatotoxicity: immunohistochemical evidence of trifluoroacetylated hepatocytes. J Pharmacol Exp Ther. 1985;233:857-62.
44. Njoku D, Laster MJ, Gong DH, et al. Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane, and desflurane to trifluoroacefylated liver proteins: association between protein acylation and hepatic injury. Anesth Analg. 1997;84:173-8.
45. Walton B. Halothane hepatitis in children. Anaesthesia. 1986;41:575-8.
46. Martin JL, Kenna JG, Pohl LR. Antibody assays for the detection of patients sensitized to halothane. Anesth Analg. 1990;70:154-9.
47. Zaric D, Larsen SF, Jacobsen E, et al. Halothane hepatitis in a prospective study of postoperative complications. Acta Anaesthesiol Scand. 1986;30:529-32.
48. Nielsen VG, Tan S, Kirk KA, et al. Halothane and xanthine oxidase increase hepatocellular enzyme release and circulating lactate after ischemia-reperfusion in rabbits. Anesthesiology. 1997;87:908-17.
49. Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE. Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. Intrarenal fluoride production as a possibie mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. Anesthesiology. 1995;82:689-99.
50. Ebert TJ, Frink EJ, Kharasch ED. Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. Anesthesiology. 1998;88:601-10.

51. Eger EI, Koblin DD, Bowland T, et al. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. Anesth Analg. 1997;84:160-8.
52. Teixeira S, Costa G, Costa F, et al. Sevoflurane versus isoflurane: does it matter in renal transplantation? Transplant Proc. 2007;39:2486-3488.
53. Kharasch ED, Jubert C. Compound A uptake and metabolism to mercapturic acids and 3,3,3trifluoro-2-fluoromethoxypropanoic acid during low-flow sevoflurane anesthesia: biomarkers for exposure, risk assessment, and interspecies comparison. Anesthesiology. 1999;91:1267-78.
54. Fang ZX, Eger EI. Factors affecting the concentration of compound A resulting from the degradation of sevoflurane by soda lime and Baralyme in a standard anesthetic circuit. Anesth Analg. 1995;81:564-8.
55. Murray JM, Renfrew CW, Bedi A, et al. Amsorb: a new carbon dioxide absorbent for use in anesthetic breathing systems. Anesthesiology. 1999;91:1342-8.
56. Xie Z, Dong Y, Maeda U, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels. Anesthesiology. 2006;104:988-94.
57. Zhang G, Dong Y, Zhang B, et al. Isoflurane-induced caspase-3 activation is dependent on cytosolic calcium and can be attenuated by memantine. J Neurosci. 2008;28:4551-60.
58. Zhang B, Dong Y, Zhang G, et al.The inhalation anesthetic desflurane induces caspase activation and increases amyloid beta-protein levels under hypoxic conditions. J Biol Chem. 2008;283:11866-75.
59. Zhen Y, Dong Y, Wu X, et al. Nitrous oxide plus isoflurane induces apoptosis and increases beta-amyloid protein levels. Anesthesiology. 2009;111:741-52.
60. Palotás M, Palotás A, Bjelik A, et al. Effect of general anesthetics on amyloid precursor protein and mRNA levels in the rat brain. Neurochem Res. 2005;30:1021-6.
61. Kálmán J, Bjelik A, Hugyecz M, et al. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA), but not morphine, alters APP processing in the rat brain. Int J Neuropsychopharmacol. 2007;10:183-90.
62. Stephenson DT, Rash K, Clemens JA. Amyloid precursor protein accumulates in regions of neurodegeneration following focal cerebral ischemia in the rat. Brain Res. 1992;593:128-35.
63. Lu Y, Wu X, Dong Y, et al. Anesthetic sevoflurane causes neurotoxicity differently in neonatal naïve and Alzheimer disease transgenic mice. Anesthesiology. 2010;112:1404-16.
64. Chacko J, Ford WD, Haslam R. Growth and neurodevelopmental outcome in extremely-low-birth-weight infants after laparotomy. Pediatr Surg Int. 1999;15:496-9.
65. Walker K, Holland AJ, Winlaw D, Sherwood M, Badawi N. Neurodevelopmental outcomes and surgery in neonates. J Paediatr Child Health. 2006;42:749-51.
66. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. Anesthesiology. 2009;110:796-804.
67. Filan PM, Hunt RW, Anderson PJ, Doyle LW, Inder TE. Neurologic outcomes in very preterm infants undergoing surgery. J Pediatr. 2012;160:409-14.
68. Itoh T, Satou T, Nishida S, et al. Expression of amyloid precursor protein after rat traumatic brain injury. Neurol Res. 2009;31:103-9.
69. Tang JX, Baranov D, Hammond M, et al. Human Alzheimer and inflammation biomarkers after anesthesia and surgery. Anesthesiology. 2011;115:727-32.
70. Baranov D, Bickler PE, Crosby GJ, et al; First international workshop on anesthetics and Alzheimer's disease. Consensus statement: first international workshop on anesthetics and Alzheimer's disease. Anesth Analg. 2009;108:1627-30.
71. Praticò D, Quattrone T, Lucanto T, et al. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. Med Hypotheses. 2005;65:972-82.
72. Whittington RA, Virág L. The differential effects of equipotent doses of isoflurane and desflurane on hippocampal acetylcholine levels in young and aged rats. Neurosci Lett. 2010;471:166-70.
73. Rörtgen D, Kloos J, Fries M, et al. Comparison of early cognitive function and recovery after desflurane or sevoflurane anaesthesia in the elderly: a double-blinded randomized controlled trial. Br J Anaesth. 2010;104:167-74.
74. Chen X, Zhao M, White PF, et al. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: a comparison of desflurane and sevoflurane. Anesth Analg. 2001;93:1489-94.
75. Kallen B, Mazze RI. Neural tube defects and first trimester operations.Teratology. 1990;41:717-20.
76. Rowlands AS, Baird DD, Weinberg CR, et al. Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. N Engl J Med. 1992;327:993-7.
77. Koblin DD, Waskell L, WatsoN JE, et al. Nitrous oxide inactivates methionine synthetase in human liver. Anesth Analg. 1982;61:75-8.
78. O'Sullivan H, Jennings F, Ward K, et al. Human bone marrow biochemical function and megaloblastic hematopoiesis after nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology. 1981;55:645-9.
79. Lederhaas G, Bnock-Utne JG, Negrin RS, et al. Is nitrous oxide safe for bone marrow harvest? Anesth Analg. 1995;80:770-2.
80. Shine KP. Climate effect of inhaled anaesthetics. Br J Anaesth. 2010;105:731-3.
81. Langbein T, Sonntag H, Trapp D, et al. Volatile anaesthetics and the atmosphere: atmospheric lifetimes and atmospheric effects of halothane, enflurane, isoflurane, desflurane and sevoflurane. Br J Anaesth. 1999;82:66-73.
82. Ryan SM, Nielsen CJ. Global warming potential of inhaled anesthetics: application to clinical use. Anesth Analg. 2010;111:92-8.
83. Woehlck HJ, Dunning MB, Kulier AH, et al. The response of anesthetic agent monitors to trifluoromethane wams of the presence of carbon monoxide from anesthetic breakdown. J Clin Monit. 1997;13:149-55.
84. Palaniuk RJ, Schnider SM, Eger EI. Pregnancy decreases the requirement for inhaled anesthetic agents. Anesthesiology. 1974;41:82-3.
85. Dwyer R, Bennet HL, Eger EI, Peterson N. Isoflurane anesthesia prevents unconscious learning. Anesth Analg. 1992;75:107-12.
86. Vakkuri A, Jantti V, Sarkela M, et al. Epileptiform EEG during sevoflurane mask induction: effect of delaying the onset of hyperventilation. Acta Anaesthesiol Scand. 2000;44:713-9.
87. Coste C, Guignard B, Menigaux C, Chauvin M. Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. Anesth Analg. 2000;91:130-5.
88. Detsch O, Schneider G, Kochs E, et al. Increasing isoflurane concentration may cause paradoxical increases in the EEG bispectral index in surgical patients. Br J Anaesth. 2000;84:33-7.
89. Nelskylä KA, Yli-Hankala AM, Puro PH, Korttila KT. Sevoflurane titration using bispectral index decreases postoperative vomiting in phase II recovery after ambulatory surgery. Anesth Analg. 2001;93:1165-9.
90. Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. Anesth Analg. 2010;110:816-22.
91. Kertai MD, Pal N, Palanca BJ, et al. B-Unaware Study Group. Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the B-Unaware Trial. Anesthesiology. 2010;112:1116-27.
92. Carstoniu J, Levytam S, Norman P, et al. Nitrous oxide in early labor. Safety and analgesic efficacy assessed by a double-blind, placebo-controlled study. Anesthesiology. 1994;80:30-5.
93. MacIver MB, Tanelian DL. Volatile anesthetics excite mammalian nociceptor afferents recorded in vitro. Anesthesiology. 1990;72:1022-30.

94. Zhang Y, Eger EI, Dutton RC, Sonner JM. Inhaled anesthetics have hyperalgesic effects at 0.1 minimum alveolar anesthetic concentration. Anesth Analg. 2000;91:462-6.
95. Guignard B, Bossard AE, Coste C, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. Anesthesiology. 2000;93:409-17.
96. Mielck F, Stephan H, Buhre W, Weyland A, Sonntag H. Effects of 1 MAC desflurane on cerebral metabolism, blood flow and carbon dioxide reactivity in humans. Br J Anaesth. 1998;81:155-60.
97. Mielck F, Stephan H, Weyland A, Sonntag H. Effects of one minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane on cerebral metabolism, blood flow, and CO_2 reactivity in cardiac patients.
Anesth Analg. 1999;89:364-9.
98. Lenz C, Rebel A, van Ackern K, Kuschinsky W, Waschke KF. Local cerebral blood flow, local cerebral glucose utilization, and flow-metabolism coupling during sevoflurane versus isoflurane anesthesia in rats. Anesthesiology. 1998;89:1480-8.
99. Nishiyama T, Sugai N, Hanaoka K. Cerebrovascular CO_2 reactivity in elderly and younger adult patients during sevoflurane anaesthesia. Can J Anaesth. 1997;44:160-4.
100. Kuroda Y, Murakami M, Tsuruta J, et al. Blood flow velocity of middle cerebral artery during prolonged anesthesia with halothane, isoflurane, and sevoflurane in humans. Anesthesiology. 1997;87:527-32.
101. Rex S, Schaefer W, Meyer PH, et al. Positron emission tomography study of regional cerebral metabolism during general anesthesia with xenon in humans. Anesthesiology. 2006;105:936-43.
102. Artruu AA. Relationship between cerebral blood volume and CSF pressure during anesthesia with halothane or enflurane in dogs. Anesthesiology. 1983;58:533-9.
103. Hormann C, Schmidauer C, Kolbitsch C, et al. Effects of normo and hypocapnic nitrous-oxide-inhalation on cerebral blood flow velocity in patients with brain tumors. J Neurosurg Anesthesiol. 1997;9:141-5.
104. Watts AD, Luney SR, Lee D, Gelb AW. Effect of nitrous oxide on cerebral blood flow velocity after induction of hypocapnia. J Neurosurg Anesthesiol. 1998;10:142-5.
105. Eng C, Lam AM, Mayberg TS, et al. The influence of propofol with and without nitrous oxide on cerebral blood flow velocity and CO_2 reactivity in humans. Anesthesiology. 1992;77:872-9.
106. Todd MM, Warner DS, Sokoll MD, et al. A prospective, comparative trial of three anesthetics for elective supratentorial cranio-tomy. Propofol/fentanyl, isoflurane/nitrous oxide, and fentanyl/ nitrous oxide. Anesthesiology. 1993;78:1005-20.
107. Eastwood PR, Szollosi I, Platt PR, Hillman DR. Collapsibility of the upper airway during anesthesia with isoflurane. Anesthesiology. 2002;97:786-93.
108. Rooke GA, Choi JH, Bishop MJ. The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane, and thiopental/nitrous oxide on respiratory system resistance after tracheal intubation. Anesthesiology. 1997;86:1294-9.
109. Arakawa H, Takizawa T, Tokuyama K, et al. Efficacy of inhaled anticholinergics and anesthesia in treatment of a patient in status asthmaticus. J Asthma. 2002;39:77-80.
110. Wang JY, Russell GN, Page RD, et al. Comparison of the effects of sevoflurane and isoflurane on arterial oxygenation during one lung ventilation. Br J Anaesth. 1998;81:850-3.
111. Carlsson AJ, Bindslev L, Hedenstierna G. Hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction in the human lung. The effect of isoflu-rane anesthesia. Anesthesiology. 1987;66:312-6.
112. Abe K, Mashimo T, Yoshiya I. Arterial oxygenation and shunt fraction during one-lung ventilation: a comparison of isoflurane and sevoflurane. Anesth Analg. 1998;86:1266-70.
113. Beck DH, Doepfmer UR, Sinemus C, et al. Effects of sevoflurane and propofol on pulmonary shunt fraction during one-lung ventilation for thoracic surgery. Br J Anaesth. 2001;86:38-43.
114. Reid CW, Slinger PD, Lenis S. A comparison of the effects of propofol-alfentanil versus isoflurane anesthesia on arterial oxygenation during one-lung ventilation. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1996;10:860-3.
115. Tanaka S, Tsuchida H, Nakabayashi K, et al. The effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and enflurane on hemodynamic responses during an inhaled induction of anesthesia via a mask in humans. Anesth Analg. 1996;82:821-6.
116. Weiskopf RB, Moore MA, Eger EI, et al. Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans. Anesthesiology. 1994;80:1035-45.
117. Constant I, Dubois MC, Piat V, et al. Changes in electroencephalogram and autonomic cardiovascular activity during induction of anesthesia with sevoflurane compared with halothane in children. Anesthesiology. 1999;91:1604-15.
118. Colson P, Galy A, Gnolleau D, et al. Myocardial depressant effect of nitrous oxide after coronary artery bypass graft surgery. Br J Anaesth. 1992;68:420-1.
119. Crawford MW, Lerman J, Salvdia V, Carmichael FJ. Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation. Anesth Analg. 1992;75:1000-6.
120. Rivenes SM, Lewin MB, Stayer SA, et al. Cardiovascular effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and fentanyl-midazolam in children with congenital heart disease: an echocardiographic study of myocardial contractility and hemodynamics. Anesthesiology. 2001;94:223-9.
121. Pagel PS, Kehl F, Gare M, et al. Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. Anesthesiology. 2003;98:975-94.
122. Pagel PS, Hettrick DA, Kersten J, et al. Isoflurane and halothane do not alter the enhanced afterload sensitivity of left ventricular relaxation in dogs with pacing-induced cardiomyopathy. Anesthesiology. 1997;87:952-62.
123. Wodey E, Pladys P, Copin C, et al. Comparative hemodynamic depression of sevoflurane versus halothane in infants: an echocardiographic study. Anesthesiology. 1997;87:795-800.
124. Conzen PF, Habazettl H, Vollmar B, et al. Coronary microcirculation during halothane, enflurane, isoflurane, and adenosine in dogs. Anesthesiology. 1992;76:261-70.
125. Nakamura K, Toda H, Hatano Y, Mori K. Comparison of the direct effects of sevoflurane, isoflurane and halothane on isolated canine coronary arteries. Can J Anaesth. 1993;40:257-61.
126. Reiz S. Nitrous oxide augments the systemic and coronary haemodynamic effects of isoflurane in patients with ischaemic heart disease. Acta Anaesthesiol Scand. 1983;27:464-9.
127. Buffington CW, Davis KB, Gillispie S, Pettinger M. The prevalence of steal-prone coronary anatomy in patients with coronary artery disease: an analysis of the Coronary artery surgery study registry. Anesthesiology. 1988;69:721-7.
128. Hartman JC, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Steal-prone coronary circulation in chronically instrumented dogs: isoflurane versus adenosine. Anesthesiology. 1991;74:744-56.
129. Hartman JC, Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Influence of desflurane on regional distribution of coronary blood flow in a chronically instrumented canine model of multivessel coronary artery obstruction. Anesth Analg. 1991;72:289-99.
130. Kersten JR, Brayer AP, Pagel PS, Tessmer JP, Warltier DC. Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane. Anesthesiology. 1994;81:995-1004.
131. Slogoff S, Keats AS, Dear WE, et al. Steal-prone coronary anatomy and myocardial ischemia associated with four primary anesthetic agents in humans. Anesth Analg. 1991;72:22-7.
132. Ebert TJ, Kharasch ED, Rooke GA, et al. Myocardial ischemia and adverse cardiac outcomes in cardiac patients undergoing noncardiac surgery with sevoflurane and isoflurane. Sevoflurane ischemia study group. Anesth Analg. 1997;85:993-9.
133. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2007;21:502-11.

134. Cope DK, Impastato WK, Cohen MV, Downey JM. Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. Anesthesiology. 1997;86:699-709.
135. Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K(ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. Anesthesiology. 1997;8:361-70.
136. Belhomme D, Peynet J, Louzy M, et al. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. Circulation. 1999;100(Suppl):II340-4.
137. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. Anesthesiology. 2002;97:42-9.
138. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, et al. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. Anesthesiology. 2003;99:314-23.
139. Yu CH, Beattie WS. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. Can J Anaesth. 2006;53:906-18.
140. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. Anesthesiology. 2004;101:299-310.
141. Leslie K, Myles PS, Chan MT, et al. Nitrous oxide and long-term morbidity and mortality in the ENIGMA trial. Anesth Analg. 2011;112:387-93.
142. Weber NC, Toma O, Awan S, et al. Effects of nitrous oxide on the rat heart in vivo: another inhalational anesthetic that preconditions the heart? Anesthesiology. 2005;103:1174-82.
143. Satoh K, Kawamura T, Wakusaka R. Hepatic blood flow and function in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg. 2000;90:1198-202.
144. Frink EJ, Morgan SE, Coetzee A, et al. The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. Anesthesiology. 1992;76:85-90.
145. Shanks CA, Fragen RJ, Ling D. Continuous intravenous infusion of rocuronium (ORG 9426) in patients receiving balanced, enflurane, or isoflurane anesthesia. Anesthesiology. 1993;78:649-51.
146. Wulf H, Kahl M, Ledowski T. Augmentation of the neuromuscular blocking effects ofcisatracurium during desflurane, sevoflurane, isoflurane or total i.v. anaesthesia. Br J Anaesth. 1998;80:308-12.
147. Wulf H, LedowsKi T, Linstedt U, et al. Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane, and sevoflurane anaesthesia. Can J Anaesth. 1998;45:526-32.
148. Wright PM, Hart P, Lau M, et al. The magnitude and time course of vecuronium potentiation by desflurane versus isoflurane. Anesthesiology. 1995;82:404-11.
149. Meretoja OA, Taivanen T, Raiha L, et al. Sevoflurane-nitrous oxide or halothane-nitrous oxide for paediatric bronchoscopy and gastroscopy. Br J Anaesth. 1996;76:761-71.
150. Joo HS, Perks WJ. Sevoflurane versus propofol for anesthetic induction: a meta-analysis. Anesth Analg. 2000;91:213-9.
151. Ashworth J, Smith I. Comparison of desflurane with isoflurane or propofol in spontaneously breathing ambulatory patients. Anesth Analg. 1998;87:312-8.
152. Myles PS, Hunt JO, FIetcher H, et al. Propofol, thiopental, sevoflurane, and isoflurane-A randomized, controlled trial of effectiveness. Anesth Analg. 2000;91:1163-9.
153. Tramer M, Moore A, McQuav H. Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. Br J Anaesth. 1996;76:186-93.
154. Ti LK, Pua HL, Lee TL. Single vital capacity inhalational anaesthetic induction in adults: isoflurane vs sevoflurane. Can J Anaesth. 1998;45:949-53.
155. Nathan N, Peyclit A, Lahrimi A, Feiss P. Comparison of sevoflurane and propofol for ambulatory anaesthesia in gynaecological surgery. Can J Anaesth. 1998;45:1148-50.
156. Carpenter RL, Eger EI, Johnson BH, et al. Does the duration of anesthetic administration affect the pharmacokinetics or metabolism of inhaled anesthetics in humans? Anesth Analg. 1987;66:1-8.
157. Muzi M, Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ. Induction of anesthesia and tracheal intubation with sevoflurane in adults. Anesthesiology. 1996;85:536-43.
158. Lucchinetti E, Ambrosio S, Aguirre J, et al. Sevoflurane inhalation at sedative concentrations provides endothelial protection against ischemia-reperfusion injury in humans. Anesthesiology. 2007;106:262-8.

10 CURARES ET ANTAGONISTES

François DONATI, Claude MEISTELMAN et Benoît PLAUD

Les curares sont utilisés pour faciliter l'intubation trachéale, pour produire l'immobilité des muscles pendant la chirurgie et pour faciliter la ventilation mécanique. Les produits utilisés en pratique clinique agissent de façon spécifique à la jonction neuromusculaire du muscle squelettique, où se trouvent des récepteurs cholinergiques nicotiniques. Les curares n'ont pas d'effet analgésique ou anesthésique. Il faut donc les utiliser uniquement chez des patients inconscients. Les curares produisent leur effet à tous les muscles squelettiques, mais en pratique, c'est la paralysie des muscles respiratoires qui mène à des complications. Pour éviter une défaillance respiratoire, il faut donc prévoir une ventilation mécanique pour les patients curarisés et s'assurer de la récupération des muscles respiratoires et de ceux des voies aériennes supérieures avant de cesser cette ventilation.

Il existe deux types de curares. La succinylcholine (suxaméthonium) est le seul curare de type dépolarisant encore utilisé. Tous les autres curares sont de type non dépolarisant. Le choix du produit se fait en fonction du délai d'action, de sa durée et de ses effets secondaires.

Physiologie de la jonction neuromusculaire

Anatomie

Les nerfs moteurs périphériques sont constitués d'axones, qui sont de longues structures cylindriques délimitées par une membrane entourée d'une gaine de myéline. Le centre est un conducteur électrique pour lequel la membrane et la myéline agissent comme isolant. L'influx nerveux est ainsi transmis de la corne antérieure de la moelle épinière au muscle sous forme de signal électrique, le potentiel d'action. Les muscles sont constitués de cellules allongées de 20 à 70 µm de diamètre dont la longueur coïncide avec celle du muscle, lequel peut s'étendre sur plusieurs dizaines de centimètres. Tout comme les fibres nerveuses, les cellules musculaires transmettent aussi un potentiel d'action par l'intermédiaire de canaux sodiques dépendants du potentiel électrique. Le contact entre nerf et muscle se fait à la jonction neuromusculaire, qui comprend la terminaison nerveuse, la partie du muscle qui lui fait face, appelée plaque motrice, et l'espace entre les deux, nommé fente synaptique. Le potentiel d'action ne traverse pas la jonction neuromusculaire : c'est un neurotransmetteur, l'acétylcholine, qui assure la transformation d'un potentiel d'action nerveux en potentiel de plaque, lequel génère un potentiel d'action musculaire. Sauf exception, comme dans le cas des muscles extra-oculaires et certains muscles du larynx, il n'y a qu'une plaque motrice par cellule musculaire, habituellement située à mi-chemin entre les extrémités du muscle. En revanche, chaque axone atteint plusieurs cellules musculaires, en se divisant en autant de bifurcations.

La plaque motrice est une structure ovale de l'ordre de 20 à 30 µm de diamètre, qui présente de nombreux replis [1]. Elle n'occupe donc qu'une toute petite partie de la surface de la cellule musculaire. Le récepteur activé par l'acétylcholine produit une dépolarisation. Si cette dépolarisation atteint un certain seuil, un potentiel d'action est déclenché et il se propage ensuite le long de la cellule musculaire, entamant ainsi le processus de contraction.

Synthèse et libération de l'acétylcholine

L'acétylcholine est formée à partir d'acétyl coA et de choline dans la terminaison nerveuse. Cette réaction est catalysée par l'enzyme COMT (choline-O-méthyl-transférase). Ensuite, l'acétylcholine est incorporée à des vésicules sphériques de 45 nm délimitées par une membrane lipidique. Chaque vésicule contient environ 10 000 molécules d'acétylcholine [2]. Les vésicules se concentrent surtout dans la partie de la terminaison nerveuse qui jouxte la fente synaptique, où la libération de l'acétylcholine se fait après arrimage et fusion de la vésicule avec la membrane de la terminaison nerveuse. L'événement déclencheur de la libération d'une vésicule est l'arrivée d'ions calcium par les canaux calciques situés près des sites d'arrimage. L'ouverture de ces canaux fait augmenter la concentration de calcium intracellulaire et agit sur plusieurs protéines régulatrices situées au voisinage de ces canaux. Ces protéines ont pour effet de détacher les vésicules de leur lieu d'ancrage, de les arrimer et de les fusionner à la membrane de la terminaison nerveuse [4]. L'acétylcholine contenue dans la vésicule est alors vidée dans la fente synaptique et la membrane vésiculaire est recyclée. En l'absence de stimulation nerveuse, les vésicules sont libérées de façon aléatoire, une à la fois. Lorsqu'un potentiel d'action atteint la terminaison nerveuse, les canaux calciques s'ouvrent en même temps, permettant à un grand nombre de vésicules (de 200 à 500) d'être libérées simultanément, soit de 2 à 5 millions de molécules d'acétylcholine.

La quantité d'acétylcholine libérée décroît lorsque le nerf est stimulé à haute fréquence (> 2 Hz) parce que le nombre de vésicules disponibles diminue. En effet, les vésicules ne sont pas

remplacées au même rythme qu'elles sont libérées. Normalement, ce phénomène d'épuisement n'empêche pas la formation d'une contraction soutenue, parce qu'un excès d'acétylcholine est libéré. Toutefois, en présence d'une marge de sécurité réduite, par exemple après injection de curare non dépolarisant ou dans le cas de la myasthénie grave, un affaiblissement de la contraction, ou épuisement, peut survenir.

La fente synaptique est un espace mince (50 nm d'épaisseur) dans lequel se trouve une membrane basale, des filaments et de l'acétylcholinestérase [2, 3]. Les sites de libération d'acétylcholine se retrouvent face aux récepteurs de sorte que le trajet se fait rapidement et efficacement. L'acétylcholinestérase se retrouve dans les replis, mais aussi dans la fente synaptique [2, 4], de sorte que l'acétylcholine est en partie détruite avant même d'atteindre le récepteur [2].

Récepteur cholinergique

La plaque motrice est tapissée de quelques millions de récepteurs sensibles à l'acétylcholine, qui sont situés surtout sur les crêtes des replis dont la fente synaptique est pourvue. Ils sont faits de cinq protéines arrangées en forme d'entonnoir dont le goulot est normalement fermé. Des cinq protéines, deux (appelées α) sont identiques et c'est avec elles que l'acétylcholine se lie. Il faut que deux molécules d'acétylcholine se lient simultanément aux deux sous-unités α pour produire une activation du récepteur. Les autres sous-unités protéiques se nomment β, δ et ε [2, 5]. Chaque protéine possède quatre domaines transmembranaires, c'est-à-dire qu'elle traverse la membrane de la plaque motrice quatre fois. La partie extramembranaire la plus longue est celle qui précède le premier domaine transmembranaire et est située dans la partie extracellulaire. C'est ce qui forme la partie conique du récepteur (ou de l'entonnoir). Le goulot du récepteur est tapissé du deuxième domaine transmembranaire de chacune des protéines. Lorsque le récepteur est activé par l'acétylcholine, les protéines qui le constituent subissent un changement de conformation ou de forme qui fait s'ouvrir le canal du récepteur, créant une ouverture suffisante pour laisser passer des ions. Le récepteur a un diamètre de 8,5 nm et une longueur de 11 nm. Une plaque motrice de taille normale possède quelque 10 millions de récepteurs, ce qui représente une densité de 10 000 à 20 000 récepteurs par μm^2. La présence de replis est nécessaire pour permettre la présence d'un grand nombre de récepteurs et assurer une transmission efficace. D'autre part, on retrouve des canaux sodiques voltage-dépendants dans le creux des replis, ce qui permet le déclenchement du potentiel d'action du muscle [2, 7]. L'espace entre les replis renferme aussi l'acétylcholinestérase, qui hydrolyse rapidement l'acétylcholine.

Effets post-synaptiques

L'activation du récepteur permet aux ions sodium de pénétrer à l'intérieur de la cellule musculaire, suivant leur gradient électrique et leur gradient de concentration. Le déplacement d'une quantité importante d'ions positifs vers l'intérieur dépolarise la membrane (rend l'intérieur moins négatif), ce qui active des canaux sodiques. Ces derniers sont répartis tout le long de la cellule musculaire, mais sont concentrés à la plaque motrice et dans son voisinage. Cette distribution permet la formation du potentiel d'action et sa propagation. Le potentiel d'action peut être détecté sous forme d'électromyogramme (EMG) en plaçant des électrodes sur la peau au voisinage du muscle en question. Cette technologie, quoique lourde, peut être appliquée au monitorage de la curarisation. L'activité électrique dans le muscle est le prélude à la contraction, puisque le potentiel d'action active les canaux calciques permettant au calcium d'accéder aux sites intracellulaires et d'activer la troponine qui inhibe l'interaction actine-myosine permettant la contraction musculaire.

Récepteurs extrajonctionnels

Avant la formation de jonctions neuromusculaires, les cellules musculaires de l'embryon possèdent des récepteurs nicotiniques répartis également à la surface de la cellule. Ces récepteurs, dits fœtaux, diffèrent des récepteurs jonctionnels, ou adultes, par la substitution de la sous-unité ε par la sous-unité γ. Toutefois, les récepteurs fœtaux fonctionnent qualitativement comme les récepteurs adultes. Lorsque la jonction neuromusculaire se forme, soit vers la fin de la vie intra-utérine chez l'humain, un grand nombre de récepteurs adultes apparaissent à la jonction neuromusculaire et la formation de récepteurs fœtaux est inhibée dans les régions extrajonctionnelles [8]. Toutefois, on assiste au processus inverse dans les cas de dénervation, où la densité de récepteurs extrajonctionnels augmente [9]. La partie extrajonctionnelle contient aussi des récepteurs nicotiniques formés de 5 unités α (les récepteurs $\alpha 7$), qui sont une des formes que peuvent adopter les récepteurs nicotiniques dits neuronaux [3].

Récepteurs présynaptiques

Il existe des récepteurs cholinergiques au niveau de la terminaison nerveuse, qui contrôlent la libération d'acétylcholine. Les récepteurs nicotiniques assurent un rétrocontrôle positif permettant une mobilisation accrue des vésicules vers les sites d'arrimage, de sorte que la jonction neuromusculaire puisse faire son travail de transmission en présence de stimulation nerveuse à haute fréquence [10]. Un blocage des récepteurs présynaptiques par un curare non dépolarisant produit un épuisement de la réponse musculaire lors de stimulation soutenue. Il semble que ces récepteurs soient de type neuronal et soient composés d'unités α et β [3].

Marge de sécurité

La jonction neuromusculaire possède plusieurs mécanismes permettant d'assurer la transmission du signal à l'arrivée de chaque potentiel d'action nerveux. Le nombre total de sites pouvant se lier à l'acétylcholine (deux pour chacun des 10 à 20 millions de récepteurs) est de beaucoup supérieur au nombre de molécules libérées (2 à 5 millions), ce qui est encore plus que le nombre de récepteurs (quelques centaines de milliers) dont l'activation est suffisante pour que se produise une dépolarisation suffisante pour déclencher un potentiel d'action. Finalement, la présence de canaux sodiques à la plaque motrice a un effet amplificateur. On a estimé qu'il n'y a pas de curarisation détectable à moins que 70 à 75 % des récepteurs ne soient occupés [11]. Ce chiffre a été obtenu chez le chat et il pourrait y avoir des différences appréciables entre les espèces et même entre les muscles chez un même individu. On ne connaît pas le seuil chez l'humain, mais le principe

reste applicable. D'une part, on n'observe pas de curarisation appréciable avant qu'une dose critique ne soit atteinte. D'autre part, lorsqu'un patient se décurarise, une proportion appréciable de récepteurs reste occupée, de sorte que la dose nécessaire pour recurariser sera moindre que la première dose de charge.

Pharmacologie des curares non dépolarisants

Mécanisme d'action

Les curares dits non dépolarisants ou compétitifs se lient aux mêmes sites que l'acétylcholine sur le récepteur, mais sans provoquer l'ouverture de ces récepteurs. Puisque l'activation nécessite la liaison simultanée de deux molécules d'acétylcholine sur le même récepteur, il suffit que le curare occupe l'un ou l'autre de ces sites pour qu'il y ait inactivation. Cette interaction est de type compétitif : un excès d'acétylcholine peut rétablir la transmission neuromusculaire, ce qui arrive en pratique lorsque l'hydrolyse du neurotransmetteur est inhibée par un anticholinestérasique. Les curares non dépolarisants diminuent la marge de sécurité à la plaque motrice, produisant un épuisement (fade) lors de stimulations répétées, comme dans les modes train-de-quatre (2 Hz pendant 2 secondes) ou tétanos (50 ou 100 Hz pendant 5 secondes). Ils se lient aussi aux récepteurs extrajonctionnels, mais ce mécanisme d'action ne produit aucun effet pharmacologique.

Mesure de l'effet

On a convenu de mesurer l'effet des curares par la diminution de la force de la contraction de l'adducteur du pouce, ou *twitch*, à la suite d'une stimulation du nerf cubital.

Courbe dose-action

Le bloc du *twitch* est fonction de la dose, la relation étant de forme sigmoïde. Une petite dose n'a aucun effet, puis le bloc s'accentue à mesure que la dose augmente, enfin un plateau est atteint lorsque le bloc est complet. Ces courbes dose-action permettent de déterminer la dose active 50 % (DA_{50}) et la DA_{95}, soit les doses qui correspondent, en moyenne, à un bloc de 50 % et de 95 %, respectivement. En pratique, on ne retient que la DA_{95}, parce que la curarisation obtenue avec un bloc de 50 % est nettement insuffisante et qu'un bloc de 95 % produit des conditions plus acceptables. La DA_{95} est une mesure de la puissance des médicaments et permet de comparer les différents produits entre eux [12, 13]. Par exemple, en sachant que les DA_{95} du vécuronium et du rocuronium sont de 0,05 et de 0,3 mg/kg respectivement, on en conclut que ce dernier est 6 fois moins puissant et qu'il en faudra 0,6 mg/kg pour obtenir le même effet qu'avec 0,1 mg/kg de vécuronium.

Les doses de charge recommandées sont de deux, voire trois fois la DA_{95}, pour trois raisons principales. Tout d'abord, la DA_{95} n'est qu'une dose moyenne ; il faut donc augmenter la dose pour obtenir une curarisation chez tous les sujets, y compris ceux qui sont plus résistants aux curares que la moyenne. Ensuite, tous les muscles ne répondent pas de façon identique aux curares. En particulier, le diaphragme et les muscles des cordes vocales, qui doivent être relâchés pour permettre l'intubation trachéale, ont besoin de doses plus importantes de curare pour obtenir un bloc identique à celui de l'adducteur du pouce [14]. Finalement, le délai d'installation diminue lorsque la dose augmente, ce qui confère un avantage aux doses élevées. Les DA_{95} et les doses d'intubation sont présentées au Tableau 10-I.

Délai d'installation

On appelle délai d'installation le temps écoulé entre l'injection et le bloc maximum. Le délai d'installation raccourcit si la dose

Tableau 10-I Pharmacologie et posologie des curares.

Produit	*DA_{95} (mg/kg)*	*Dose d'intubation (mg/kg)*	*Délai (minute)*	*Durée (minute)*	*Dose d'entretien (µg/kg/min)*
Curare à durée d'action ultracourte					
Succinylcholine	0,3	1,0	1,0-1,5	7-10	50-100
Curare à durée d'action courte					
Mivacurium	0,1	0,2-0,25	3-5	15-25	5-7
Curares à durée d'action intermédiaire					
Atracurium	0,2	0,5	3-5	35-50	5-10
Cisatracurium	0,05	0,15	3-5	45-60	1-2
Rocuronium	0,3	0,6-0,9	1,5-2	35-55	5-10
Vécuronium	0,05	0,1-0,15	2-5	40-60	1-2
Curares à durée d'action longue					
Doxacurium	0,025	0,05-0,08	5-10	60-180	
Pancuronium	0,07	0,15	3-5	60-150	

augmente, mais il dépend aussi du muscle considéré. De façon générale, les muscles mieux perfusés ont un délai d'installation plus court. Les muscles de la respiration, du larynx [15], des voies aériennes supérieures [16] et de la face [15] se curarisent plus rapidement que les muscles périphériques des membres supérieurs ou inférieurs. Le profil de curarisation du sourcilier, un muscle qui bouge les sourcils et qui est innervé par le nerf facial, est à peu près superposable à celui des muscles laryngés et du diaphragme [9]. Les délais d'installation au niveau de l'adducteur du pouce sont présentés au Tableau 10-I. Le délai d'installation dépend de la dose, du débit cardiaque et du débit sanguin musculaire, mais aussi de la puissance du produit : plus la molécule est puissante (une DA_{95} faible), plus l'effet est lent [18]. Par exemple, le rocuronium (DA_{95} plus élevée) agit plus rapidement que le cisatracurium (DA_{95} plus faible).

Durée d'action

On convient généralement de mesurer la durée d'action clinique des curares non dépolarisants du moment de l'injection à la récupération de 25 % du *twitch* à l'adducteur du pouce, ce qui correspond au moment où une neutralisation du bloc par les anticholinestérasiques est possible [6]. La durée d'action augmente avec la dose, ce qui limite parfois la dose de charge qu'il est pratique de donner. Les curares sont couramment classifiés selon la durée que procure une dose de 2 fois la DA_{95}. On distingue les curares à durée ultracourte (7-10 minutes), courte (15-25 minutes), intermédiaire (30-45 minutes) et longue (plus de 1 heure) (*voir* Tableau 10-I) [12].

Pharmacocinétique

L'effet des curares commence lorsque la concentration à la jonction neuromusculaire atteint un certain seuil et se termine lorsque cette concentration baisse sous ce même seuil. Ces variations de concentration au site effecteur suivent, avec un certain retard, les concentrations plasmatiques. La durée d'action des curares est donc fonction des concentrations plasmatiques. La demi-vie d'élimination ne correspond toutefois pas toujours à la durée d'action du produit. S'il se produit une redistribution importante, il peut arriver que la valeur de concentration correspondant à une récupération soit atteinte pendant la redistribution et que la durée d'action soit plus courte que la demi-vie d'élimination [12]. Par exemple, le pancuronium et le rocuronium ont des demi-vies d'élimination comparables (1-2 heures). Pourtant, la durée d'action du premier est de 2 heures et celle du second, de 40 minutes. En effet, le pancuronium récupère pendant la phase d'élimination, ce qui lui donne une durée d'action longue, tandis que la concentration plasmatique du rocuronium descend sous le seuil correspondant à une récupération pendant la phase de redistribution. En revanche, le mivacurium, l'atracurium et le cisatracurium ne possèdent pas de pharmacocinétique de redistribution et leur durée d'action suit leur demi-vie d'élimination (Tableau 10-II).

Les curares sont des molécules hydrosolubles. Ils ont donc un volume de distribution restreint, dont la taille se confond habituellement au volume extracellulaire (0,2-0,4 L/kg) [19]. Ce volume, exprimé par kg de poids corporel, est augmenté chez les nourrissons et diminue avec l'âge. Tous les curares sont excrétés par le rein, mais ce mécanisme est relativement lent. La clairance rénale n'est que de 1-2 mL/kg/min, ce qui, en l'absence d'autres voies d'élimination, donne une demi-vie de l'ordre de 2 heures (0,693 × volume/clairance).

Curares à action longue

Les curares à action longue (d-tubocurarine, pancuronium, métocurine, gallamine, fazadinium, alcuronium, doxacurium, pipécuronium), dont bon nombre ne sont plus utilisés, sont tous éliminés, en tout ou en partie, par le rein [19]. Certains ont aussi une voie d'élimination hépatique. Leur durée d'action est déterminée par le processus d'élimination. Elle est donc particulièrement sensible à une défaillance hépatique ou rénale (*voir* Tableau 10-II). Les curares à action longue ont tous des effets cardiovasculaires, sauf le doxacurium et le pipécuronium. L'utilisation de ces agents a beaucoup diminué depuis l'arrivée, dans les années 1980, de produits à durée plus courte. L'avantage des curares à action

Tableau 10-II Pharmacocinétique et métabolisme des curares.

Curare	*Durée d'action (minute)*	*Demi-vie d'élimination (minute)*	*Mécanisme(s) gouvernant la récupération spontanée*	*Remarques*
Succinylcholine	7-10	< 1	Métabolisme par cholinestérase plasmatique	Durée prolongée si la cholinestérase plasmatique est anormale
Mivacurium	15-25	1-2	Métabolisme des 2 isomères actifs par cholinestérase plasmatique	Durée prolongée si la cholinestérase plasmatique est anormale
Cisatracurium	45-60	25	Dégradation spontanée (réaction de Hofmann)	Élimination peu influencée par l'état du malade
Atracurium	35-50	20	Dégradation spontanée (réaction de Hofmann) et estérases non spécifiques	Élimination peu influencée par l'état du malade
Rocuronium	35-55	90-120	Redistribution	Légère augmentation de la durée avec défaillance rénale et âge avancé
Vécuronium	40-60	90-120	Redistribution	Légère augmentation de la durée avec défaillance rénale et âge avancé
Pancuronium	60-150	90-120	Élimination rénale	Élimination hépatique aussi présente
Doxacurium	60-180	90-120	Élimination rénale	Élimination hépatique aussi présente

intermédiaire est une probabilité réduite (< 40 %) de curarisation résiduelle en salle de réveil, tandis que l'incidence de cette complication grave peut atteindre 70 % avec des curares à action longue [17]. On a aussi déterminé que l'incidence d'atélectasies était trois fois plus élevée à la suite de l'administration de pancuronium (action longue) que d'atracurium ou de vécuronium (action intermédiaire).

Curares à action intermédiaire

Les curares à noyaux stéroïdiens (vécuronium et rocuronium) ainsi que l'atracurium et son isomère, le cisatracurium, ont une durée d'action clinique de 30 à 50 minutes. Cette durée d'action à peu près identique pour ces quatre produits est atteinte en dépit de caractéristiques pharmacocinétiques très différentes. L'atracurium appartient au groupe des benzylisoquinolines et est un mélange de dix isomères. Il est dégradé de deux façons, soit par la réaction de Hofmann, qui est un mécanisme non enzymatique dont la vitesse augmente avec la température et le pH, soit par l'hydrolyse produite par des estérases non spécifiques [19]. Ces estérases sont différentes des cholinestérases plasmatiques et l'atracurium est dégradé à vitesse normale chez les sujets porteurs de cholinestérases plasmatiques atypiques. En raison des propriétés histaminolibératrices de l'atracurium à doses utilisées en clinique, le cisatracurium a été développé. Il s'agit ici d'un isomère puissant de l'atracurium, qui permet de donner des doses curarisantes sans crainte d'atteindre le seuil où l'on retrouve de l'histaminolibération. Le cisatracurium est dégradé surtout par la voie d'Hofmann (*voir* Tableau 10-II) [19, 21]. Tout comme l'atracurium, son métabolisme n'est pas affecté en présence de défaillance rénale ou hépatique ou par un âge avancé. Puisque le cisatracurium est plus puissant que l'atracurium, son délai d'action est plus long [18].

Le vécuronium et le rocuronium ont tous deux des demi-vies d'élimination de 60 à 120 minutes, mais leur durée d'action est beaucoup plus courte en raison de leur importante phase de redistribution (*voir* Tableau 10-II). Cette durée est dose-dépendante, et se situe à 35-45 minutes pour une dose équivalente à 2 fois la DA_{95}. L'élimination se fait en partie par voie rénale. Il s'ensuit que le vécuronium et le rocuronium ont une durée d'action prolongée en présence de défaillance rénale et dans des situations où la fonction rénale est altérée, par exemple chez le vieillard. Quand on administre le produit de façon répétée ou encore sous forme de perfusion continue, il pourrait y avoir un effet cumulatif, qui se manifeste par une augmentation de la durée d'action des doses successives ou encore une diminution de la vitesse de perfusion pour un effet constant. En pratique, toutefois, ce phénomène ne s'observe pas ou peu en salle d'opération où les durées des interventions se limitent à quelques heures. Cette situation se retrouve cependant aux soins intensifs, où la présence de métabolites actifs s'ajoute au problème d'accumulation [23].

Curares à action courte ou très courte

Le mivacurium est une benzylisoquinoline dont le lien ester est sensible à l'action d'une enzyme, appelée cholinestérase plasmatique ou pseudocholinestérase. La succinylcholine, un curare dépolarisant, est aussi métabolisée par cette enzyme. Le mivacurium est un mélange de trois isomères, cis-trans, trans-trans et cis-cis, dont les deux premiers, dont la demi-vie est très courte (1-2 minutes), représentent 94 % du mélange disponible commercialement. L'isomère cis-cis ne représente que 6 % de la dose injectée et son effet est peu puissant [24]. On limite la dose de mivacurium à 0,2-0,25 mg/kg en raison des effets histaminolibérateurs associés. À ces doses, la durée d'action est d'environ 25 minutes. Il existe aussi deux autres désavantages de cette molécule : un délai d'installation relativement lent (3-4 minutes) et une durée d'action longue dans les cas de diminution de l'activité de la cholinestérase plasmatique.

Le rapacuronium est un curare stéroïdien de la même famille que le pancuronium, le vécuronium et le rocuronium, à délai d'action court et durée d'action brève (15-20 minutes). Il a été retiré du marché en 2001, en raison d'une incidence trop élevée de bronchospasmes sévères. Le gantacurium est une molécule qui appartient à la famille des chlorofumarates et qui se lie à un acide aminé abondant, la cystéine. Sa durée d'action est de 10-12 minutes, ce qui en fait un curare à action ultracourte. Ce curare n'a jamais été commercialisé. Les efforts récents de développement des médicaments curarisants ont porté sur la possibilité d'utiliser la cystéine pour contrecarrer les effets curarisants des analogues du gantacurium. Par exemple, une autre molécule, le CW 002, a normalement une durée d'action intermédiaire, mais qui peut être raccourcie considérablement en ajoutant de la cystéine [17]. Cette molécule est encore en développement.

Effets secondaires

La plupart des effets secondaires des curares non dépolarisants intéressent le système cardiovasculaire. Les curares à noyau stéroïdien ont tendance à produire des effets vagolytiques, qui se manifestent par une tachycardie ; c'est le cas du pancuronium, qui produit aussi une stimulation sympathique, ce qui explique l'hypertension légère qui lui est associée. Pour le rocuronium et le vécuronium, l'effet vagolytique n'est apparent qu'à de fortes doses (1-1,5 mg/kg). Les benzylisoquinolines ont tendance à libérer de l'histamine, avec son cortège de manifestations cardiovasculaires (tachycardie et hypotension) et cutanées (rougeur, œdème). Cet effet est dépendant de la dose et de la vitesse d'injection, apparaissant à partir de 0,2 mg/kg pour le mivacurium et de 1 mg/kg pour l'atracurium et le doxacurium. Ces doses sont atteintes régulièrement en pratique clinique pour les deux premiers, mais jamais pour les deux derniers, ce qui permet de leur attribuer une stabilité hémodynamique. Il convient de distinguer la réaction d'histaminolibération ou réaction anaphylactoïde, qui est une caractéristique des benzylisoquinolines, et la réaction anaphylactique, ou d'allergie vraie, qui peut survenir après l'injection de n'importe quel curare. Même si les manifestations cliniques de ces deux phénomènes peuvent être semblables, la réaction anaphylactoïde est dose-dépendante, survient chez à peu près tous les sujets si la dose est suffisante et ne requiert pas d'exposition préalable. En revanche, l'ampleur des manifestations d'une réaction anaphylactique n'est habituellement pas reliée à la dose et ces signes se retrouvent chez un nombre restreint de sujets qui ont été préalablement sensibilisés au produit ou à une substance immunologiquement semblable [28].

Allergie

Depuis plusieurs décennies, les curares ont été mis en cause dans la majorité des cas d'allergie ou d'anaphylaxie survenant pendant

une anesthésie. Les données proviennent surtout des résultats d'enquêtes menées en Australie, en Nouvelle-Zélande, en Norvège, en Grande-Bretagne, en Espagne et surtout en France [19]. À cause de craintes d'allergie, l'utilisation de succinylcholine et de rocuronium en France a diminué considérablement, en faveur de produits prétendument moins susceptibles de produire des réactions anaphylactiques, comme l'atracurium ou le cisatracurium. L'incidence de ces réactions est difficile à évaluer, en raison des incertitudes concernant le dénominateur, mais des chiffres de l'ordre de 1:5000 à 1:10 000 ont été proposés. Il est fort possible que l'incidence varie selon les pays, comme l'indique une enquête menée en Scandinavie, où l'incidence de réactions anaphylactiques au rocuronium a été estimée à 1:3000 tandis qu'elle était de moins de 1:180 000 en Suède, au Danemark et en Finlande [20].

Une investigation plus poussée a permis d'émettre l'hypothèse que la pholcodine, un antitussif disponible en vente libre dans certains pays, puisse être à l'origine de ces variations géographiques de l'incidence de réactions anaphylactiques. En effet, la pholcodine est un ammonium quaternaire qui peut stimuler la production d'anticorps qui réagissent de façon croisée avec des curares ; de plus, elle est disponible en Norvège, mais pas dans les autres pays scandinaves [21]. On remarque aussi une corrélation entre la consommation nationale de pholcodine et l'incidence estimée de réactions allergiques aux curares. En particulier, la pholcodine n'est pas disponible aux États-Unis et au Canada, deux pays où le problème d'allergie aux curares ne semble pas préoccupant. En revanche, la France a une consommation très élevée de pholcodine et c'est là que l'on retrouve probablement le plus d'allergie aux curares. Depuis la découverte du lien possible entre la pholcodine et l'allergie aux curares, la Norvège a interdit la pholcodine.

Pharmacologie des curares dépolarisants

Mécanisme d'action

Paradoxalement, certaines molécules qui ont, comme l'acétylcholine, des propriétés agonistes sur le récepteur nicotinique sont utilisées comme agents curarisants. Parmi celles-ci, seule la succinylcholine (ou suxaméthonium) est utilisée en clinique. L'injection de succinylcholine provoque une phase d'excitation musculaire et de dépolarisation de la plaque motrice. Les fasciculations, mouvements musculaires désordonnés qui apparaissent quelques secondes après l'injection, en sont une manifestation. Ensuite, les muscles deviennent flasques. Le mécanisme d'action de la succinylcholine est encore incertain, mais la désensibilisation du récepteur pourrait jouer un rôle. En effet, le récepteur s'insensibilise à la présence constante d'un agoniste à la plaque motrice en quelques millisecondes seulement [3]. Une autre possibilité qui produirait le même résultat serait une inactivation des canaux sodiques chargés de transmettre le potentiel d'action le long de la fibre musculaire [3]. Cette inactivation serait une conséquence d'une dépolarisation continue à la plaque motrice. Quoi qu'il en soit, le bloc dépolarisant se caractérise par l'absence d'épuisement lors de la stimulation tétanique ou en train-de-quatre, contrairement au bloc non dépolarisant. Toutefois, une administration prolongée de succinylcholine (45-60 minutes) produit un bloc dit de phase II, dont les caractéristiques (épuisement au train-de-quatre) se rapprochent de celles d'un curare non dépolarisant. Le mécanisme du bloc de phase II est inconnu.

Succinylcholine

Pharmacodynamie

La DA_{95} de la succinylcholine est de l'ordre de 0,3 mg/kg au niveau de l'adducteur du pouce [13]. La dose d'intubation est de 1,0 mg/kg, et procure un délai d'action de 1,0 à 1,5 minutes (*voir* Tableau 10-I). Ce délai est un peu plus court pour les muscles laryngés et le diaphragme. La durée d'action d'une telle dose de succinylcholine est de 8 à 12 minutes à l'adducteur du pouce. Toutefois, la durée de la curarisation est sensiblement plus courte au niveau du diaphragme, ce qui veut dire que la période d'apnée à la suite de la succinylcholine est brève. Chez la majorité des sujets bien préoxygénés, les mouvements respiratoires reviennent avant la survenue d'une hypoxie [30, 31]. Une augmentation de la dose ne donne qu'une petite augmentation de la durée.

Métabolisme

La succinylcholine doit sa courte durée d'action (8-12 minutes) à l'activité de la cholinestérase plasmatique, aussi appelée pseudocholinestérase, une enzyme fabriquée par le foie et qui circule dans le plasma (*voir* Tableau 10-II). La demi-vie de la succinylcholine est normalement de moins d'une minute, ce qui explique sa courte durée d'action. Chez certains individus, l'activité de la cholinestérase plasmatique peut être ralentie, soit en raison d'une anomalie génétique, soit à cause d'une diminution de la production de l'enzyme. Parmi les causes acquises de baisse d'activité, soulignons l'insuffisance hépatique sévère et la grossesse. Ces deux conditions ne sont pas une contre-indication à l'utilisation de la succinylcholine, mais la durée d'action de cette dernière s'en trouve prolongée de quelques minutes. Les causes génétiques présentent un tableau différent. Certains individus possèdent une cholinestérase plasmatique dont l'activité est grandement diminuée, voire nulle. Cette propriété génétique se transmet selon un mode récessif et atteint environ une personne sur 2500. Une dose habituelle de succinylcholine peut durer de 3 à 6 heures chez ces patients. Le traitement d'une telle curarisation prolongée est de ventiler le malade jusqu'à la récupération complète de la fonction neuromusculaire. Cette conduite s'applique aussi au mivacurium, qui a un métabolisme semblable à celui de la succinylcholine [26]. Le plasma frais contient de la cholinestérase et on a aussi mis sur le marché de la cholinestérase plasmatique purifiée. L'administration de l'un ou l'autre de ces traitements est efficace, mais il faut tenir compte des risques additionnels et des coûts. Les hétérozygotes (1 individu sur 33) ont une cholinestérase plasmatique dont l'activité est diminuée par rapport aux homozygotes, mais la durée d'action de la succinylcholine n'est pas grandement augmentée chez ces patients [23].

Effets secondaires

La fréquence d'utilisation de la succinylcholine a connu un long déclin au cours des dernières décennies en raison de la multiplicité de ses effets secondaires et de la mise en marché de curares non dépolarisants pratiquement dépourvus d'effets indésirables.

Quelques secondes après l'injection, on peut observer des contractions désordonnées, appelées fasciculations. On retrouve aussi des myalgies, semblables aux douleurs musculaires ressenties après un exercice violent, de 24 à 48 heures après l'administration de succinylcholine. Les fasciculations et les myalgies sont grandement atténuées par l'administration préalable d'une petite dose de curare non dépolarisant (0,05 mg/kg de rocuronium par exemple) [32]. La kaliémie augmente de 0,5 mmol/L environ dans les minutes suivant l'injection de succinylcholine à cause de la sortie massive de potassium des cellules musculaires par les récepteurs nicotiniques ouverts [33]. Une hyperkaliémie sévère peut survenir dans les cas de prolifération de récepteurs, une situation que l'on retrouve en particulier dans les cas d'atteinte de la moelle épinière et chez les grands brûlés, mais aussi en présence de traumatisme grave, de sepsis, d'atteintes neurologiques centrales et de dystrophie musculaire [33]. On a aussi décrit des cas d'arrêt cardiaque chez des enfants ayant reçu de la succinylcholine, que l'on a expliqués par une hyperkaliémie soudaine provoquée par la présence de dystrophie musculaire non diagnostiquée. La succinylcholine, isolément, déclenche rarement une hyperthermie maligne mais peut aggraver une crise déclenchée par un agent halogéné. Quant aux accidents allergiques liés à la succinylcholine, il est possible que leur fréquence soit plus élevée qu'avec d'autres curares [19] mais il n'y a pas unanimité à ce sujet.

Monitorage de la curarisation

Puisque les curares agissent exclusivement à la jonction neuromusculaire, il est techniquement facile de mesurer leurs effets, en stimulant un nerf périphérique et en observant la réponse du muscle correspondant. Le nerf est stimulé par un courant électrique d'une durée de 0,2 ms. Le bloc non dépolarisant est caractérisé par un épuisement (fade) à une stimulation répétée, ce qui permet l'utilisation de modes de monitorage pratiques.

Modes de stimulation

Stimulation simple (*single twitch*)

Il est possible de stimuler un nerf de façon intermittente (toutes les 10 secondes ou moins fréquemment) et de comparer la réponse du muscle à celle qui prévalait avant l'administration de curare. L'inconvénient majeur de cette méthode est qu'une valeur précurarisation est nécessaire. Ce mode de stimulation convient surtout à la succinylcholine.

Train-de-quatre

On appelle train-de-quatre une série de quatre stimulations séparées de 0,5 seconde, donc appliquées à une fréquence de 2 Hz. Un sujet complètement décurarisé aura quatre réponses égales ; un patient curarisé profondément n'aura aucune réponse visible. Pendant une décurarisation, le premier élément du train-de-quatre récupère le premier, suivi du deuxième, puis du troisième et finalement du quatrième ; ensuite, l'intensité de la curarisation peut être quantifiée par le rapport de la quatrième à la première réponse (T_4/T_1), passant de 0 % à l'apparition de la quatrième réponse, pour aller jusqu'à près de 100 % pour une récupération complète (Figure 10-1). Le résultat d'une stimulation en train-de-quatre s'exprime par le nombre de réponses visibles, palpées ou mesurées ; lorsque quatre réponses sont détectées, le rapport T_4/T_1 indique la profondeur de la curarisation. Avec le train-de-quatre, on n'a pas besoin de valeur précurarisation et cet avantage a rendu cette modalité très répandue et populaire.

Stimulation tétanique

Un sujet décurarisé a une réponse soutenue à une stimulation à 50 Hz ou 100 Hz appliquée pendant 5 secondes. Cette réponse faiblit en présence de curare non dépolarisant, tout comme pour la stimulation en train-de-quatre. Toutefois, contrairement à un train-de-quatre, la stimulation tétanique produit, pendant environ

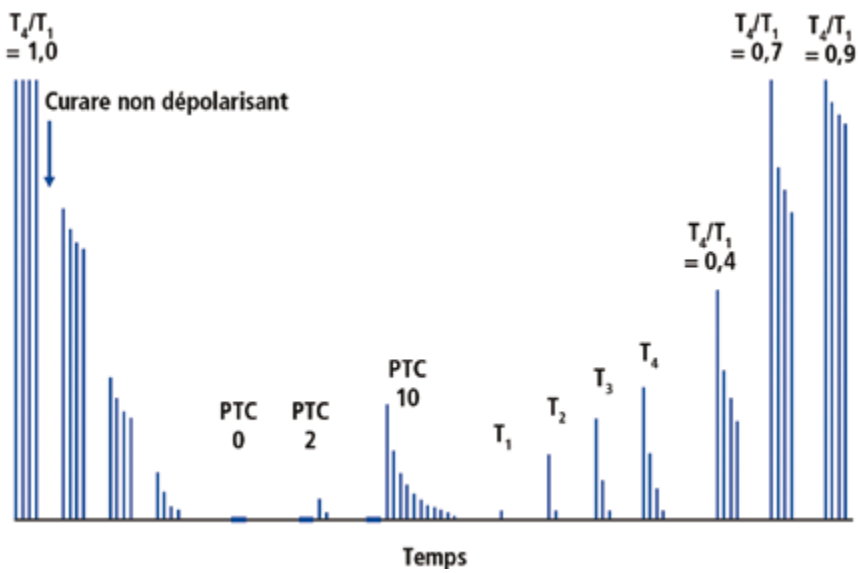


Figure 10-1 Évolution de la curarisation durant une intervention typique. L'axe du temps n'est pas à l'échelle.

2 minutes, une augmentation de la réponse à toute stimulation subséquente, dont le train-de-quatre. Cette augmentation, appelée facilitation post-tétanique, peut donner une fausse impression de sécurité concernant la décurarisation. De plus, la stimulation tétanique est douloureuse, surtout chez les patients éveillés.

Décompte post-tétanique

On met à profit le phénomène de facilitation en faisant le décompte post-tétanique, ou *post-tetanic count* (PTC). Lorsqu'il n'y a aucune réponse au train-de-quatre, on peut avoir une idée de la profondeur de la curarisation en appliquant une stimulation tétanique à 50 Hz pendant 5 secondes, et en la faisant suivre de stimulations à 1 Hz. Le nombre de réponses visibles est inversement relié au temps nécessaire au retour de la première réponse au train-de-quatre [24] (*voir* Figure 10-1).

Double Burst Stimulation (DBS)

Le DBS vise à élargir les possibilités de détecter la curarisation résiduelle par des moyens tactiles ou visuels. Il consiste en deux stimulations tétaniques brèves (3 impulsions à 50 Hz chacune), séparées de 750 ms. Le résultat est deux fortes contractions, dont la seconde est plus faible lors d'un bloc non dépolarisant [25].

Site de monitorage

Lorsqu'une main est accessible, il est préférable d'appliquer les électrodes de stimulation au niveau du nerf cubital au poignet et de suivre les contractions de l'adducteur du pouce. En particulier, la curarisation de l'adducteur du pouce suit d'assez près celle des muscles des voies aériennes supérieures [26]. Quant au sourcilier, qui est innervé par une branche du nerf facial, il se comporte comme le diaphragme et les muscles adducteurs des cordes vocales. Ainsi, il se curarise rapidement, mais récupère précocement. Il est donc adapté à l'évaluation de la curarisation pour l'intubation, mais ne convient pas à la mesure de la décurarisation.

Méthodes de mesure

Mécanomyographie (MMG)

Des mesures de force, ou MMG, ont été utilisées pour étudier la pharmacologie des curares, mais de tels systèmes sont peu pratiques en clinique.

Méthode visuelle ou tactile

La façon la plus simple d'évaluer l'intensité de la curarisation est d'utiliser son sens de la vue ou du toucher. On parvient ainsi à compter le nombre de réponses au train-de-quatre, mais l'évaluation de l'épuisement est difficile à effectuer. En effet, il est pratiquement impossible de détecter une différence entre la première et la quatrième réponse lorsque le rapport T_4/T_1 est de 0,4 ou plus [25]. Avec le DBS, ce seuil de détection atteint 0,6, encore loin de la valeur idéale de 0,9 ou plus [25]. Une stimulation à 100 Hz peut faire grimper ce seuil à 0,8-0,9 [25], mais ce mode de stimulation est douloureux chez les sujets éveillés ou sous anesthésie légère.

Accélérométrie (AMG)

Différentes méthodes autres que la MMG, dont l'électromyographie et la phonomyographie, ont été proposées pour quantifier la contraction musculaire. Parmi les plus pratiques, on retrouve la mesure de l'accélération à l'aide d'un petit capteur. L'AMG est une technique peu encombrante, mais elle possède deux défauts : elle affiche souvent des rapports T_4/T_1 supérieurs à 1,0, ce qui diminue la fiabilité d'une mesure à 0,9 ; et les chiffres affichés peuvent varier d'une mesure à l'autre [25, 27, 28].

Cinémyographie

Récemment, des capteurs de déplacement ont été commercialisés pour le monitorage de la curarisation. Ils consistent en une bande que l'on colle entre le pouce et l'index [28]. Le problème des T_4/T_1 qui dépassent 1,0 ne semble pas être présent. Cette méthode a toutefois été soumise à une évaluation moins rigoureuse que ne l'a été l'AMG.

Agents décurarisants

Anticholinestérasiques

La néostigmine, la pyridostigmine et l'édrophonium inhibent l'acétylcholinestérase et peuvent ainsi neutraliser un bloc compétitif, ou non dépolarisant, en augmentant la quantité d'acétylcholine présente dans la fente synaptique [17]. Ces trois produits possèdent un effet plafond, parce que leur effet maximal est atteint lorsque l'enzyme est inhibée complètement. La pyridostigmine est peu utilisée en anesthésie à cause de son début d'action lent. L'édrophonium agit rapidement, mais il est peu efficace pour les blocs profonds. Il n'est pas disponible en France et a été retiré du marché en Amérique du Nord. L'anticholinestérasique le plus utilisé est donc la néostigmine.

Pharmacodynamie

La néostigmine a une demi-vie de l'ordre de 1-2 heures et est excrétée par le rein. À la dose de 0,04 à 0,07 mg/kg, la néostigmine agit en 5 à 10 minutes [27]. Son effet dure plus longtemps que celui de tous les curares non dépolarisants et il n'existe que très peu de cas de recurarisation bien documentés. L'effet de la néostigmine dépend fortement de la durée d'action du curare utilisé au préalable et du niveau de curarisation au moment de son administration. Elle produit un effet décurarisant quelle que soit la structure chimique du curare non dépolarisant utilisé. En raison de l'effet plafond des anticholinestérasiques, la décurarisation est inefficace si elle est tentée avant qu'une décurarisation spontanée ne soit entamée.

Effets secondaires

Les anticholinestérasiques agissent au niveau de tous les récepteurs cholinergiques périphériques. Le système nerveux central en est protégé à cause de la barrière hémato-encéphalique, que la néostigmine ne pénètre pas. Les effets parasympathomimétiques sont particulièrement importants, notamment la bradycardie, voire l'asystolie. Il faut administrer un anticholinergique de type atropine pour contrecarrer ces effets. La dose d'atropine s'élève à environ la moitié de celle de néostigmine. Puisque l'atropine agit plus rapidement que la néostigmine, une tachycardie survient après l'administration d'un mélange des deux médicaments. Cette augmentation du pouls est grandement diminuée si l'on substitue le glycopyrrolate à l'atropine. Le glycopyrrolate a aussi l'avantage de ne pas traverser la barrière hémato-encéphalique. La dose de glycopyrrolate est égale au quart ou au cinquième de celle

de néostigmine (0,01-0,015 mg/kg). Le glycopyrrolate n'est pas disponible en France. En principe, un mélange adéquat d'anticholinergique et d'anticholinestérasique devrait éviter, en plus des changements de la fréquence cardiaque, les effets pulmonaires (bronchoconstriction) et digestifs (augmentation du péristaltisme) de la néostigmine. Il semble que les effets pulmonaires du mélange soient minimes et l'hypothèse selon laquelle l'incidence de nausées postopératoires soit accrue par la néostigmine n'a pas été confirmée dans une méta-analyse récente [29].

Sugammadex

Un bloc neuromusculaire peut être contrecarré par l'administration d'une molécule qui encapsule le curare et qui a pour effet de diminuer le nombre de molécules libres de curare en circulation. Le sugammadex possède ces propriétés.

Mécanisme d'action

La molécule de sugammadex est un assemblage de 8 sucres arrangé en forme de rosette, dont le centre s'adapte parfaitement à une molécule de rocuronium ou de vécuronium pour la capter [30]. Le complexe ainsi créé est excrété par le rein. La demi-vie du sugammadex est de 1 à 2 heures. Le sugammadex n'encapsule que les curares de type stéroïdien, et n'a aucun effet sur les autres, notamment sur ceux de type benzylisoquinoline.

Pharmacologie

Pourvu que la dose soit adaptée, le sugammadex produit une décurarisation en 2 minutes ou moins. La dose de sugammadex dépend du nombre de molécules de rocuronium ou de vécuronium à lier, donc du niveau de curarisation. Pour une curarisation dite modérée, où deux éléments du train-de-quatre sont visibles, on a besoin de 2 mg/kg. Une curarisation plus profonde (PTC de 1-2) nécessite 4 mg/kg. Enfin, une dose de sauvetage, donnée 3 minutes après une tentative d'intubation au rocuronium, est de 16 mg/kg. Ces doses sont valides pour le rocuronium, mais celles qui conviennent au vécuronium sont sensiblement les mêmes [30].

Effets secondaires

Parce qu'il n'agit sur aucun récepteur, le sugammadex n'a pas d'effets cardiovasculaires. L'effet le plus souvent décrit est un goût métallique, qui est ressenti seulement par les patients suffisamment éveillés. On a aussi rapporté des épisodes d'hypersensibilité chez des sujets ayant reçu des doses élevées (32 mg/kg et plus), ce qui a mené au retard dans la mise en marché du produit au Canada et aux États-Unis. En revanche, on a aussi décrit des réactions anaphylactiques au rocuronium dont les manifestations cliniques s'atténuaient avec l'administration de sugammadex.

Interactions médicamenteuses

Curares dépolarisants et non dépolarisants

Il existe un antagonisme entre dépolarisants et non dépolarisants. Par exemple, une petite dose de curare non dépolarisant, comme du rocuronium 0,03 mg/kg, administré pour diminuer les fasciculations, rend la plaque motrice moins sensible à la succinylcholine, dont la dose doit être doublée, à 2 mg/kg [36].

Entre curares non dépolarisants

L'administration simultanée de deux curares différents produit soit une addition, soit une synergie. La synergie est définie comme un effet plus prononcé que si une dose équivalente de l'un ou l'autre des deux curares était donnée seule. La combinaison cisatracurium-rocuronium [37] est un exemple de synergie ; en revanche, la combinaison atracurium-cisatracurium n'est qu'additive. Lorsqu'un curare d'une durée courte est administré à la suite d'un autre d'une durée plus longue, ou vice versa, la durée d'action du deuxième curare ressemble à celle qu'aurait eue le premier. Par exemple, le mivacurium administré à la suite du rocuronium a une durée d'action semblable à celle qu'aurait eue une dose équivalente de rocuronium. À l'inverse, si le mivacurium est donné en premier, le rocuronium donné ensuite a une durée d'action courte.

Anticholinestérasiques

La néostigmine, la pyridostigmine et l'édrophonium ont un effet décurarisant sur un bloc non dépolarisant [17]. Toutefois, ces produits potentialisent un bloc dépolarisant. Cet effet est encore accentué par l'inhibition du métabolisme de la succinylcholine qu'entraînent la néostigmine et la pyridostigmine par leur action inhibitrice sur la cholinestérase plasmatique.

Agents halogénés

L'enflurane, l'isoflurane, le sévoflurane, le desflurane et dans une moindre mesure l'halothane augmentent le bloc produit par les curares non dépolarisants. Cette potentialisation est dose-dépendante. Il faut rappeler toutefois que cet effet prend du temps à s'installer (30 à 90 minutes) et à se dissiper, en raison du temps d'équilibre entre l'halogéné et le muscle.

Autres médicaments

Beaucoup de médicaments ont des interactions prouvées avec les curares, mais certaines (bêtabloquants, corticoïdes, inhibiteurs des canaux calciques, par exemple) n'ont pas d'importance clinique. Toutefois, la prise chronique d'anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne) diminue grandement la durée d'action de curares de type stéroïdien (rocuronium, vécuronium). D'autre part, les antibiotiques de type aminoside (gentamicine, nétilmicine, tobramycine...) potentialisent l'effet des curares, tout comme le métronidazole et la clindamycine.

Applications cliniques

Les curares sont surtout utilisés chez le malade subissant une chirurgie sous anesthésie générale avec intubation trachéale ou insertion d'un masque laryngé. On utilise aussi les curares en urgence pour faciliter l'intubation trachéale et aux soins intensifs pour faciliter la ventilation mécanique [40].

Utilisation pour la chirurgie

On curarise les patients durant une chirurgie pour faciliter l'intubation trachéale, pour diminuer le tonus musculaire afin de faciliter le geste chirurgical, pour améliorer l'efficacité de la ventilation mécanique et pour garantir l'immobilité. À la fin de l'intervention, il est impératif de s'assurer une bonne récupération des muscles respiratoires et de ceux des voies aériennes avant de procéder à l'extubation [27].

Intubation trachéale

Les doses qui permettent l'intubation trachéale dans des conditions excellentes ou bonnes sont habituellement de l'ordre de 2 à 3 fois la DA_{95} [12]. Il est possible d'intuber sans curare, mais il faut alors donner au patient des doses généreuses de morphinique (alfentanil ou rémifentanil), lesquelles produisent fréquemment une hypotension. La succinylcholine (1-1,5 mg/kg) est l'agent idéal pour l'intubation, puisqu'elle permet de faire la manœuvre en 1-1,5 minutes et que son effet se dissipe en 5 à 10 minutes, ce qui constitue une porte de sortie en cas d'échec [22]. Les fasciculations et les myalgies qui lui sont associées peuvent être atténuées en injectant 2-3 minutes avant la succinylcholine une petite dose de curare non dépolarisant (rocuronium, 0,05 mg/kg) [32]. La succinylcholine est surtout indiquée chez les sujets avec estomac plein à risque d'inhalation et en chirurgie réglée, elle est souvent remplacée par un curare non dépolarisant, au prix d'un délai d'action et d'une durée de curarisation plus longs [22]. Avec le rocuronium (0,6-1,2 mg/kg), on peut intuber en 1,5-2 minutes et l'on s'attend à une curarisation de 30 à 60 minutes. La durée d'action du rocuronium peut être abrégée à tout moment par l'administration de sugammadex (Tableau 10-III) [30]. Une décurarisation peut s'effectuer efficacement 3 minutes après l'injection de rocuronium, 1,2 mg/kg, avec du sugammadex, 16 mg/kg. Le vécuronium, 0,1-0,15 mg/kg, l'atracurium, 0,5 mg/kg, ou le cisatracurium, 0,1-0,15 mg/kg, procurent une durée semblable, mais le délai d'action est plus long (3-5 minutes).

Entretien

La dose de curare à administrer pendant la chirurgie dépend de l'intervention. Habituellement, une curarisation correspondant à 90-95 % de bloc à l'adducteur du pouce (1 élément du train-de-quatre visible) est suffisante, quoique des niveaux plus profonds puissent être nécessaires dans certains cas. Des curares non dépolarisants à action courte ou intermédiaire peuvent être administrés pour l'entretien de la curarisation, soit en doses répétées (environ ¼ de la dose de charge toutes les 15-30 minutes) ou en perfusion continue. Il faut toutefois avoir une stratégie de décurarisation : une curarisation excessive à la fin de l'intervention ne permet pas une neutralisation efficace à l'aide d'anticholinestérasiques et une neutralisation avec du sugammadex n'est possible que si du rocuronium ou du vécuronium ont été injectés [27]. La présence de mouvements spontanés du malade est habituellement le signe d'une analgésie insuffisante. Des efforts respiratoires peuvent être observés même en l'absence de contractions à l'adducteur du pouce, à cause de la récupération plus précoce du diaphragme. Même si ces manifestations sont traitées efficacement par les curares, il faut traiter le problème de fond en augmentant l'analgésie ou en optimisant la ventilation. Les curares à action longue sont évités de préférence, puisqu'ils produisent fréquemment des curarisations résiduelles, même après décurarisation pharmacologique [20].

Décurarisation

L'objectif en fin d'intervention est de ramener les patients à une décurarisation suffisante pour éviter les complications respiratoires. Les muscles des voies aériennes supérieures, qui sont activés en inspiration pour éviter un affaissement, sont particulièrement sensibles aux curares et il est reconnu que les patients qui n'atteignent pas un rapport T_4/T_1 de 0,9 à l'adducteur du pouce ont une curarisation résiduelle. La néostigmine (0,04-0,05 mg/kg) atteint ce seuil en 10 à 15 minutes si la récupération est bien entamée, c'est-à-dire que les quatre éléments du train-de-quatre sont visibles, qu'ils soient égaux ou non. Des doses plus élevées ne sont pas plus efficaces. Si ces quatre réponses au train-de-quatre apparaissaient égales, une dose réduite de néostigmine (0,02 mg/kg) peut suffire. L'omission de néostigmine est acceptable si le seuil de 0,9 pour le T_4/T_1 a été mesuré de façon quantitative (*voir* Tableau 10-III) [41]. Si la récupération n'est pas suffisante (3 éléments ou moins du train-de-quatre sont visibles), il est préférable de garder le patient anesthésié et ventilé et d'attendre le retour des 4 réponses avant de donner de la néostigmine. Une autre possibilité est d'injecter du sugammadex (2 mg/kg en présence de deux éléments du

Tableau 10-III Recommandations pour la décurarisation.

Nombre de réponses Td4	*Autres données*	*Pour tout curare non dépolarisant*	*Rocuronium ou vécuronium seulement*
0	PTC = 0	Attendre 4 réponses	Sugammadex, 8-16 mg/kg
0	PTC ≥ 1	Attendre 4 réponses	Sugammadex, 4 mg/kg
1-3		Attendre 4 réponses	Sugammadex, 2 mg/kg
4	4 réponses inégales $T_4/T_1 < 0,4$	Néostigmine, 0,05 mg/kg	Sugammadex, 2 mg/kg*
4	4 réponses égales $T_4/T_1 > 0,4$	Néostigmine, 0,02 mg/kg	Sugammadex, 0,2 mg/kg
4	T_4/T_1 mesuré ≥ 0,9	Omettre la néostigmine	Omettre le sugammadex

Td4 : train-de-quatre.
PTC : décompte post-tétanique.
* Des doses inférieures pourraient être suffisantes, mais il n'y a pas d'études sur le sugammadex à 4 réponses visibles.

train-de-quatre ; 4 mg/kg s'il y a au moins une réponse au PTC), et ce, pourvu que le curare utilisé ait été du rocuronium ou du vécuronium. La curarisation résiduelle, définie par un rapport $T_4/T_1 < 0,9$, reste un phénomène fréquent [28]. Elle est associée à des épisodes d'hypoxie, de détresse respiratoire et d'obstruction des voies aériennes. Une approche rigoureuse, basée sur le monitorage et l'administration judicieuse d'anticholinestérasiques, a prouvé son efficacité [33].

Intubation en situation d'urgence

Que le patient se présente pour une intervention chirurgicale d'urgence ou qu'une intubation soit rendue nécessaire à cause d'une détresse respiratoire, la situation est rendue plus complexe en raison d'un risque d'estomac plein et d'un état hémodynamique souvent plus fragile. À moins de contre-indication à la succinylcholine, c'est celle-ci qui devient le curare de choix [22]. On peut toutefois opter pour un curare non dépolarisant si l'on prévoit une intubation facile. Le rocuronium offre alors l'avantage d'un délai d'action court et la possibilité d'une décuraristion rapide grâce au sugammadex. Pour une clientèle pédiatrique, on essaiera toutefois, dans la mesure du possible, d'éviter la succinylcholine.

Soins intensifs

Certains milieux ont adopté la pratique de curariser les malades aux soins intensifs, en particulier pour faciliter la ventilation mécanique. Les indications réelles sont toujours restées floues et cette conduite a été mise en doute lorsque sont apparus de nombreux cas de myopathie dite de soins intensifs, qui se manifeste par une faiblesse musculaire qui persiste plusieurs jours, voire plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Les myopathies ne sont toutefois pas nécessairement une conséquence de la curarisation, puisqu'elles se retrouvent aussi chez des patients non curarisés. Dans une étude récente, on a fait état d'une survie améliorée chez les patients atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) qui avaient été curarisés tôt dans l'évolution de leur maladie [32]. Toutefois, on s'entend généralement pour restreindre le plus possible les indications de curarisation, pour en limiter le plus possible la durée, pour donner la plus petite dose efficace possible et pour coadministrer une sédation appropriée. Les curares de type stéroïdien à action longue (pancuronium) ou intermédiaire (vécuronium et rocuronium) aussi ont une durée d'action plus longue aux soins intensifs que pour une clientèle chirurgicale. On obtient plus de flexibilité avec du cisatracurium, puisque cet agent n'est pas métabolisé par le foie ou les reins (*voir* Tableau 10-II) [14, 43].

Conclusion

Malgré l'abondance de produits curarisants sur le marché, aucun ne peut convenir à toutes les situations. Les curares non dépolarisants se distinguent entre eux par leur durée d'action, leur délai d'installation et leurs effets secondaires. Toutefois, aucun d'entre eux n'a atteint la rapidité d'action et la courte durée de l'effet de la succinylcholine, un agent dépolarisant que l'on ne peut encore remplacer totalement. Le sugammadex a grandement élargi les possibilités de décurarisation, mais la néostigmine reste l'agent décurarisant de référence, en particulier si la curarisation a été effectuée à l'aide d'un curare non stéroïdien ou si le sugammadex est indisponible.

BIBLIOGRAPHIE

1. Marques MJ, Conchello JA, Lichtman JW. From plaque to pretzel: fold formation and acetylcholine loss at the developing neuromuscular junction. J Neurosci. 2000;20:3663-75.
2. Fagerlund MJ, Eriksson LI. Current concepts of neuromuscular transmission. Br J Anaesth. 2009;103:108-14.
3. Martyn JAJ, Jonsson Fagerlund M, Eriksson LI. Basic principles of neuromuscular transmission. Anaesthesia. 2009;64:1-9.
4. Rotundo RL. Expression and localization of acetylcholinesterase at the neuromuscular junction. J Neurocytol. 2003;32:743-66.
5. Wood SJ, Slater CR. Safety factor at the neuromuscular junction. Prog Neurobiol. 2001;64:393-429.
6. Donati F. Neuromuscular blocking drugs for the new millennium: current practice, future trends - comparative pharmacology of neuromuscular blocking drugs. Anesth Analg. 2000;90:S2-S6.
7. Kopman AF, Klewicka MM, Neuman GG. An alternate method for estimating the dose-response relationships of neuromuscular blocking drugs. Anesth Analg. 2000;90:1191-7.
8. Dhonneur G, Kirov K, Slavov V, Duvaldestin P. Effects of an intubating dose of succinylcholine and rocuronium on the larynx and diaphragm: an electromyographic study in humans. Anesthesiology. 1999;90:951-5.
9. Plaud B, Debaene B, Donati F. The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. Anesthesiology. 2001;95:96-101.
10. D'Honneur G, Slavov V, Merle JC, Kirov K, Rimaniol JM, Sperry L, et al. Comparison of the effects of mivacurium on the diaphragm and geniohyoid muscles. Br J Anaesth. 1996;77:716-9.
11. Kopman AF, Klewicka MM, Kopman DJ, Neuman GG. Molar potency is predictive of the speed of onset of neuromuscular block for agents of intermediate, short, and ultrashort duration. Anesthesiology. 1999;90:425-31.
12. Atherton DP, Hunter JM. Clinical pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs. Clin Pharmacokinet. 1999;36:169-89.
13. Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: lessons unlearned. Part I: Definitions, incidence and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. Anesth Analg. 2010;111:120-8.
14. Kisor DF, Schmith VD, Wargin WA, Lien CA, Ornstein E, Cook DR. Importance of the organ-independent elimination of cisatracurium. Anesth Analg. 1996;83:1065-71.
15. Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, Sharma ML, Gruenke LD, Miller RD. Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. N Engl J Med. 1992;327:524-8.
16. Lacroix M, Donati F, Varin F. Pharmacokinetics of mivacurium isomers and their metabolites in healthy volunteers after intravenous bolus administration. Anesthesiology. 1997;86:322-30.
17. Lien CA, Savard P, Belmont MR, Sunaga H, Savarese JJ. Fumarates: unique nondepolarizing neuromuscular blocking agents that are antagonized by cysteine. J Crit Care. 2009;24:50-7.
18. Naguib M, Magboul MM. Adverse effects of neuromuscular blockers and their antagonists. Drug Saf. 1998;18:99-116.
19. Mertes PM, Alla F, Tréchot P, Auroy Y, Jougla E, GERAP, et al. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. J Allergy Clin Immunol. 2011;128:366-73.
20. Laake JH, Rottingen JA. Rocuronium and anaphylaxis–a statistical challenge. Acta Anaesthesiol Scand. 2001;45:1196-203.
21. Florvaag E, Johansson SG, Oman H, Venemalm L, Degerbeck F, Dybendal T, et al. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. Acta Anaestesiol Scand. 2005;49:437-44.

22. El-Orbany M, Connolly AL. Rapid sequence induction and intubation: current controversy. Anesth Analg. 2010;110:1318-25.
23. Lejus C, Blanloeil Y, Burnat P, Souron R. Les cholinestérases. Ann Fr Anesth Réanim. 1998;17:1122-35.
24. Viby-Mogensen J, Howardy-Hansen P, Chræmmer-Jørgensen B, Engback J, Nielsen A. Posttetanic count (PTC): a new method of evaluating an intense non-depolarizing neuromuscular blockade. Anesthesiology. 1981;55:458-61.
25. Capron F, Fortier LP, Racine S, Donati F. Tactile fade detection with hand or wrist stimulation using train-of-four, double-burst stimulation, 50-hertz tetanus, 100-hertz tetanus, and acceleromyography. Anesth Analg. 2006;102:1578-84.
26. Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, Vahid-Dastgerdi M, Zenge MO, Ochterbeck C, et al. The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:9-15.
27. Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J. Residual paralysis after emergence from anesthesia. Anesthesiology. 2010;112:1013-22.
28. Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: Methods to reduce the risk of residual weakness. Anesth Analg. 2010;111:129-40.
29. Cheng CR, Sessler DI, Apfel CC. Does neostigmine administration produce a clinically important increase in postoperative nausea and vomiting? Anesth Analg. 2005;101:1349-55.
30. Meistelman C, Fuchs-Buder T. Pharmacologie du sugammadex. Ann Fr Anesth Réanim. 2009;28:S51-6.
31. Naguib M, Samarkandi AH, Ammar A, Elfaqih SR, Al-Zahrani S, Turkistani A. Comparative clinical pharmacology of rocuronium, cisatracurium, and their combination. Anesthesiology. 1998;89:1116-24.
32. Papazian L, Forel JM, Gacoin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2010;363:1107-16.
33. Baillard C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, et al. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. Br J Anaesth. 2005;95:622-6.

11 PHARMACOLOGIE DES ANESTHÉSIQUES LOCAUX

Hélène BELOEIL et Jean-Xavier MAZOIT

Vingt-quatre ans après l'extraction de la cocaïne par Niemann en 1860, la première utilisation de ses propriétés anesthésiques eut lieu en 1884 par Köller. Depuis lors, de nombreuses molécules ont été synthétisées, d'abord les esters par les chimistes allemands avant la Seconde Guerre mondiale, puis plus récemment les amides par les chimistes suédois. Les derniers-nés de cette classe pharmacologique sont la ropivacaïne et la lévobupivacaïne. Malgré une efficacité remarquable, ces médicaments sont loin d'être des agents idéaux et les risques de toxicité systémique ne doivent pas être négligés. L'incidence des accidents ayant entraîné des conséquences cliniques est aujourd'hui faible. Elle varie de 7,5 à 20 accidents pour 10 000 blocs périphériques et 4 accidents pour 10 000 anesthésies péridurales [1]. Cette incidence a été drastiquement réduite au cours des 30 dernières années grâce à une meilleure connaissance de la pharmacologie et des conditions de prescription. En dehors de la toxicité systémique bien connue, d'autres effets non souhaitables, comme la chondro- et la myotoxicité ont été mis en évidence plus récemment. Enfin, des travaux de recherche expérimentale ouvrent la porte à des perspectives très séduisantes vers un agent permettant un bloc sensitif pur.

Propriétés physicochimiques des anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux (AL) sont des agents qui bloquent de façon réversible la conduction nerveuse. Ce sont des bases faibles, de poids moléculaire compris entre 220 et 288 daltons (Da) (Tableau 11-I). Leur structure comporte un noyau aromatique (hydrophobe), une chaîne intermédiaire et un résidu hydrophile comportant une amine tertiaire (Figure 11-1). Tous les AL utilisés en pratique clinique ont un groupement amine tertiaire situé entre la chaîne intermédiaire et le résidu hydrophile. Ceci leur procure un meilleur équilibre entre forme ionisée et forme non ionisée. Le pKa des AL varie de 7,6 pour la mépivacaïne à 8,9 pour la procaïne. Pour un pH plasmatique de 7,40, 60 à 85 % des molécules amides sont sous forme ionisée, valeur passant à plus de 90 % pour les esters. Cette prédominance de la forme ionisée est responsable d'une large diffusion dans tous les secteurs hydriques de l'organisme. Les AL sont très solubles dans les solvants organiques, ce qui explique leur diffusion rapide au travers des membranes biologiques.

Tableau 11-I Propriétés physicochimiques des principaux anesthésiques locaux.

Agent	*Poids moléculaire*	*pKa*	*Coefficient de partage*[*]	*Fixation protéique*	*Délai d'action*	*Durée d'action*	*Puissance*
			Esters				
Procaïne	236	8,9	0,02	6 %	Long	1 h – 1 h 30	0,5
Chloroprocaïne	271	8,7	0,14	?	Court	½ h – 1 h	1
Tétracaïne	264	8,5	4,1	80 %	Long	3 – 4 h	4
			Amides				
Lidocaïne	234	7,9	2,9	65 %	Court	1 h 30 – 2 h	1
Prilocaïne	220	7,9	0,9	55 %	Court	1 h 30 – 2 h	1
Mépivacaïne	246	7,6	0,8	75 %	Court	2 – 3 h	1
Bupivacaïne	288	8,1	27,5	95 %	Intermédiaire	3 h – 3 h 30	4
Lévobupivacaïne	288	8,1	27,5	95 %	Intermédiaire	3 h – 3 h 30	4
Étidocaïne	276	7,7	141	95 %	Court	3 h – 4 h	4
Ropivacaïne	274	8,1	6,1	94 %	Intermédiaire	2 h 30 – 3 h	3,3

[*] Coefficient de partage n-heptane/tampon à pH 7,40. Données reprises de Denson et Mazoit, Physiology and pharmacology of local anesthetics in sinatra RS acute pain mechanisms and management. Mosby; 1992. p. 124-39.

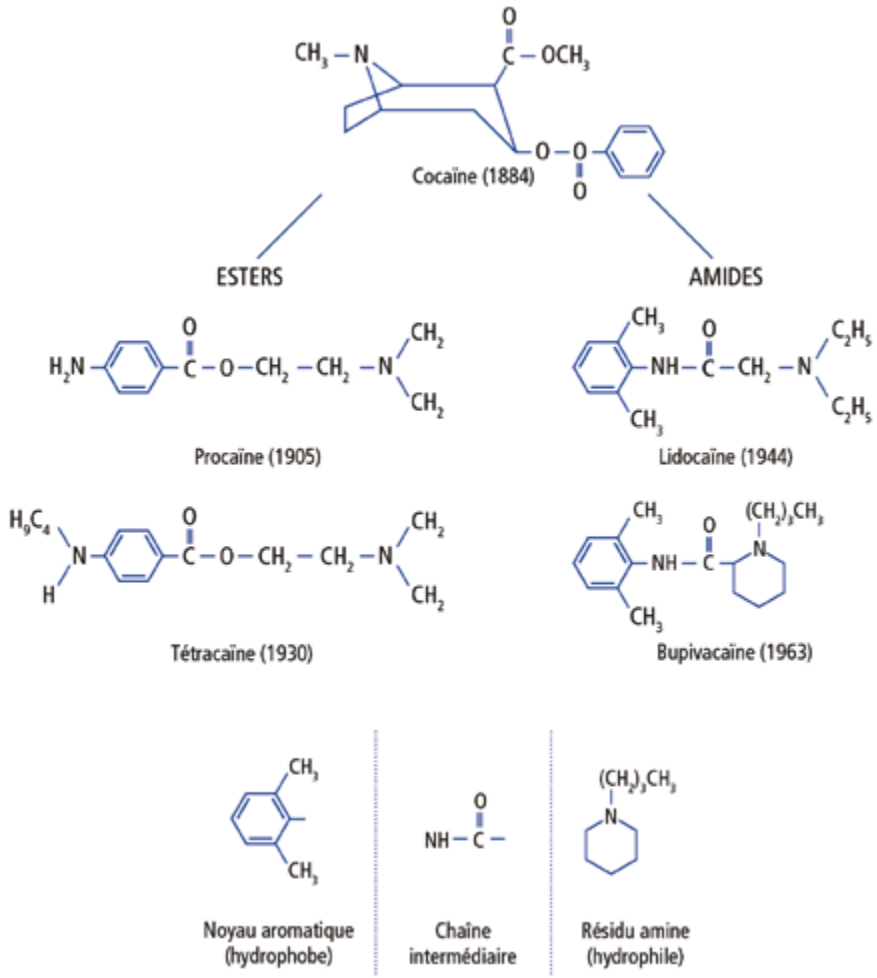


Figure 11-1 Structure des anesthésiques locaux.
Depuis la découverte de la cocaïne par Niemann en 1860, de nombreuses autres molécules ont été synthétisées. Deux familles existent : les esters (à gauche) et les amides (à droite). En bas est représentée la formule de la bupivacaïne. Les anesthésiques locaux sont de petites molécules qui comportent une partie lipophile (ou hydrophobe selon la nomenclature actuelle) à gauche sur la figure, une chaîne intermédiaire qui détermine le type (ester ou amide) au centre, un résidu hydrophile qui comporte un groupement amine tertiaire à droite. C'est ce résidu hydrophile qui détermine la puissance et la durée d'action. Celles-ci sont fonction de l'encombrement stérique de la molécule, mais surtout du coefficient de partage entre les graisses et l'eau. Le groupement amine tertiaire est capital en ce sens que c'est lui qui, par ses propriétés d'ionisation, permet la traversée des membranes biologiques.

L'existence d'une molécule de carbone asymétrique conduit à distinguer des isomères que l'on appelle énantiomères ou isomères optiques (appellation due au pouvoir rotatoire de ces molécules en solution). La lidocaïne ne comporte pas de carbone asymétrique et donc pas d'énantiomères. La plupart des autres amino-amides (mépivacaïne, prilocaïne, bupivacaïne) portent en revanche un carbone asymétrique et on note d'importantes différences d'activité et de toxicité entre les formes lévogyres et dextrogyres de ces produits. La ropivacaïne est un énantiomère S pur. Il en est de même de la lévobupivacaïne, énantiomère S de la bupivacaïne.

Pharmacocinétique (Tableau 11-II)

Liaison aux composants du sang

Les AL se fixent aux composants du sang, hématies et protéines sériques comme l'α1-glycoprotéine acide (AGA) et l'albumine. Ces différents systèmes tampons ont une importance différente, l'AGA étant de loin le plus important car il est spécifique.

Fixation aux hématies

Les éléments figurés du sang interviennent peu dans la fixation des AL. Cette fixation est non saturable et ce système tampon peut prendre de l'importance dans deux situations opposées : 1) lorsque la concentration sanguine est très élevée, au-delà des concentrations toxiques et 2) à l'inverse lors d'une anémie. Dans le premier cas, les systèmes habituels de fixation (AGA en particulier) sont dépassés et tous les systèmes annexes (hématies, sérum albumine) entrent en jeu. Dans le second cas, les hématies fixent moins de 15 % des molécules d'anesthésique local lorsque l'hématocrite descend en dessous de 30 %.

Liaison aux protéines sériques

La liaison des AL de type amide aux protéines du sérum est importante. Comme toutes les bases faibles, les amides sont

Tableau 11-II La pharmacocinétique en pratique : concentrations observées après différentes voies d'administration.

	Dose	*Cmax*	*Tmax*
		Lidocaïne	
Adulte bloc axillaire	400 mg 2 %	3 – 4	25
		Bupivacaïne	
Adulte péridurale	100 mg 0,5 %*	0,53	21
Enfants (caudale)			
1 – 6 mois	2,5 mg/kg 0,5 %	0,6 – 1,9	28
5,5 – 10 ans	2,5 mg/kg 0,25 %	0,96 – 1,64	29
Enfants (péridurale)			
3 – 36 mois	3,75 mg/kg 0,5 %*	1,35	20
7,5 – 10 ans	1,875 mg/kg 0,25 %*	0,55 – 1,10	20
Enfants (bloc ilio-inguinal)			
10 – 15 kg	0,25 mL/kg 0,5 %	0,43 – 4,0	18
15 – 30 kg	–	0,35 – 1,34	16
		Ropivacaïne	
Adulte péridurale	150 mg 0,75 %	1,09	25
Enfants (caudale)			
0 – 3 mois	2 mg/kg 0,2 %	0,42 – 1,58	10 – 143
3 – 12 mois	–	0,41 – 1,28	7 – 67
1 – 7 ans	2 mg/kg 0,2 %	0,49 – 1,05	65
Enfants (péridurale)			
3 – 11 mois	1,7 mg/kg 0,2 %	0,55 – 0,72	60
12 – 48 mois	–	0,54 – 0,75	60
Enfants (bloc ilio-inguinal)			
1 – 2 ans	3 mg/kg 0,5 %	0,68 – 1,84	45
3 – 4 ans	–	0,90 – 4,77	52
5 – 12 ans	–	0,64 – 4,77	45
		Lévobupivacaïne	
Adulte péridurale	127,5 mg 0,75 %	1,20	15
Enfant (caudale)			
< 1 an	2 mg/kg 0,2 %	0,80	30

* Avec adrénaline 1/200 000.

principalement liés à l'AGA et à la sérum albumine. L'AGA est 50 à 80 fois moins abondante dans le plasma que ne l'est l'albumine, en particulier chez le nourrisson. La fixation des AL à la sérum albumine se caractérise par une faible affinité mais une grande capacité (pratiquement insaturable) tandis que l'affinité de la fixation à l'AGA est élevée mais la capacité est faible.

LIAISON À L'α1-GLYCOPROTÉINE ACIDE

L'AGA, ou orosomucoïde, est la principale protéine sérique impliquée dans la liaison des amides. Sa concentration est faible à la naissance (0,20 g/L) et augmente progressivement dans la première année de vie jusqu'à 0,8 à 1 g/L. La concentration d'AGA augmente en cas de syndrome inflammatoire. Il est important de noter que l'acidose diminue l'affinité des AL pour l'AGA. Chez le nourrisson, la liaison à l'AGA est rapidement saturée aux concentrations usuelles. Les capacités de fixation des AL sont donc réduites durant les 6 à 9 premiers mois de vie. Il conviendra d'en tenir compte dans les doses utilisées à cet âge.

LIAISON À L'ALBUMINE

L'albumine est la protéine la plus abondante dans le sérum. Les molécules basiques comme les AL se fixent à l'albumine de manière non spécifique, avec une affinité faible, très inférieure à celle existant pour l'AGA.

Conséquences en clinique

L'acidose est la principale cause d'augmentation de la fraction libre des AL. L'insuffisance rénale et l'ictère, qui sont des circonstances classiques d'augmentation de la fraction libre de nombre de médicaments acides, ne semblent pas influencer la fixation protéique des AL en eux-mêmes. Au total, dans la période postopératoire, il existe un syndrome inflammatoire qui augmente

les capacités de fixation au niveau du sérum. Ainsi, la concentration totale va augmenter sans que la concentration libre qui est la seule toxique augmente de façon dangereuse. Chez l'adulte, au cours d'une administration périnerveuse prolongée, il a été montré avec la bupivacaïne que la toxicité était directement liée à la concentration libre (les premiers signes de toxicité neurologique apparaissent pour des concentrations libres supérieures à 0,25 à 0,3 mg/L). En revanche, toujours dans ces circonstances de syndrome inflammatoire, la concentration totale peut être très élevée, et la prise en compte de cette seule concentration totale n'apporte aucun élément susceptible de guider la thérapeutique. En fin de compte, la surveillance clinique biquotidienne (au minimum) des patients semble être le moyen le plus simple et le plus efficace de détection des effets secondaires.

Concentration au site d'action et absorption

Les concentrations d'AL sont particulièrement élevées au site d'action, puisqu'ils sont administrés localement. Des concentrations excessives pourraient s'avérer directement neurotoxiques, mécanisme que l'on a évoqué pour expliquer certaines complications neurologiques après rachianesthésie. Les AL, bien que le plus souvent administrés à proximité d'une structure nerveuse, sont sujet à une absorption importante. Une large fraction de la dose administrée est éliminée par la circulation systémique et distribuée à distance vers les organes. Leur durée d'action dépend donc de la vitesse de leur résorption systémique. La résorption à partir du site d'action peut varier avec l'âge en raison de modifications de la vascularisation ou de la quantité de graisse contenue dans l'espace épidural.

Après rachianesthésie, anesthésie péridurale, bloc nerveux périphérique

Des différences anatomiques et physiologiques importantes de la sphère périrachidienne existent entre les adultes, les enfants et les nourrissons. Ainsi, le volume de liquide céphalorachidien (LCR) dans lequel se déplacent les molécules d'AL est, par rapport au poids, environ 4 fois plus abondant chez le nouveau-né et le nourrisson que chez l'adulte. La production de LCR est également nettement plus importante chez le nourrisson que chez l'adulte. Tout cela explique en partie que la durée d'action d'une rachianesthésie soit beaucoup plus courte chez un nourrisson que chez un adulte, et ce malgré une dose administrée proportionnellement plus importante. Le volume de LCR est en revanche moindre chez la femme enceinte, ce qui doit faire diminuer les doses par rapport à celles préconisées en dehors de la grossesse pour obtenir un même niveau d'analgésie.

Après application topique ou locale

L'absorption rapide et importante des AL après pulvérisation sur les muqueuses pharyngolaryngées a longtemps fait redouter cette technique chez les jeunes enfants. Néanmoins, il a été montré que les taux plasmatiques de lidocaïne sont inférieurs aux concentrations toxiques après pulvérisation dans le pharynx de 1 à 2 sprays de lidocaïne à 5 % (8 à 16 mg de lidocaïne) chez des nourrissons devant subir une intervention ORL.

Différents mélanges d'AL utilisés sous forme de gel ont été étudiés pour l'anesthésie de plaies cutanées. L'absorption, à partir de ce site, varie avec la vascularisation de la zone et l'importance de la perte de substance. Après application d'un mélange équimolaire de prilocaïne et de lidocaïne (crème Emla®), la résorption systémique des AL reste extrêmement modeste, même après application sur une cicatrice. Cependant, certains ont déconseillé l'Emla® chez le nouveau-né, car la prilocaïne qu'elle contient fait courir le risque de méthémoglobinémie. En fait, la méthémoglobinémie reste exceptionnelle même chez le nouveau-né et son pronostic est excellent. En revanche, il faut éviter l'Emla® chez le nourrisson traité par triméthoprime-sulfaméthoxazole, car les facteurs de risque s'additionnent. L'Emla® reste donc très utilisée pour les ponctions veineuses, les circoncisions, les ponctions lombaires ou d'autres actes invasifs chez l'enfant, même nouveau-né, bien que son efficacité ait été remise en cause pour les ponctions veineuses chez le prématuré. Cette inefficacité pourrait s'expliquer par le débit sanguin cutané élevé propre au nourrisson, avec résorption rapide des principes actifs.

Chez l'enfant plus âgé et l'adulte, la résorption des AL après injection sous-cutanée est très rapide, en particulier dans les territoires très vascularisés comme le cuir chevelu. Pour minimiser les risques de toxicité systémique, il faut impérativement limiter les doses injectées, utiliser des solutions adrénalinées et interdire par cette voie les produits les plus puissants (bupivacaïne).

Distribution

Les phénomènes de distribution interviennent peu dans la cinétique observée en postopératoire. Lors d'une injection unique, il faut environ deux à trois heures pour que la courbe de concentration artérielle croise celle de concentration veineuse. Si une injection est malencontreusement intravasculaire, la concentration toxique initialement observée (concentration qui peut conduire à des accidents dramatiques) décroît rapidement. Après leur passage dans le courant sanguin, les molécules d'AL passent par le poumon où une partie non négligeable est trappée avant d'arriver au cerveau ou au cœur. En ce qui concerne la clairance myocardique, il a été établi que l'extraction myocardique de la bupivacaïne et de la lidocaïne était plus faible qu'attendue [2]. En particulier, la bupivacaïne ne semble pas s'accumuler dans le myocarde, quel que soit l'énantiomère. Il en est de même pour la ropivacaïne [3]. De plus, lorsque le débit coronaire est maintenu, elle s'élimine rapidement. Cela souligne l'intérêt d'un massage cardiaque efficace dans les arrêts cardiaques induits par la bupivacaïne, car c'est lui qui va permettre l'élimination de la molécule.

Tous les AL peuvent être utilisés en obstétrique. L'hydrolyse plasmatique rapide des esters limite leur passage transplacentaire, mais leur métabolite, l'acide para-aminobenzoïque, passe librement la barrière placentaire. Il semble toutefois dépourvu d'effets sur le fœtus. Les AL de type amide traversent facilement le placenta car ils sont en grande partie sous forme non ionisée. Ainsi, le passage transplacentaire de la lidocaïne est légèrement plus important que celui de la bupivacaïne, et il augmente encore en cas d'acidose fœtale.

Élimination

Esters

Comme la succinylcholine, la cocaïne ou l'héroïne, les esters sont hydrolysés dans le sérum et les hématies par des estérases non spécifiques ou pseudocholinestérases. Leurs métabolites sont

inactifs et non toxiques et seul l'acide para-aminobenzoïque peut induire des réactions toxiques, principalement d'origine allergique. Malgré tout, certains patients présentent une déficience en pseudocholinestérases. Ils sont à risques de présenter des réactions toxiques, en particulier avec la tétracaïne qui est un agent particulièrement toxique.

Amides

Après leur passage dans le courant sanguin, les AL amides sont éliminés par le foie. Cette élimination passe par le système du cytochrome P450. Les enzymes du cytochrome P450 ne sont pas matures à la naissance ce qui explique que la bupivacaïne qui a une clairance basse à la naissance voit sa clairance augmenter dans la première année de la vie. En ce qui concerne la ropivacaïne, le phénomène semble encore plus important : la clairance de la ropivacaïne atteint son maximum vers l'âge de 8 ans. Certains métabolites pourraient être toxiques. Fort heureusement, aucun n'atteint le seuil de concentration toxique, qu'il s'agisse du MEGX (méthyl-éthyl-glycine-xylidide), métabolite principal de la lidocaïne ou du PPX (pipécolyl-xylidine), métabolite principal de la bupivacaïne et de la ropivacaïne.

Pharmacodynamie : mode d'action des anesthésiques locaux

Action sur les canaux transmembranaires

Les AL agissent en bloquant la transmission de l'influx nerveux le long de la membrane lipidique axonale, par blocage des canaux sodiques.

Action au niveau du canal sodique

Il s'agit d'une volumineuse glycoprotéine à laquelle sont associées des sous-unités accessoires. Le canal est composé d'une sous-unité α associée à des sous-unités β. Lorsque le voltage atteint un seuil défini, le canal s'ouvre brutalement et laisse entrer les ions sodium à l'intérieur de la cellule. Quelques millisecondes plus tard, le canal s'inactive. Cette inactivation rapide est due à la fermeture d'une porte sur la face cytoplasmique. Cette « porte » est formée d'une grande boucle intracellulaire. Alors que la plupart des toxines animales [scorpion, poisson fugu produisant la tétrodotoxine (TTX)] agissent en se liant fortement à la partie externe du canal, la plupart des agents pharmacologiques (AL, antiépileptiques, anti-arythmiques) agissent par obstruction du pore central auquel ils accèdent par la face cytoplasmique. Si le canal est bloqué par des agents non ionisés, le bloc est d'intensité immédiatement maximale (bloc tonique), tandis que les agents ionisés produisent un bloc dont l'intensité s'accroît avec la fréquence de stimulation (bloc phasique, *use-dependent bloc* ou *rate dependent bloc*). Ce phénomène semble résulter d'une action préférentielle des AL sur les canaux ouverts ou inactivés. En revanche, sur les canaux au repos, l'accès ou la fixation des AL ionisés est plus difficile. En fait, l'hydrophobicité est le facteur principal qui gouverne la latence d'action, la puissance et la durée d'action des AL, les autres facteurs étant le poids moléculaire et le pKa.

Action sur les autres canaux transmembranaires

Les AL bloquent également les canaux potassiques. Les canaux potassiques qui ont été étudiés en relation avec la stéréospécificité des anesthésiques locaux sont principalement les canaux qui sont impliqués dans les arythmies à type de tachycardie et/ou fibrillation ventriculaire. Aux doses élevées de bupivacaïne ou de ropivacaïne, doses qui sont observées lors d'injections intravasculaires massives accidentelles, les formes S sont moins puissantes, donc moins toxiques sur le cœur que les formes R.

Un effet sur les canaux calciques de type L a également été décrit, mais il semble n'intervenir qu'à des concentrations extrêmement fortes et sans qu'une quelconque stéréospécificité ait été mise en évidence.

Au total, les énantiomères S sont moins efficaces pour bloquer les canaux sodiques et potassiques que les formes R. Ceci se traduit par une toxicité cardiaque moindre.

Action sur les processus cellulaires

Effet anti-inflammatoire

Les AL ont des propriétés anti-inflammatoires intrinsèques et peuvent moduler la réponse inflammatoire [4]. La bupivacaïne peut modifier la réponse inflammatoire systémique secondaire à un traumatisme local. L'inhibition de la production systémique de cytokines par la bupivacaïne passe par un mécanisme différent du blocage des canaux sodiques. Dans des modèles de lésion inflammatoire ou de lésion thermique chez le volontaire sain, l'effet protecteur des AL apparaît sur l'hyperalgésie secondaire surtout thermique. Cet effet se traduit en clinique humaine par un bénéfice à l'administration intraveineuse de lidocaïne au cours de certaines chirurgies [5]. Des études ont mis en évidence une diminution de la durée de séjour, une reprise du transit plus précoce et une réhabilitation postopératoire plus rapide associée à une inhibition de la libération péri-opératoire de cytokines pro-inflammatoires.

Par ailleurs, un bloc nerveux permet d'atténuer le développement de la sensibilisation du système nerveux secondaire à l'agression tissulaire et responsable des phénomènes d'hyperalgésie, réduisant ainsi la morbidité postopératoire et accélérant la réhabilitation. En bloquant la transmission nerveuse au niveau du site de l'agression tissulaire, les AL peuvent atténuer l'inflammation d'origine neurogène [6] et réduire ainsi l'hyperalgésie, l'œdème et la douleur inflammatoire. Enfin, un bloc sciatique à la bupivacaïne inhibe l'augmentation de PGE2 dans le liquide céphalorachidien constatée après inflammation périphérique expérimentale.

Action anticancéreuse

La publication, ces dernières années, d'études rétrospectives affirmant le rôle protecteur de l'anesthésie locorégionale dans la progression des tumeurs a fait relancer la recherche dans ce domaine. Les résultats expérimentaux sur le potentiel intérêt antitumoral des AL sont contradictoires : ainsi, il a été montré que la lidocaïne inhibe la prolifération de cellules tumorales de cancer lingual humain par un mécanisme qui semble indépendant du blocage des canaux sodiques [7]. De façon similaire, la ropivacaïne est anti-inflammatoire et inhibe la prolifération de cellules d'adénocarcinome colique [8]. D'autres études ont rapporté une suppression de l'activité des cellules NK dose-dépendante par les AL [9]. Ces études in vitro ou ex vivo utilisaient, cependant, des cellules

provenant de volontaires sains et non des cellules cancéreuses. Lorsque la lidocaïne est administrée par voie intraveineuse (IV) chez des patients douloureux mais non atteints de cancer, aucun effet sur les cellules NK n'a été retrouvé [10]. D'autres études sont en cours afin de confirmer et de préciser le mécanisme d'action des AL sur les cellules cancéreuses.

Action sur le transport axonal

In vitro, la lidocaïne inhibe le transport axonal dans son ensemble, avec une inhibition réversible, dose-dépendante et bidirectionnelle. In vivo, le transport lent rétrograde du TNF-α le long de l'axone dans les conditions inflammatoires expérimentales est aboli par un bloc périnerveux à la bupivacaïne [11].

Action des AL sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA)

L'activation des récepteurs NMDA est un facteur clé dans le développement de l'hyperalgésie péri-opératoire. In vitro, tous les AL peuvent inhiber l'activation des récepteurs NMDA, par des mécanismes vraisemblablement indirects et variés. Il a été montré que la lidocaïne diminue les dépolarisations post-synaptiques déclenchées par l'activation des récepteurs NMDA, réduit les phénomènes d'hypersensibilité (*wind-up*) des potentiels d'action au niveau spinal, autant d'étapes impliquées dans la genèse de l'hyperalgésie et de l'allodynie.

Action sur la conduction nerveuse

Conduction décrémentielle

Lors de l'administration périnerveuse d'AL, il se produit une extinction progressive du signal nerveux que l'on appelle la conduction décrémentielle et dont les particularités dépendent de la fibre et de sa myélinisation, de la localisation du bloc, de la concentration et de la nature de l'agent utilisé. De plus, l'intensité du bloc produit par les AL est étroitement corrélée à la fréquence de stimulation du nerf. Après une première stimulation, l'intensité du potentiel d'action décroît progressivement d'un nœud à l'autre (de moins en moins de canaux atteignent le seuil de dépolarisation en raison de la diminution régulière du champ électrique provoqué par les AL). Cependant, après leur sortie de la zone baignée par l'anesthésique, les fibres récupèrent toutes leurs propriétés conductrices en raison du rôle de « répétiteur de signal » joué par les nœuds de Ranvier. Malgré tout, comme le signal nerveux est un phénomène répétitif, et que l'intensité du bloc causé par les AL augmente avec la fréquence de stimulation, le signal va disparaître dans une majorité de fibres au bout de quelques stimulations.

Bloc différentiel

L'effet des AL dépend du degré de myélinisation des fibres : il est plus marqué pour les fibres peu ou non myélinisées. Cela s'explique essentiellement par le fait que la distance entre les nœuds de Ranvier est généralement corrélée à la taille de la fibre. On compte ainsi vingt à trente nœuds par centimètre sur les fibres Aδ et au maximum six nœuds par centimètre sur les fibres Aα. L'influx nerveux pouvant « sauter » deux voire trois nœuds de Ranvier consécutifs, les AL doivent bloquer la dépolarisation de deux ou trois nœuds de Ranvier adjacents pour interrompre la conduction nerveuse des axones myélinisés. Ainsi, pour une même distance baignée par l'anesthésique local, une fibre Aδ aura 5 à 8 fois plus de nœuds bloqués qu'une fibre Aα. Le bloc différentiel s'observe surtout lorsque l'on réalise une anesthésie spinale ou épidurale. Ce bloc différentiel est caractérisé par la dissociation entre bloc moteur, bloc sensitif et bloc végétatif qui sont dus au blocage respectif des fibres Aα, Aβ, Aδ, et des fibres C. Lors d'une administration prolongée en période postopératoire, on observe (et d'ailleurs on recherche) une dissociation entre bloc sensitif et bloc moteur. L'idéal est d'avoir un bloc des afférences douloureuses sans bloc moteur. L'utilisation de solutions peu concentrées, en créant un gradient longitudinal de concentration plus favorable, permet au bloc différentiel d'exprimer tout son effet. Cet effet se voit également au niveau des nerfs périphériques.

Chez l'enfant, on utilise des solutions d'AL moins concentrées que chez l'adulte. La myélinisation progressive des fibres nerveuses avec l'âge semble expliquer en partie pourquoi des solutions peu concentrées d'anesthésiques font facilement apparaître un bloc moteur prolongé chez le nourrisson et le jeune enfant. La myélinisation n'est pas terminée avant l'âge de 12 ans chez l'homme.

Tachyphylaxie

La tachyphylaxie, c'est-à-dire la diminution progressive de l'efficacité d'une dose identique de médicament au cours du temps, a été notée aussi bien avec les amides qu'avec les esters lors de blocs centraux ou périphériques.

Action sur le système nerveux central

Comme tous les inhibiteurs du canal sodique, les AL sont des antiépileptiques à basse concentration. Pour la lidocaïne par exemple, des concentrations sériques inférieures à 5 μg/mL sont anticonvulsivantes, tandis que des concentrations de 7 à 10 μg/mL sont proconvulsivantes. Des concentrations encore supérieures (15-20 μg/mL) induisent une dépression globale avec coma et collapsus cardiovasculaire.

Action sur le système cardiovasculaire

Les AL bloquent puissamment les canaux sodiques. La lidocaïne est le chef de file des anti-arythmiques de classe IB dans la classification de Vaughan-Williams. Au niveau du cœur, la conduction est beaucoup plus complexe qu'au niveau des fibres nerveuses. La conduction auriculaire et la conduction ventriculaire reposent sur des canaux sodiques, la conduction nodale quant à elle repose quasi exclusivement sur les canaux calciques. Elle n'est donc pratiquement pas touchée lors des accidents sauf peut-être aux doses extrêmes. Ainsi, la pratique de l'anesthésie locorégionale n'est aucunement contre-indiquée en cas de bloc auriculoventriculaire. La gravité des accidents provoqués par la bupivacaïne est liée au ralentissement considérable de la conduction intraventriculaire avec création de zones de réentrée par dispersion majeure des vitesses de conduction intraventriculaire. Le facteur clé de la toxicité est représenté par le bloc phasique (renforcement du bloc lié à l'augmentation de la fréquence de stimulation) opposé au bloc tonique de base : les agents les plus toxiques sont ceux qui ont un effet qui augmente quand la fréquence cardiaque augmente. C'est le même phénomène que la *use dependence* ou *rate dependence* que l'on observe en électrophysiologie au niveau cellulaire. Cet effet est moindre avec certains isomères (lévobupivacaïne et ropivacaïne), ce qui rend leur usage préférable. L'effet sur les canaux

potassiques, bien qu'intervenant à des concentrations plus importantes, peut se surajouter et conduire rapidement à une fibrillation ventriculaire particulièrement difficile à traiter.

Les AL diminuent la conduction intraventriculaire et prolongent la période réfractaire. Cependant, et c'est là tout le problème, la conduction ventriculaire est d'autant plus ralentie que la période réfractaire est allongée. Ce bloc intraventriculaire est majoré par la tachycardie. C'est pour cette même raison que l'utilisation de l'adrénaline pour la réanimation des arrêts cardiaques à la bupivacaïne a pu être remise en question. En fait, en l'état actuel, l'adrénaline est le seul médicament maniable dans ces circonstances, et c'est le seul qui a fait la preuve de son efficacité. Les AL dépriment la contractilité cardiaque à des concentrations 1,5 à 2 fois plus élevées que celles qui déprimment la conduction. Cependant, sur le plan clinique, ce n'est pas la baisse de contractilité qui va jouer sur le pronostic du patient, mais bien les troubles de conduction, générateurs d'arythmies graves.

Toxicité

Toxicité sur la fibre nerveuse

Atteintes définitives

À la suite de plusieurs observations de syndromes de la queue de cheval après des rachianesthésies à la lidocaïne, on a évoqué une toxicité locale des AL. Cet agent peut, par neurotoxicité directe, provoquer des accidents sévères et surtout définitifs [12]. Ces complications, à type de myélite, d'arachnoïdite ou de syndrome de la queue de cheval, sont rares (environ 2 pour 10 000), mais leurs conséquences sont dramatiques. On a rapporté un effet toxique direct des molécules d'AL principalement avec la lidocaïne et la tétracaïne. La bupivacaïne, quant à elle, ne semble pas ici incriminée car d'une part elle ne provoque pas de lésions histologiques de neurotoxicité, même à fortes concentrations, d'autre part et surtout, aucune neurotoxicité n'a été rapportée lors de son emploi. De même, la prilocaïne n'a jamais été incriminée dans ces accidents. Quelques rares cas ont été décrits avec la mépivacaïne.

Troubles neurologiques transitoires

Des symptômes neurologiques transitoires ont été rapportés chez 15 à 25 % des patients après rachianesthésie à la lidocaïne à 5 %. Ces troubles, que l'on peut dépister par un interrogatoire soigneux dans les jours qui suivent le geste, ont également été décrits avec la bupivacaïne à 0,5 %, mais de façon beaucoup plus épisodique (environ 1 %). Ces irritations radiculaires transitoires se manifestent par des douleurs débutant dans les lombes, 1 à 10 heures après la levée du bloc, irradiant le long d'un trajet nerveux et persistant souvent 1 à 4 jours après la rachianesthésie. Aucun signe objectif de déficit ne peut être détecté à l'examen clinique. Ces douleurs sont majorées par la mobilisation et souvent calmées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Une incontinence urinaire modérée et passagère est également possible. Ces troubles ont également pu être décrits après anesthésie péridurale.

Toxicité sur le système nerveux central [13]

La concentration d'anesthésique local susceptible de provoquer des accidents systémiques est généralement inversement proportionnelle à la puissance de l'agent utilisé. La plupart des anesthésiques sont d'abord toxiques au niveau du système nerveux central puis, à plus forte concentration, ils deviennent cardiotoxiques. Tel n'est cependant pas le cas de la bupivacaïne et de l'étidocaïne qui peuvent s'avérer cardiotoxiques avant toute manifestation neurologique, en particulier chez l'enfant. La fréquence des accidents convulsifs est d'environ un sur 600 à 1000 blocs. À cet égard, les blocs qui se situent au niveau cervical comme les blocs interscaléniques sont les plus risqués.

La toxicité neurologique des AL se traduit par des signes annonciateurs subjectifs (fourmillements des extrémités, céphalées, goût métallique dans la bouche, malaise général avec angoisse, attitude ébrieuse, vertiges, logorrhée, hallucinations visuelles ou auditives, bourdonnements d'oreille, empâtement de la parole, nystagmus, fasciculations au niveau des lèvres ou de la langue). Ces signes sont masqués au cours de l'anesthésie générale ou chez le nourrisson. Les signes objectifs (vomissements, contractions musculaires, tremblements) précèdent de peu les convulsions qui peuvent être inaugurales sous anesthésie générale, les convulsions étant alors révélatrices de la toxicité neurologique. L'hypercapnie est un facteur favorisant des convulsions, par un effet direct sur le système nerveux central et par augmentation de la fraction libre du produit. Tous les agents sont capables d'induire des accidents convulsifs. Le rapport des toxicités neurologiques de la bupivacaïne, de la ropivacaïne et la lidocaïne est d'environ 4:3:1 correspondant au rapport de puissance approximatif de ces agents. Les accidents neurologiques à type de convulsions sont en général bénins lorsqu'ils surviennent au bloc opératoire. Il n'en est pas de même lorsque le patient n'est pas dans une structure adaptée. C'est pourquoi il est capital de se mettre à l'abri de ce genre d'accident dans la période postopératoire. L'administration continue des agents, outre qu'elle met à l'abri du phénomène de « pics et vallées », prévient l'injection par mégarde dans une voie veineuse.

Toxicité cardiaque

Les AL de longue durée d'action induisent des effets toxiques majeurs lorsque leur concentration plasmatique atteint ou dépasse 3-5 mg/L pour la bupivacaïne racémique, 5-6 mg/L pour la lévobupivacaïne et 5-8 mg/L pour la ropivacaïne. Une injection intravasculaire entraîne une bradycardie, un élargissement du QRS, puis soit une asystolie, soit des torsades de pointes, soit une tachycardie ventriculaire et finalement une fibrillation ventriculaire. Contrairement à une idée répandue, la grossesse ne prédispose pas particulièrement à la toxicité. Les accidents cardiaques peuvent survenir avant tout prodrome neurologique. Une réanimation prolongée peut s'avérer nécessaire, associant intubation, ventilation et massage cardiaque. De petites doses d'adrénaline (0,2 à 1 mg en bolus) doivent être injectées jusqu'à efficacité, ou le plus souvent jusqu'à passage de l'asystolie à la fibrillation ventriculaire. Un ou plusieurs chocs électriques externes sont alors nécessaires. Une certaine alcalinisation est également à conseiller, car l'acidose majore la toxicité. Les énantiomères S, comme la ropivacaïne et la lévobupivacaïne, s'ils ne mettent pas à l'abri des accidents cardiaques, semblent permettre une réanimation beaucoup plus efficace. Toutes les recommandations ont été bouleversées par les publications initialement expérimentales [14] puis cliniques [15] montrant l'intérêt de la perfusion d'une émulsion lipidique dès l'apparition des signes cardiaques ou nerveux de toxicité. Ceci

permet une récupération simple et rapide mais ne dispense pas des recommandations de réanimation. Bien que la durée de l'administration des lipides et leur efficacité dans des situations très particulières comme l'asphyxie soient actuellement discutées, il est, aujourd'hui, formellement recommandé de disposer de flacons d'émulsion intralipidique dans la structure dans laquelle on pratique une anesthésie locorégionale. Une étude récente a montré la supériorité de l'Intralipide® sur le Médialipide®.

Autres actions toxiques

Méthémoglobinémies

Une méthémoglobinémie peut se développer dans les heures qui suivent l'administration de prilocaïne, mais aussi plus rarement de lidocaïne. Les enfants de moins de un an sont particulièrement sensibles. Chez les patients prédisposés, un métabolite, l'orthotoluidine, peut s'accumuler. Cet agent oxydant puissant inhibe la méthémoglobine réductase (dont le taux est plus bas chez le nourrisson que chez l'adulte). La méthémoglobiné-mie se manifeste par une cyanose quand la concentration de méthémoglobine dépasse 20 à 30 % de l'hémoglobine totale, puis apparaissent dyspnée, tachycardie, céphalées, vertiges et une hypoxie. Cette complication est rarement mortelle (il faut une méthémoglobinémie supérieure à 70 %). Son traitement repose sur des injections intraveineuses de bleu de méthylène pour transformer la méthémoglobine en hémoglobine. La crème Emla® contient de la prilocaïne mais son emploi est dénué de risques quand elle est utilisée en quantité normale, même chez le nouveau-né (0,15-0,2 g/kg chez l'enfant, 30 g chez l'adulte). Il faut néanmoins connaître les facteurs prédisposants : hémo-globinopathie, déficit en G6PD, exposition à l'aniline et autres oxydants, prématurité, traitement par les sulfamides (triméthoprime-sulfaméthoxazole).

Toxicité musculaire des AL

Les AL altèrent le métabolisme énergétique. Ils découplent la phosphorylation oxydative des mitochondries in vitro [16]. In vivo, les AL modifient le métabolisme énergétique mitochondrial en diminuant significativement l'activité enzymatique de la chaîne respiratoire, ce qui entraîne des lésions musculaires. Ces phénomènes pourraient expliquer la myotoxicité des AL, qui semble être une toxicité de classe [17]. En effet, la bupivacaïne est myotoxique lorsqu'elle est injectée localement [16, 18]. Cette toxicité s'observe particulièrement au niveau oculaire, mais éga-lement au niveau des autres muscles de l'organisme. La physiopathologie en est mal connue et le diagnostic clinique difficile. Il repose sur la biopsie musculaire.

Porphyries

Comme rappelé dans la revue publiée en 2000 [19], l'anesthésie locorégionale n'est absolument pas contre-indiquée en cas de porphyrie. En théorie, l'utilisation de la lidocaïne doit être prudente. Elle a été accusée d'être potentiellement pourvoyeuse de crise porphyrique lors d'études animales. Cependant, il n'existe pas, à ce jour, de cas rapporté de crise porphyrique grave déclenchée par un AL, y compris chez la femme enceinte.

Chondrotoxicité

L'administration intra-articulaire continue d'AL a un effet analgésique démontré après chirurgie arthroscopique [20]. La diffusion de cette pratique est cependant associée à la publication de cas cliniques décrivant une chondrolyse et une destruction des cartilages chez des patients jeunes sans antécédents ayant bénéficié d'une arthroscopie d'épaule. Les conséquences peuvent être dramatiques sur le plan fonctionnel. Des études expérimentales ont rapporté un effet toxique direct des AL sur les chondrocytes animaux ou humains [21-23]. La bupivacaïne semble la plus toxique pour le cartilage mais la lidocaïne et, dans une moindre mesure, la ropivacaïne ont aussi été incriminées. Les revues récentes sur le sujet, les éditoriaux et les recommandations des sociétés savantes [24] vont, aujourd'hui, toutes dans le même sens : il n'est pas recommandé de réaliser des infiltrations continues d'AL en intra-articulaire. La question est posée pour l'administration intra-articulaire unique sachant qu'une étude expérimentale récente a mis en évidence une toxicité d'une injection unique de bupivacaïne.

Allergie

L'allergie aux AL du type amide est rare. La plupart des réactions rapportées au cours de soins dentaires correspondent en fait à un passage intravasculaire d'adrénaline. En pratique, l'allergie concerne surtout les esters ayant un noyau para-aminobenzoïque, c'est-à-dire les agents tels la procaïne, la choroprocaïne et la tétracaïne. Dans ce cas, il existe de plus une allergie croisée avec certains conservateurs, présents dans les solutions adrénalinées (il convient de souligner que seuls les agents adrénalinés contiennent encore des sulfites). Quelques rares cas d'allergie à des amides comme la lidocaïne ou la bupivacaïne ont cependant été rapportés. Ces réactions ne conduisent en général pas à des tableaux dramatiques, et il ne semble exister dans la littérature que des cas d'hypersensibilité isolés sans gravité.

Considérations pratiques

Posologie

Après une injection initiale, la posologie obéit aux règles simples de la pharmacocinétique (Tableau 11-III). Deux injections successives ne doivent pas être effectuées avec un intervalle de temps les séparant inférieur à la moitié ou au tiers de la demi-vie de l'agent considéré, soit 30 minutes pour la lidocaïne et la mépivacaïne, et 45 minutes pour la bupivacaïne et la ropivacaïne. La dose utilisée pour la deuxième injection doit correspondre au plus au tiers de la dose initiale maximale autorisée après le temps précité, ou à la moitié de cette dose après 60 et 90 minutes respectivement. Ceci tient compte de l'effet réservoir (effet tampon) au site

d'injection. À partir de la 3-4e injection, il faut considérer que le réservoir est plein, et donc les règles habituelles de la pharmacocinétique s'appliquent : injection de la moitié de la dose après une demi-vie (90 minutes pour la lidocaïne et 120 à 150 minutes pour la bupivacaïne et la ropivacaïne), ou injection du tiers de la dose après la moitié d'une demi-vie (45 minutes pour la lidocaïne et 60 à 80 minutes pour la bupivacaïne et la ropivacaïne). La règle de l'additivité de la toxicité des mélanges doit s'appliquer avec rigueur.

Après plusieurs injections, la perfusion périneurale continue est de loin préférable sur le plan de la sécurité. En effet, cette technique évite d'une part le phénomène de pics et vallées, et d'autre part, l'injection brutale intraveineuse en cas d'erreur de ligne de perfusion. Après l'âge de 4 mois, l'adjonction d'opiacés s'impose au cours des analgésies péridurales car une perfusion d'AL seuls conduit inévitablement à une tachyphylaxie rapide.

Tableau 11-III Doses maximales utilisables pour la première injection.

Agent	*Bloc au membre supérieur*	*Bloc au membre inférieur*
Lidocaïne adrénalinée	500 mg	700 mg
Mépivacaïne*	400 mg	400 mg
Bupivacaïne adrénalinée	150 mg	180 mg
Ropivacaïne	225 mg	300 mg

* Il n'existe pas de solution adrénalinée en France. Les solutions non adrénalinées ne sont pas recommandées car elles entraînent des concentrations au pic supérieures à celles qui sont observées avec les solutions adrénalinées [l'usage de l'adrénaline est contre-indiqué seulement lorsqu'une circulation terminale peut être compromise : bloc pénien, espaces interdigitaux, rachianesthésie, anesthésies oculaires (ces deux dernières contre-indications sont d'ailleurs tout à fait relatives)].

Surveillance

La surveillance est uniquement clinique. Elle doit s'attacher à retrouver les signes annonciateurs de la toxicité, et ceci deux fois par jour. Les dosages ne sont pas une aide à la prescription (la concentration libre ne se dose pas en routine, il n'existe pas de dosage rapide que l'on peut rendre *on line*). Les dosages ne peuvent servir qu'a posteriori pour possiblement affirmer ou infirmer un passage intraveineux.

Perspectives

Encapsulation, amides quaternaires, tétrodotoxine, antidépresseurs tricycliques, autant de pistes pour l'avenir. Pour prolonger les effets des AL, une méthode séduisante consiste à les encapsuler dans des liposomes. Plusieurs équipes en sont aux phases animales ultimes avant les premiers essais chez l'humain. Il convient cependant d'être réservé, car l'on sait bien, avec l'expérience acquise en cancérologie, que les microsphères elles-mêmes sont mal dégradées et que le véhicule des AL risque de persister très longtemps après l'injection. L'usage d'amines quaternaires semble séduisant. Le problème majeur consiste à leur faire passer la barrière cellulaire, ou pour le moins à trouver un véhicule qui, à l'instar des marqueurs intracellulaires utilisés en recherche biologique, permette à ces agents d'entrer dans la cellule. La tétrodotoxine (TTX) est une toxine marine extrêmement puissante qui bloque le canal sodique par l'extérieur. Son addition aux AL devrait permettre de moduler l'action de ceux-ci en prolongeant leur effet. Néanmoins, la puissance excessive de la TTX rend sa manipulation délicate et les travaux en sont encore à un stade de recherche initiale. Les antidépresseurs tricycliques, qui sont aussi des bloqueurs sodiques, ont également été étudiés. Ils permettent de prolonger la durée du bloc nerveux, mais une neurotoxicité importante a été mise en évidence chez l'animal.

Enfin, une équipe a mis en évidence la possibilité de réaliser un bloc sensitif pur. L'association de capsaïcine (qui active TRPV1, récepteur présent sur les neurones nociceptif activé par la chaleur et la capsaïcine) et d'un dérivé de la lidocaïne (QX 314), amine quaternaire qui bloque les canaux sodiques lorsqu'il est appliqué en intracellulaire, permet d'obtenir un bloc prolongé sensitif pur [25].

BIBLIOGRAPHIE

1. Mulroy MF. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. Reg Anesth Pain Med. 2002;27:556-61.
2. Mazoit JX, Boico O, Samii K. Myocardial uptake of bupivacaine: II. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. Anesth Analg. 1993;77:477-82.
3. Mazoit JX, Decaux A, Bouaziz H, Edouard A. Comparative ventricular electrophysiologic effect of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on the isolated rabbit heart. Anesthesiology. 2000;93:784-92.
4. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? Anesthesiology. 2000;93:858-75.
5. Vigneault L, Turgeon AF, Cote D, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. Can J Anaesth. 2010;58:22-37.
6. Beloeil H, Ababneh Z, Chung R, Zurakowski D, Mulkern RV, Berde CB. Effects of bupivacaine and tetrodotoxin on carrageenan-induced hind paw inflammation in rats (Part 1): hyperalgesia, edema, and systemic cytokines. Anesthesiology. 2006;105:128-38.
7. Mammoto T, Higashiyama S, Mukai M, Mammoto A, Ayaki M, Mashimo T, et al. Infiltration anesthetic lidocaine inhibits cancer cell invasion by modulating ectodomain shedding of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF). J Cell Physiol. 2002;192:351-8.
8. Martinsson T. Ropivacaine inhibits serum-induced proliferation of colon adenocarcinoma cells in vitro. J Pharmacol Exp Ther. 1999;288:660-4.
9. Takagi S, Kitagawa S, Oshimi K, Takaku F, Miura Y. Effect of local anaesthetics on human natural killer cell activity. Clin Exp Immunol. 1983;53:477-81.
10. Yokoyama M, Itano Y, Mizobuchi S, Nakatsuka H, Kaku R, Takashima T, et al. The effects of epidural block on the distribution of lymphocyte subsets and natural-killer cell activity in patients with and without pain. Anesth Analg. 2001;92:463-9.
11. Deruddre S, Combettes E, Estebe JP, Duranteau J, Benhamou D, Beloeil H, et al. Effects of a bupivacaine nerve block on the axonal transport of Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha) in a rat model of carrageenan-induced inflammation. Brain Behav Immun. 2010;24:652-9.
12. Rigler ML, Drasner K, Krejcie TC, Yelich SJ, Scholnick FT, DeFontes J, et al. Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. Anesth Analg. 1991;72:275-81.
13. Dillane D, Finucane BT. Local anesthetic systemic toxicity. Can J Anaesth. 2010;57:368-80.

14. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. Anesthesiology. 1998;88:1071-5.
15. Ludot H, Tharin JY, Belouadah M, Mazoit JX, Malinovsky JM. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. Anesth Analg. 2008;106:1572-4.
16. Nouette-Gaulain K, Sirvent P, Canal-Raffin M, Morau D, Malgat M, Molimard M, et al. Effects of intermittent femoral nerve injections of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on mitochondrial energy metabolism and intracellular calcium homeostasis in rat psoas muscle. Anesthesiology. 2007;106:1026-34.
17. Zink W, Bohl JR, Hacke N, Sinner B, Martin E, Graf BM. The long term myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blocks. Anesth Analg. 2005;101:548-54.
18. Zink W, Graf BM. Local anesthetic myotoxicity. Reg Anesth Pain Med. 2004;29:333-40.
19. James MF, Hift RJ. Porphyrias. Br J Anaesth. 2000;85:143-53.
20. Barber FA, Herbert MA. The effectiveness of an anesthetic continuous-infusion device on postoperative pain control. Arthroscopy. 2002;18:76-81.
21. Chu CR, Coyle CH, Chu CT, Szczodry M, Seshadri V, Karpie JC, et al. In vivo effects of single intra-articular injection of 0.5% bupivacaine on articular cartilage. J Bone Joint Surg Am. 2010;92:599-608.
22. Chu CR, Izzo NJ, Coyle CH, Papas NE, Logar A. The in vitro effects of bupivacaine on articular chondrocytes. J Bone Joint Surg Br. 2008;90:814-20.
23. Chu CR, Izzo NJ, Papas NE, Fu FH. In vitro exposure to 0.5 % bupivacaine is cytotoxic to bovine articular chondrocytes. Arthroscopy. 2006;22:693-9.
24. Fletcher D, Aubrun F. Long texts for the formalized recommendation of experts on management of postoperative pain. Ann Fr Anesth Réanim. 2009;28:1-2.
25. Binshtok AM, Bean BP, Woolf CJ. Inhibition of nociceptors by TRPV1-mediated entry of impermeant sodium channel blockers. Nature. 2007;449:607-10.

12 PHARMACOLOGIE DES INOTROPES, VASOPRESSEURS ET ANTI-HYPERTENSEURS

Sandrine WIRAMUS, Julien TEXTORIS,
Claude MARTIN et Marc LEONE

Les inotropes, vasopresseurs et anti-hypertenseurs constituent une part essentielle de l'arsenal thérapeutique de l'anesthésiste-réanimateur pour agir sur le système cardiovasculaire et moduler l'état hémodynamique des patients.

L'hémodynamique est l'étude des propriétés du flux sanguin. C'est l'ensemble des lois qui régit le transport de l'oxygène dans le sang depuis les poumons jusqu'aux différents organes, ainsi que le maintien de l'homéostasie de l'organisme. Le support de ce transport est le système cardiovasculaire, composé du cœur et des vaisseaux. Même si ce système est la cible principale des médicaments décrits dans ce chapitre, l'action des différentes molécules fait également intervenir le système nerveux central, le système nerveux autonome et le rein.

Les agents sympathomimétiques sont de puissants médicaments vasopresseurs ou inotropes positifs. Certaines catécholamines sont d'origine naturelle (adrénaline, noradrénaline, dopamine), d'autres d'origine synthétique (dobutamine, dopexamine, isoprénaline). D'autres agents n'ont pas la structure chimique des catécholamines mais agissent sur les mêmes récepteurs (phényléphrine, éphédrine...). Les agents sympathomimétiques sont la pierre angulaire, avec l'expansion volémique, du traitement des états de choc. Dans le choc hémorragique, l'adrénaline et la noradrénaline sont des adjuvants indispensables pour éviter le désamorçage de la pompe cardiaque. Dans le choc cardiogénique, dobutamine et noradrénaline sont choisies en fonction du niveau de pression artérielle. Dans le choc septique, la noradrénaline associée ou non à la dobutamine est l'agent de choix.

Les anti-hypertenseurs regroupent l'ensemble des molécules qui permettent de réguler l'hypertension artérielle. La pression artérielle étant la résultante de plusieurs variables, les mécanismes d'actions des anti-hypertenseurs sont variés. Ils peuvent avoir une action directe ou indirecte sur le cœur, les vaisseaux ou la volémie.

Physiologie

Système catécholaminergique

L'appellation « catécholamines endogènes » regroupe la noradrénaline, l'adrénaline et la dopamine. Longtemps considérée comme précurseur de la noradrénaline, la dopamine est un neuromédiateur à part entière. D'autres catécholamines sont d'origine synthétique : isoprénaline, dobutamine, dopexamine. Les catécholamines ont une structure chimique commune caractérisée par un noyau pyrocatéchol, sur lequel se fixe une chaîne latérale azotée variable. Enfin, d'autres substances ont une structure chimique dérivée de celle des catécholamines et possèdent des effets physiologiques similaires.

Biosynthèse de l'adrénaline, de la noradrénaline et de la dopamine

La noradrénaline est le neuromédiateur des systèmes adrénergiques centraux, des synapses périphériques du système nerveux sympathique où le second neurone est de type noradrénergique, et des synapses cholinergiques entre le proto- et le deutoneurone. Les cellules chromaffines de la médullosurrénale partagent la même origine embryologique que les neurones du système sympathique. À leur niveau, la voie métabolique de synthèse de la dopamine permet ensuite de synthétiser la noradrénaline et l'adrénaline. Les cellules chromaffines libèrent donc à la fois de la noradrénaline et de l'adrénaline dans la circulation sanguine [1].

Le précurseur des catécholamines endogènes est la tyrosine, acide aminé véhiculé par le sang et concentré au niveau du tissu nerveux ou de la médullosurrénale par un mécanisme de transport actif. Une succession de réactions chimiques aboutit à la synthèse de noradrénaline (Figure 12-1).

1) La tyrosine est hydroxylée en dihydroxyphénylalanine (DOPA) grâce à l'action d'un enzyme spécifique, la tyrosine hydroxylase, et d'un cofacteur, la tétrahydrobioptérine. L'hydroxylation de la tyrosine est une réaction lente, qui constitue l'étape limitante de cette voie de biosynthèse.

2) Dans une deuxième étape, la DOPA est décarboxylée en dopamine sous l'influence de la DOPA décarboxylase. Cette enzyme utilise le phosphate de pyridoxal ou vitamine B6 comme cofacteur. La vitesse de la réaction de décarboxylation est très grande, ce qui empêche toute accumulation de DOPA dans les cellules. Au niveau des neurones dopaminergiques, la biosynthèse s'arrête après cette étape. Dans les neurones noradrénergiques ou les cellules chromaffines, elle se poursuit par l'hydroxylation de la dopamine par la dopamine β-hydroxylase.

3) Cette troisième étape utilise l'oxygène circulant, l'acide ascorbique (vitamine C), et des ions cuivre. Elle aboutit à la formation de la noradrénaline.

4) Au niveau des cellules chromaffines de la médullosurrénale ou des neurones adrénergiques, la noradrénaline est transformée en adrénaline par une réaction de méthylation. L'enzyme spécifique responsable est la phényléthanolamine N-méthyl transférase. Le cofacteur de la réaction est la (S)-adénosyl-méthionine qui fournit le groupement méthyl.

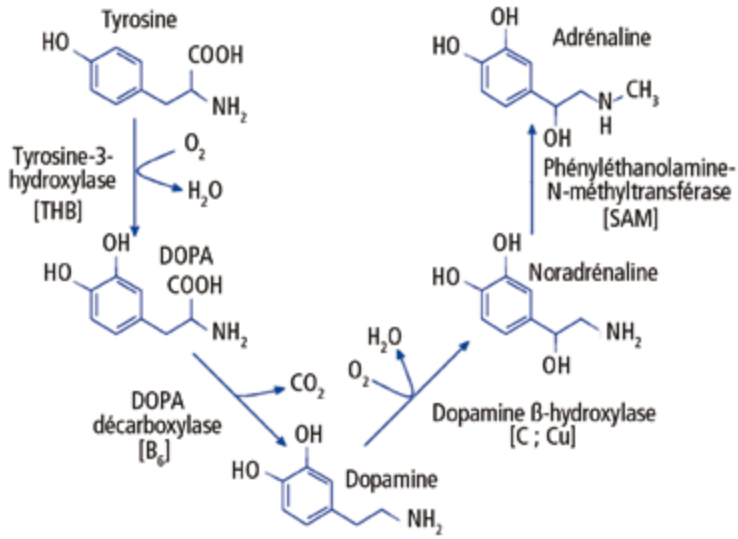


Figure 12-1 Voie biochimique de synthèse de la dopamine, noradrénaline et adrénaline.
Les cofacteurs des enzymes sont indiqués entre crochets : THB : tétrahydrobioptérine ; B_6 : vitamine B_6 ; C : vitamine C ; Cu : ions cuivre ; SAM : (S) adénosyl-méthionine.

Récepteurs adrénergiques

Les récepteurs adrénergiques comportent deux classes : α et β. Chaque classe de récepteur se subdivise en sous-groupes : α-1 et α-2 ; β-1, β-2 et β-3. Ces derniers ne seront pas envisagés dans ce chapitre étant donné leur absence d'implication thérapeutique [2-4] (Tableau 12-I).

Anciennement, les récepteurs α-1 et α-2 étaient différenciés selon leur localisation, présynaptique pour les α-2 et post-synaptique pour les α-1 [5-7]. L'existence de récepteurs α-1 présynaptiques et α-2 post-synaptiques rend cette classification désuète. La distinction des récepteurs se fait plutôt en fonction de la spécificité de certains agonistes ou antagonistes. Toute substance agoniste α exerce à la fois un effet α-1 et un effet α-2, d'importance variable selon la substance considérée. Un coefficient est attribué à chaque agoniste. Il est égal au rapport entre le pouvoir agoniste α-1 et le pouvoir agoniste α-2. Ainsi par exemple, la phényléphrine est affectée du nombre 31, signifiant un effet agoniste α-1, 31 fois plus puissant que son effet α-2. Le même coefficient est attribué aux antagonistes, correspondant au rapport des pouvoirs antagonistes α-1 et α-2. Les chefs de file des agonistes α-1 et α-2 sont respectivement la phényléphrine et la clonidine. Les chefs de file des antagonistes α-1 et α-2 sont respectivement la prazosine et la yohimbine.

MODE D'ACTION DES RÉCEPTEURS α

Les mécanismes d'activation des récepteurs α-1 et α-2 ainsi que leurs conséquences biochimiques au niveau cellulaire sont totalement différents. En effet, le récepteur α-1 met en jeu la voie de l'inositol triphosphate (IP3), alors que le fonctionnement du récepteur α-2 sera étudié au travers de celui du récepteur β, ce dernier activant l'AMP cyclique (AMPc).

Le récepteur α-1 est un complexe plurimoléculaire comportant le récepteur lui-même et une protéine G qui sert de liaison entre le récepteur et les effecteurs intracellulaires, représentés par les phospholipases membranaires C et A2. Ce récepteur α-1 n'est pas isolé, mais entouré de nombreux autres récepteurs, certains agissant en synergie avec lui (ex : récepteur au neuropeptide 1), d'autres en opposition (ex : récepteurs à la prostaglandine PGI2, récepteur delta des opiacés).

La stimulation du récepteur α-1 par la noradrénaline provoque l'ouverture des canaux calciques de manière directe (canaux calciques membranaires) et indirecte (via les phospholipases C et D). Il résulte de cette action l'afflux d'ions Ca^{2+} à l'intérieur de la cellule. Lorsqu'elle est activée par une protéine Gq, la phospholipase C hydrolyse un phospholipide membranaire, le phosphatidyl inositol 4-5 diphosphate (PIP2) en inositol triphosphate (IP3) et diacylglycérol (DAG). Après leurs actions respectives, le DAG et l'IP3 sont ensuite recyclés. L'IP3 stimule la libération de Ca^{2+} hors du réticulum sarcoplasmique. Cette libération est également stimulée par l'entrée de Ca^{2+} par les canaux calciques membranaires. Le DAG active directement la protéine kinase C (PKC) en augmentant l'affinité de celle-ci pour le Ca^{2+}. Ces mécanismes sont à l'origine de l'interaction actine-myosine aboutissant à la contraction musculaire cardiaque. En effet, à l'état de repos, une protéine régulatrice appelée tropomyosine située sur le filament d'actine masque le site d'interaction actine-myosine. Une deuxième protéine, la troponine, régule le mécanisme. Elle comprend trois sous-unités : la troponine T (site de fixation de la troponine à la tropomyosine), la troponine I (sous-unité inhibitrice) et la troponine C. Lorsque le calcium se fixe sur la troponine C, cela modifie la conformation de la sous-unité inhibitrice et libère la troponine T, permettant son interaction avec la tropomyosine. Celle-ci effectue une rotation et démasque le site d'interaction actine-myosine. La contraction musculaire a lieu [8]. Au niveau de la cellule musculaire lisse, la troponine C n'existe pas. La contraction est alors modulée par la calmoduline. Celle-ci, également stimulée par l'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire, active la kinase des chaînes légères de myosine (*myosin light chain* kinase), qui phosphoryle les chaînes légères de myosine. Cette phosphorylation entraîne un changement de conformation qui permet la contraction. La PKC, activée par le DAG, produit une

Tableau 12-I Effets de l'activation des récepteurs adrénergiques et muscariniques au niveau cardiovasculaire.

Organe cible	*Récepteur adrénergique*	*Effet*	*Récepteur muscarinique*	*Effet*
		Cœur		
Fréquence cardiaque	β-1	Augmentée	M_2	Diminuée
Contractilité	β-1 β-3	Augmentée Diminuée	M_2	Diminuée
Conduction	β-1	Augmentée	M_2	Diminuée
Coronaires	α-1	Vasoconstriction des gros troncs	–	
		Vaisseaux		
Artères	α-1 α-2 β-2	Vasoconstriction Vasodilatation Vasodilatation	M_3 et M_1	Vasodilatation
Veines	α-2 β-2	Vasoconstriction Vasodilatation		

phosphorylation identique des chaînes légères de myosine. La stimulation des récepteurs à la vasopressine (V1) agit par une voie de transduction du signal identique.

Au total, dans le muscle lisse, la contraction est modulée par la calmoduline, la *myosin light chain* kinase et la PKC. Au niveau cardiaque, la contraction est essentiellement modulée par la troponine C et la tropomyosine, la calmoduline agissant surtout sur la régulation d'autres réactions métaboliques.

MODE D'ACTION DES RÉCEPTEURS β

Le récepteur β est également un complexe membranaire formé de plusieurs protéines [9]. Son fonctionnement met en jeu un canal ionophore calcique voltage dépendant, et une protéine G de couplage à l'adénylate cyclase. La transduction du signal implique la protéine kinase A (PKA), une phosphodiestérase et une phosphoprotéine phosphatase. Le canal calcique comporte une sous-unité régulée par phosphorylation : la calciductine.

La fixation d'un agoniste sur le récepteur β active l'adénylcyclase par l'intermédiaire d'une protéine Gs et d'une molécule de GTP. L'adénylcyclase convertit alors une molécule d'ATP en AMPc. L'AMPc, en se fixant à la PKA, libère la sous-unité catalytique [10], qui phosphoryle la calciductine au niveau du ionophore. Le canal transmembranaire change ainsi de conformation spatiale, ce qui augmente le flux entrant de Ca^{2+} vers le cytoplasme. L'augmentation de Ca^{2+} intracellulaire aboutit alors à différents effets : potentialisation de la libération de Ca^{2+} à partir du réticulum sarcoplasmique, activation de la calmoduline et de la PKC, et sa fixation sur la troponine C. Outre l'activation de la PKC, l'AMPc a d'autres actions importantes au niveau du muscle cardiaque. D'une part, il entraîne la phosphorylation d'une protéine membranaire du réticulum sarcoplasmique (phospholamban, ou PLN). L'activation de cette protéine augmente la recapture du Ca^{2+} intracellulaire par le réticulum sarcoplasmique. Cette recapture accrue, associée à l'augmentation du flux calcique par les canaux calciques membranaires, aboutit à la constitution de grandes réserves sarcoplasmiques de Ca^{2+} disponibles pour être libérées lors des cycles cardiaques suivants. La force contractile du myocarde, proportionnelle à la concentration de Ca^{2+} intracellulaire, est ainsi augmentée [10]. La phosphorylation de PLN participe également à la relaxation du myocarde du fait de l'accélération de la recapture calcique par le réticulum sarcoplasmique. Au niveau myocardique, l'élévation d'AMPc et l'activation secondaire de la PKC agissent surtout sur la phosphorylation du canal calcique, avec entrée de Ca^{2+}, et peu ou pas sur la phosphorylation de PLN. Il en résulte le maintien d'une concentration élevée de Ca^{2+} intracellulaire et un effet inotrope positif [12-13]. Au niveau des cellules vasculaires, un effet prédominant de phosphorylation de PLN existerait. Le Ca^{2+} serait donc pompé vers les sites de stockage du réticulum endoplasmique. La baisse de concentration de Ca^{2+} intracellulaire entraînerait donc l'effet vasodilatateur [14]. L'AMPc entraîne également la phosphorylation de la sous-unité I de la troponine, ce qui diminue ainsi l'affinité du complexe actine-myosine pour le Ca^{2+}. Cet effet aboutit à une augmentation de la relaxation musculaire et une vasodilatation. Les récepteurs de type β-1 sont préférentiellement situés au niveau cardiaque, alors que les récepteurs de type β-2 sont prédominants aux niveaux vasculaire et bronchique.

La stimulation des récepteurs α-2 inhibe la formation d'AMPc en bloquant l'action de l'adénylcyclase. Pour ce faire, ils agissent via une protéine Gi (inhibitrice). Ils pourraient également bloquer directement le fonctionnement des canaux calciques par un mécanisme indépendant de l'inhibition de l'AMPc. Leurs effets biologiques s'opposent donc à ceux de la stimulation des récepteurs β.

Mode d'action des récepteurs dopaminergiques

Les récepteurs dopaminergiques sont répartis en deux catégories fonctionnelles : les récepteurs post-synaptiques dont l'activation transmet l'influx nerveux, et des récepteurs présynaptiques. Ces derniers contribuent à la régulation de la synthèse et de la libération de la dopamine. La nomenclature actuelle définit quatre types principaux de récepteurs [12, 13, 15].

La stimulation des récepteurs D_1 active l'adénylcyclase et entraîne la synthèse d'AMPc. Ces récepteurs sont post-synaptiques. Leur stimulation par la dopamine à faible dose entraîne une vasodilatation dans ces territoires. Les récepteurs D_2 ont une activité indépendante du système adénylcyclase, mais font intervenir une protéine Gi. Au niveau du système nerveux périphérique, on retrouve des récepteurs D_2 sur la membrane présynaptique des

neurones noradrénergiques. Leur stimulation par la dopamine inhibe la libération de la noradrénaline. Les récepteurs D_3 sont localisés au niveau du système limbique. Les récepteurs D_3 et D_4, essentiellement situés au niveau du système nerveux central, semblent impliqués dans le contrôle de l'humeur et sont plutôt la cible de médicaments psychotropes.

Système rénine-angiotensine

La rénine clive initialement l'angiotensinogène en angiotensine I, qui par l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) est convertie en angiotensine II. L'angiotensine II est ensuite dégradée par diverses peptidases.

La rénine est synthétisée sous forme d'une préprohormone au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire rénal. Cette zone est à la jonction entre les artérioles afférentes et efférentes, un glomérule et une zone tubulaire spécialisée nommée macula densa. Elle est innervée par le système nerveux sympathique. La rénine est sécrétée dans la circulation sanguine lorsque les barorécepteurs de la macula densa détectent une chute de la pression de perfusion. Les cellules de la macula densa sont également sensibles à des modifications de la concentration tubulaire de chlore. Lorsque le chlore diminue dans l'urine, la sécrétion de rénine est accrue afin de prévenir une perte supplémentaire en NaCl. La stimulation par le système nerveux sympathique ou la noradrénaline circulante augmente également la sécrétion de rénine, de manière directe via la stimulation de récepteurs β-1, ou indirecte en diminuant le débit de perfusion de l'artériole afférente (par vasoconstriction).

L'angiotensine II inhibe la sécrétion de rénine par une action directe sur les cellules juxtaglomérulaires, et indirecte en augmentant la pression de perfusion. L'angiotensinogène est une glycoprotéine synthétisée par le foie et sécrétée dans la circulation sanguine à très faible concentration. Le taux circulant d'angiotensinogène est donc le facteur limitant de la réaction de conversion en angiotensine I par la rénine. La concentration d'angiotensinogène est augmentée par les glucocorticoïdes et les œstrogènes. L'angiotensine I est une prohormone peptidique sans activité biologique significative. Elle est transformée en angiotensine II par l'ACE dans le plasma. Cette enzyme est localisée à la surface de l'endothélium vasculaire. L'angiotensine II est rapidement dégradée par diverses peptidases (demi-vie inférieure à une minute).

L'angiotensine II agit sur la régulation de la tension artérielle via le contrôle de la balance hydrique et électrolytique, en se fixant sur des récepteurs répartis au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires, du cortex rénal et du cerveau. Deux types de récepteurs ont été décrits : AT_1 et AT_2. Le récepteur AT_1, responsable de la majeure partie de l'activité biologique, appartient à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G. La sous-unité effectrice est une protéine Gq qui active la phospholipase C, tout comme les récepteurs α-1 adrénergiques. L'augmentation de la concentration d'IP3 induit alors l'élévation des concentrations intracellulaires de calcium, et une vasoconstriction. Ce mécanisme d'action est extrêmement rapide (10 à 15 secondes). L'angiotensine II favorise également l'action de la noradrénaline en augmentant sa libération et inhibant sa recapture au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques. L'élévation de la pression artérielle due à l'angiotensine II est généralement dépourvue de bradycardie réflexe en raison d'une inhibition centrale du baroréflexe. Enfin, l'angiotensine II possède également un effet inotrope positif sur les cardiomyocytes, ainsi qu'un effet mitogénique, qui contribue au développement d'une hypertrophie du muscle cardiaque.

En parallèle de son action directe sur les vaisseaux, l'angiotensine II module la pression artérielle de manière indirecte, en stimulant la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale. L'aldostérone augmente alors la réabsorption de sodium et d'eau au niveau du tubule distal. L'augmentation de la réabsorption de sodium est également stimulée directement par l'angiotensine II au niveau du tubule proximal. Enfin, via une action centrale, l'angiotensine II augmente la sécrétion de vasopressine (hormone antidiurétique) et d'ACTH.

Enfin, l'enzyme de conversion de l'angiotensine dégrade également la bradykinine, qui est un vasodilatateur. L'augmentation des concentrations circulantes de bradykinine participe à l'effet vasodilatateur des IEC en augmentant la sécrétion de NO et de prostaglandines par l'endothélium vasculaire [16]. Cela expliquerait également les effets secondaires des IEC comme la toux ou l'angio-œdème.

Action sur les phosphodiestérases

Les phosphodiestérases (PDE) sont une vaste famille de gènes qui codent des enzymes qui dégradent les nucléosides cycliques monophosphates (AMPc, GMPc). Ces protéines se distinguent par leur domaine régulateur N-terminal, ainsi que par leur spécificité vis-à-vis des ligands qu'elles métabolisent. Il existe onze familles de PDE, dont l'expression varie selon les tissus. Les principales molécules utilisées en clinique ciblent la PDE3 (milrinone) mais également la PDE5 (sildénafil).

Les inhibiteurs des PDE3 bloquent la dégradation de l'AMPc et augmentent ainsi sa concentration intracellulaire. Les conséquences sont donc similaires à la stimulation des récepteurs β-adrénergiques. Au niveau cardiaque, on observe un effet inotrope, chronotrope et dromotrope positif. Au niveau des cellules musculaires lisses, l'effet est une relaxation musculaire, et donc une vasodilatation. L'effet global sur la tension artérielle dépend de la sélectivité des molécules sur le cœur ou les vaisseaux.

Les inhibiteurs des PDE5 bloquent la dégradation du GMPc. Cette enzyme est exprimée au niveau du corps caverneux où le sildénafil exerce son effet le plus connu, mais également au niveau des cellules musculaires lisses. Le GMPc est produit dans ces cellules en réponse à la présence de NO. Le GMPc bloque alors l'entrée de calcium dans la cellule. D'autre part, l'augmentation de concentration de GMPc active une phosphatase spécifique des chaînes légères de myosine qui, non ou peu phosphorylées, interagissent moins avec l'actine. En bloquant la dégradation du GMPc, les inhibiteurs des PDE5 entraînent donc une vasodilatation. L'expression prépondérante des PDE5 au niveau des corps caverneux et des cellules musculaires lisses artérielles pulmonaires font que l'effet vasodilatateur s'exerce essentiellement au niveau de la circulation artérielle pulmonaire.

Mode d'action de la vasopressine

L'ocytocyne et la vasopressine sont deux hormones peptidiques synthétisées par la neurohypophyse. Bien qu'elles ne diffèrent que par un seul acide aminé, elles ont des effets physiologiques très différents. L'ocytocyne joue un rôle dans l'accouchement, la lactation et la libido. La vasopressine, en plus de son action

antidiurétique, est essentielle pour le maintien de l'homéostasie cardiovasculaire. La vasopressine et ses analogues [arginine vasopressine (AVP), lysine vasopressine (LVP) et la terlipressine] restaurent une tension artérielle en cas de choc et diminuent les posologies des autres vasopresseurs. Les analogues de la vasopressine exercent leurs effets via la stimulation des différents récepteurs à la vasopressine : V_1R (vasculaires), V_2R (rénaux) et V_3R (hypophysaires), ainsi que sur les récepteurs à l'ocytocyne et les récepteurs aux purines de type 2. Les principaux récepteurs sont les récepteurs de type 1 et 2. Les récepteurs V_1R sont localisés au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux. Leur activation induit une vasoconstriction par le biais d'une protéine Gq et la production d'IP3. Les mécanismes sont ensuite identiques à la stimulation des récepteurs adrénergiques α-1. Le deuxième effet cardiovasculaire positif des récepteurs à la vasopressine passe par les récepteurs V_2R. Ces derniers sont localisés au niveau rénal sur les tubules contournés distaux, ainsi qu'au niveau des tubules collecteurs. Leur stimulation conduit à la réabsorption d'eau, et ainsi à l'augmentation de la volémie. Enfin, la stimulation des récepteurs V_3R participe de manière indirecte à l'augmentation de la tension artérielle, via la stimulation de la sécrétion d'ACTH puis de cortisol et l'augmentation de la densité en récepteurs adrénergiques à la surface des cellules [17].

Pharmacologie

Agents inotropes et vasopresseurs

Catécholamines et molécules apparentées

Depuis la découverte de l'adrénaline (la principale hormone synthétisée par la médullosurrénale), les propriétés pharmacologiques et physiologiques de nombreuses catécholamines endogènes ou synthétiques ont été décrites. Toutes ces molécules ont en commun une action via les récepteurs adrénergiques et dopaminergiques (Tableau 12-II). Elles exercent leurs effets selon la répartition des différents sous-types de récepteurs dans l'organisme. Le Tableau 12-III résume les posologies couramment employées pour ces molécules.

NORADRÉNALINE

La noradrénaline est un des principaux neurotransmetteurs, notamment du système nerveux sympathique, et agit également sous forme d'une hormone circulante. Elle est métabolisée par la MAO et le COMT, puis rapidement éliminée par endocytose [13]. C'est un agoniste α-adrénergique puissant, mais elle a également une activité modérée sur les récepteurs β-1. Elle exerce ainsi un effet cardiaque inotrope positif modéré. L'élévation dose-dépendante de la pression artérielle est liée à ses effets α (vasoconstricteurs). L'élévation des résistances vasculaires se voit essentiellement au niveau de la circulation systémique et peu au niveau de la circulation pulmonaire [18, 19]. Elle augmente le retour veineux via une veinoconstriction. Elle augmente durablement la pression artérielle et redistribue le débit cardiaque vers le cœur et le cerveau [20, 21]. Il existe une augmentation du travail systolique du ventricule gauche, par augmentation des résistances vasculaires systémiques, et par une augmentation de sa précharge par amélioration du retour veineux. L'administration prolongée de noradrénaline peut avoir des effets toxiques sur les cardiomyocytes, en induisant des phénomènes d'apoptose. Toutefois, la désensibilisation des récepteurs α (par endocytose) protège en partie les myocytes de ce phénomène.

ADRÉNALINE

L'adrénaline agit de manière physiologique comme une hormone et un neurotransmetteur. L'adrénaline est éliminée par voie rénale et métabolisée rapidement par la monoamine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) ou recaptée dans les granules de stockage. Elle agit sur la plupart des tissus de l'organisme. Ses effets varient en fonction des récepteurs présents à la surface des cellules. C'est un agoniste non sélectif de tous les récepteurs adrénergiques (α-1, β-1, β-2 de manière prépondérante). Les effets sont différents en fonction des posologies, avec une prédominance de la stimulation β à faible dose. Ses effets sur le cœur sont principalement inotrope positif, chronotrope positif, et dromotrope positif. Cette catécholamine est tachycardisante et peut entraîner la survenue d'arythmies de type auriculaire (fibrillation) ou ventriculaire (extrasystoles, parfois en salves). Sur les vaisseaux, son action est principalement une vasoconstriction puissante, bien qu'à très faibles doses, en raison d'une action prépondérante sur les récepteurs β, elle entraîne une vasodilatation.

Tableau 12-II Action comparée des vasopresseurs et inotropes sur les récepteurs adrénergiques.

Molécule/récepteur	*α-1*	*α-2*	*β-1*	*β-2*	*DA_1*	*DA_2*
Dopamine (µg/kg/min)						
0-3	0/+	?	+	+	++	++
3-10	+	?	++	+	++	++
10-20	++	?	++	+	++	++
Noradrénaline	++++	++++	++	+	0	0
Adrénaline	++	+++	++++	+++	0	0
Dobutamine	+	+	+++	++	0	0
Isoprénaline	0	0	++++	+++	0	0
Dopexamine	0	0	+	+++	+	+
Éphédrine	++	?	+	0	0	0
Néosynéphrine	+++	+	0	0	0	0

Tableau 12-III Posologies recommandées des vasopresseurs et inotropes chez l'adulte.

Molécule	*Mode d'administration*	*Proposition de dilution*	*Posologie*
Noradrénaline	IVSE	16 mg/50 mL 40 mg/50 mL	IVSE : 0,1 à 5 µg/kg/min
Adrénaline	Bolus ou IVSE	25 mg/50 mL 50 mg/50 mL	Bolus de 0,1 à 1 mg IVD IVSE : 0,1 à 5 µg/kg/min
Dopamine	IVSE	200 mg/50 mL	IVSE : 0,3 à 20 µg/kg/min
Dobutamine	IVSE	250 mg/50 mL 500 mg/50 mL	IVSE : 3 à 25 µg/kg/min
Isoprénaline	IVSE	2 mg/50 mL	IVSE : 0,01 à 1 µg/kg/min
Dopexamine	IVSE	50 mg/50 mL	IVSE : 0,5 à 6 µg/kg/min
Éphédrine	Bolus	30 mg/10 mL	Bolus : 3 à 9 mg IVD
Phényléphrine	Bolus ou IVSE	5 mg/50 mL	Bolus : 50 à 100 µg IVD IVSE : 0,1 à 1 µg/kg/min
Terlipressine	Bolus ou IVSE	1 à 2 mg/50 mL	Bolus : 0,25 à 1 mg x 4/j IVD IVSE : 0,005 à 0,025 µg/kg/min
Milrinone	Dose de charge puis IVSE	10 mg/50 mL	Dose de charge de 50 µg/kg puis IVSE : 0,375 à 0,75 µg/kg/min

IVD : intraveineux direct ; IVSE : intraveineux à la seringue électrique.

L'adrénaline augmente la vasoconstriction artérielle et veineuse pulmonaire. À forte posologie, il existe un risque de vasoconstriction avec ischémie dans différents territoires : hypertension artérielle pulmonaire, oligurie par vasoconstriction rénale, vasoconstriction des artères utérines [12]. De la même manière que la noradrénaline, la perfusion prolongée d'adrénaline à forte posologie entraîne des lésions histologiques cardiaques par stimulation de l'apoptose des myocytes.

DOPAMINE

La dopamine, un neurotransmetteur du système nerveux central, est le précurseur direct de la noradrénaline (*voir* Figure 12-1) [13]. À doses thérapeutiques, la dopamine agit sur les récepteurs dopaminergiques et adrénergiques. Trois profils pharmacologiques ont été décrits en fonction des posologies employées [22, 23]. À faibles doses (0,5 à 3 µg/kg/min), elle stimule essentiellement les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques D_1, concentrés au niveau des coronaires, du rein, du mésentère et du cerveau, ainsi que les récepteurs dopaminergiques présynaptiques D_2 localisés au niveau des vaisseaux et du rein. La stimulation de ces récepteurs entraîne une vasodilatation. À posologies intermédiaires (3 à 10 µg/kg/min), la dopamine se lie faiblement aux récepteurs β-1, entraîne la libération de noradrénaline, et inhibe sa recapture. Cela augmente la contractilité, la fréquence cardiaque, et de façon modérée, les résistances vasculaires systémiques. À ces posologies, la stimulation β est prédominante. À forte posologie (de 10 à 20 µg/kg/min), la dopamine entraîne surtout une vasoconstriction via l'activation des récepteurs α-1 adrénergique [24, 25].

DOBUTAMINE

La dobutamine est une catécholamine synthétique qui présente une forte affinité pour les récepteurs β-1 et β-2 (avec un ratio 3/1) [13, 26]. Elle est rapidement éliminée de l'organisme par conjugaison hépatique et transformation par la COMT. Elle présente des effets cardiaques prédominants via son action inotrope puissante, et plus faiblement chronotrope. Tachycardie et arythmie sont possibles, notamment à fortes doses [26]. Ses effets sur les vaisseaux passent par une vasodilatation (effet β-2) à des posologies inférieures à 15 µg/kg/min, ainsi qu'une faible action α-1 antagoniste. Il existe une baisse fréquente de la pression télédiastolique du ventricule gauche, ce qui peut améliorer la perfusion myocardique [26, 27]. La dobutamine est commercialisée sous forme d'un mélange racémique. Ses propriétés sont essentiellement celles de la (+)-dobutamine. Mais il faut savoir qu'au-delà de 20 µg/kg/min, la (−)-dobutamine a un effet vasoconstricteur prépondérant, via l'activation des récepteurs α-1.

ISOPRÉNALINE (ISOPROTÉRÉNOL)

L'isoprénaline est un agoniste β-adrénergique de synthèse extrêmement puissant. Elle est rapidement éliminée de l'organisme par métabolisation hépatique (conjugaison) ou transformation par la MAO et la COMT. Elle présente une très faible affinité pour les récepteurs α. Son action sur les récepteurs β est non sélective. L'isoprénaline possède l'activité inotrope positive la plus puissante de toutes les catécholamines. Elle a également un effet vasodilatateur sur la circulation systémique et pulmonaire. On observe également un effet chronotrope positif qui contrebalance partiellement l'effet sur les résistances vasculaires systémiques. Elle améliore la conduction auriculoventriculaire et représente le traitement d'urgence de première intention des blocs auriculoventriculaires complets en attendant la mise en place d'un entraînement électrosystolique. Décrit initialement comme ayant un effet neutre sur le débit cardiaque (en raison d'une vasodilatation contrebalancée par l'effet chronotrope), une étude montre au contraire que l'isoprénaline, utilisée en association à de la noradrénaline, augmente le débit cardiaque et la saturation veineuse en oxygène en cas de choc septique [28].

DOPEXAMINE

La dopexamine est une catécholamine synthétique [29]. Elle agit sur les récepteurs D_1 (au niveau des muscles lisses des artères rénales, mésentériques, coronaires et cérébrales) avec un tiers de la puissance de la dopamine [13, 30]. Sur les récepteurs D_2, la dopexamine a une action six fois moins puissante que celle de la dopamine. L'effet est modeste sur les récepteurs β-1. Elle agit essentiellement sur les récepteurs β-2 (action 60 fois plus puissante que la dopamine) [30]. La dopexamine n'a pas d'effet sur les récepteurs α-1. La dopexamine augmente les perfusions hépatique, rénale et mésentérique. Avec la dopexamine, il existe donc un risque de baisse de la pression artérielle. L'effet inotrope positif est faible.

ÉPHÉDRINE

L'éphédrine est un sympathicomimétique. C'est une molécule extraite initialement de plantes (l'ephédra), et maintenant synthétisée par chimie (famille des amphétamines). Elle n'est pas métabolisée par la MAO et la COMT. Elle est éliminée par voie rénale. Elle agit de manière indirecte en augmentant la libération de noradrénaline et d'adrénaline par la médullosurrénale, ainsi qu'au niveau des terminaisons nerveuses du système sympathique. Ses propriétés sont un effet chronotrope positif modéré (effet β-1) et surtout vasoconstricteur (effet α-1). Parce qu'elle n'entraîne pas de vasoconstriction utérine, elle a longtemps été un traitement de choix en obstétrique. Il existe une tachyphylaxie rapide, liée à l'épuisement des réserves endogènes en catécholamines. L'éphédrine est dangereuse en cas de traitement par les inhibiteurs de la MAO du fait de la libération de noradrénaline. Certains travaux discutent une action directe sur les récepteurs α-1 chez l'animal [31].

PHÉNYLÉPHRINE

La phényléphrine est une catécholamine de synthèse qui présente une action quasi exclusive sur les récepteurs α-adrénergiques [13]. Elle entraîne une vasoconstriction isolée, sans effet cardiaque, à l'exception d'une bradycardie réflexe par l'activation du baroréflexe. L'effet inotrope positif serait dû à la stimulation des récepteurs α-1 myocardiques, et non à la stimulation des récepteurs β. L'élimination est rapide et ne dépend que de la MAO. La phényléphrine a un effet anti-arythmique sur les troubles rythmiques auriculaires par un effet stabilisant de membrane (semblable à l'effet de la quinidine). Elle s'administre de préférence par voie intraveineuse, mais les voies intramusculaire et sous-cutanée sont possibles. La phényléphrine augmente le travail cardiaque par augmentation de la post-charge. Une tachyphylaxie modérée est fréquente.

Vasopresseurs et inotropes non catécholaminergiques

VASOPRESSINE/TERLIPRESSINE

La vasopressine et ses analogues synthétiques sont utilisés en réanimation essentiellement pour la prise en charge des états de choc réfractaires mais elle est également en cours d'évaluation dans la prise en charge de l'arrêt cardiaque. L'intérêt de la vasopressine est en cours d'évaluation dans le cadre du traitement de l'hypotension réfractaire dans le choc septique, en sortie de circulation extracorporelle, ainsi que dans le cadre de la réanimation de l'arrêt cardiorespiratoire.

Initialement, la terlipressine a été utilisée à la place de la vasopressine. La différence entre les deux molécules réside dans leurs propriétés pharmacocinétiques [32]. La demi-vie de la terlipressine est de 6 heures, alors que celle de la vasopressine est de 20 minutes. En raison de sa demi-vie prolongée, la terlipressine a été administrée (dans le choc septique) sous forme de bolus répétés de 0,25 à 1 mg [33, 34]. Après injection intraveineuse, la terlipressine doit être métabolisée en lysine-vasopressine qui est la molécule qui possède l'activité biologique. Toutefois, une étude récente montre que la terlipressine n'est pas seulement un précurseur de la vasopressine, mais qu'elle possèderait des effets vasoconstricteurs propres [35]. De plus, son affinité pour les récepteurs V1 est supérieure à celle de la vasopressine.

MILRINONE ET SILDÉNAFIL

La milrinone (Corotrope®) est le principal inhibiteur des phosphodiestérases utilisé en anesthésie-réanimation. La milrinone est un inhibiteur des phosphodiestérases de type III. Elle a été évaluée chez les patients en insuffisance cardiaque modérée à sévère. Chez ces derniers, après administration d'une dose de charge de 50 µg/kg suivie d'une perfusion continue de 0,5 µg/kg/min, l'index cardiaque augmente généralement de 30 à 40 %, alors que la pression artérielle pulmonaire occluse et les résistances vasculaires systémiques diminuent de 20 à 25 % [36-38]. L'augmentation de l'index cardiaque est généralement associée à une chute de la pression artérielle moyenne de 5 à 20 %. Le schéma posologique retenu est une dose de charge de 50 µg/kg, suivie d'une perfusion continue de 0,375 à 0,75 µg/kg/min. Il n'a pas été observé de tachyphylaxie jusqu'à 72 heures de perfusion continue. Les effets hémodynamiques sont observables entre 5 et 15 minutes après l'administration de la dose de charge. La milrinone est liée à 70 % aux protéines et est éliminée principalement par voie urinaire, ce qui nécessite de réduire les posologies en cas de clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min [39, 40].

Le sildénafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la GMPc-phosphodiestérase (PDE) de type 5 qui s'administre par voie orale. Il exerce son effet pharmacologique en augmentant la concentration intracellulaire de GMPc, qui induit une relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires [41]. La 5-PDE est abondante dans la circulation pulmonaire. L'expression de son gène et son activité sont augmentées dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chronique. Cela suggère que le sildénafil pourrait avoir un effet préférentiel sur la vascularisation artérielle pulmonaire. Un certain nombre d'études non randomisées ont décrit des effets favorables en cas d'HTAP associée ou non à une fibrose pulmonaire [42]. À une dose comprise entre 25 et 75 mg, il semble améliorer à la fois l'hémodynamique cardiopulmonaire et la capacité à l'exercice. Ces études rapportent relativement peu d'effets secondaires mineurs (maux de tête, congestion nasale et troubles visuels). Une étude randomisée récente a étudié l'effet de l'administration de 25 à 100 mg de sildénafil chez 22 patients NYHA II et III atteints d'HTAP ; la capacité d'exercice sur tapis roulant et l'hémodynamique ont été améliorées après six semaines de traitement [43]. Actuellement, le traitement avec le sildénafil doit être envisagé chez des patients atteints d'HTAP dont les traitements standards ont échoué ou sont contre-indiqués (grade IA) [44, 45].

Agents anti-hypertenseurs

Les anti-hypertenseurs représentent une classe extrêmement vaste de médicaments. Dans chaque grande classe thérapeutique, seules les molécules présentant un intérêt courant pour

l'anesthésiste-réanimateur seront discutées. Ces molécules agissent pour la plupart par les mêmes voies métaboliques que celles présentées précédemment.

Bêtabloquants

Les bêtabloquants sont utilisés depuis plusieurs dizaines d'année pour le traitement de l'hypertension artérielle (HTA). Depuis l'introduction du propanolol en 1976, plus d'une douzaine de molécules ont été commercialisées [46]. Ils forment une classe thérapeutique vaste et hétérogène. Si certaines méta-analyses remettent en question le rôle pivot des bêtabloquants dans le traitement de l'HTA, c'est souvent en raison du mélange de données provenant de molécules plus âgées, dénuées d'effet vasodilatateur. En anesthésie-réanimation, ces médicaments ont également une indication lors des épisodes neurovégétatifs dans les phases d'éveil des patients.

Les bêtabloquants classiques comme le propanolol, le métoprolol et l'aténolol réduisent la tension artérielle principalement par la réduction du débit cardiaque. En effet, ces molécules ont des effets chronotrope et inotrope négatifs [47]. Toutefois, cette baisse du débit cardiaque entraîne une augmentation des résistances vasculaires périphériques. Si la tension artérielle mesurée au bras est identique dans des essais thérapeutiques comparant l'amlodipine et l'aténolol, la pression artérielle mesurée au niveau aortique était significativement plus élevée dans le groupe aténolol [48]. Ces différences expliqueraient le risque relatif d'accident vasculaire plus élevé associé aux bêtabloquants classiques. Les bêtabloquants vasodilatateurs diminuent au contraire la pression artérielle principalement par la réduction des résistances vasculaires systémiques [49]. Les principaux bêtabloquants de cette classe sont le labétalol, le nébivolol, et le carvédilol. L'effet vasodilatateur est soit la conséquence d'un blocage des récepteurs α-adrénergiques vasculaires (exemple : labétalol ou carvédilol) soit l'inhibition de la voie de la L-arginine/monoxyde d'azote (NO) (exemple : nébivolol). Ces bêtabloquants sont particulièrement intéressants en réanimation lors de la prise en charge des patients en insuffisance cardiaque. En effet, ils inhibent les effets négatifs de l'activation du système sympathique [45].

Le choix d'un bêtabloquant en anesthésie-réanimation est souvent limité par l'existence d'une forme intraveineuse. Les seules molécules commercialisées en France sont l'aténolol, l'esmolol, le propanolol, le sotalol et le labétolol. Le propanolol et le sotalol sont des bêtabloquants non cardiosélectifs.

Le labétalol se caractérise par deux propriétés pharmacologiques : l'absence d'activité bêtabloquante β-1 cardiosélective, et l'absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque). C'est un inhibiteur compétitif des catécholamines au niveau des récepteurs β-adrénergiques en particulier du cœur, des vaisseaux et des bronches. Le labétalol exerce, à forte posologie, un effet stabilisant de membrane à l'origine de son activité anesthésique locale. Le labétalol inhibe également les récepteurs α-adrénergiques en particulier des vaisseaux. L'activité α-bloquante du labétalol est de nature post-synaptique. Elle a pu être mesurée par des procédés pharmacologiques (inhibition des phénomènes provoqués par des agonistes, comparaison aux antagonistes de référence) et vérifiée en clinique par la baisse des résistances périphériques. Elle est dose-dépendante. Le labétalol est excrété pour 60 % par le rein et pour 40 % par le foie, essentiellement sous forme glycuroconjuguée (95 %). Après administration d'une dose unique, la demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 4 heures. La liaison du labétalol aux protéines plasmatiques est d'environ 50 %.

L'aténolol (Ténormine®) est un antagoniste cardiosélectif des récepteurs adrénergiques β-1, sans effet stabilisant de membrane, ni activité agoniste intrinsèque. À fortes posologies, l'aténolol bloque également les récepteurs β-2. Par voie orale, 50 % de la dose prescrite est absorbée et les taux sériques culminent deux à quatre heures après la prise. Son excrétion est principalement urinaire, avec peu ou pas de métabolisme hépatique. L'aténolol est faiblement lié aux protéines plasmatiques. La demi-vie d'élimination est d'environ 6 heures. Elle n'est pas influencée par l'administration chronique. Ses effets sont principalement une réduction de la fréquence cardiaque de repos et d'effort, une diminution de la tension artérielle et une réduction de la tachycardie associée au réflexe orthostatique. Par voie intraveineuse, l'effet maximum survient dans les 5 minutes qui suivent l'injection. Les concentrations sériques et la demi-vie d'élimination sont augmentées chez le sujet âgé, ce qui nécessite une adaptation des posologies.

L'esmolol (Brevibloc®) est un antagoniste sélectif des récepteurs adrénergiques β-1 (cardiosélectif), sans activité agoniste partielle. Il présente également une action anti-arythmique. L'esmolol est caractérisé par une demi-vie extrêmement courte (9 minutes). En effet, l'esmolol est rapidement métabolisé par des estérases plasmatiques (cholinestérases plasmatiques, et acétylcholinestérases membranaires des globules rouges). Après administration d'une dose de charge, l'administration de 50 à 300 μg/kg/min permet de maintenir des concentrations plasmatiques stables avec une demi-vie d'élimination dose-indépendante. Après l'arrêt de la perfusion, les effets de l'esmolol s'épuisent en 10 à 20 minutes. À des posologies de 100 à 300 μg/kg/min, l'esmolol n'entraîne pas d'augmentation significative des résistances au niveau des voies aériennes. En réanimation, il a été suggéré de ne pas faire une dose de charge afin d'éviter la survenue d'une hypotension brutale.

Action sur les récepteurs α-adrénergiques

CLONIDINE : AGONISTE α-2

La clonidine agit par la stimulation des récepteurs α-2-adrénergiques au niveau du tronc cérébral. C'est la seule molécule de cette classe disponible par voie intraveineuse. Elle se lie préférentiellement aux récepteurs présynaptiques des centres vasomoteurs du tronc cérébral. La liaison aux récepteurs diminue la concentration présynaptique en calcium, ce qui diminue la libération de noradrénaline. L'effet global est une diminution du tonus sympathique, entraînant une diminution de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque et des résistances vasculaires périphériques. Bien que considérée comme le prototype des anti-hypertenseurs d'action centrale, la clonidine agit également par inhibition des synapses noradrénergiques périphériques. Son action anti-hypertensive serait également la conséquence de sa liaison aux récepteurs I_1 à l'imidazoline, mais les résultats à ce sujet sont contradictoires [50].

Le choix de la clonidine en anesthésie-réanimation repose également sur ses propriétés sédative et analgésique. La sédation et l'inhibition de la sécrétion salivaire sont des effets secondaires majeurs des anti-hypertenseurs centraux. La sédation est d'ailleurs l'effet qui a conduit à la découverte de la clonidine en 1966 [51]. L'effet sédatif passe par une action sur les récepteurs α-2 adrénergiques au niveau du *locus coeruleus*. L'effet analgésique est

la conséquence de la stimulation des récepteurs α-2 adrénergiques au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière [52], ainsi qu'au niveau central. Cet effet a été particulièrement développé en complément des techniques d'analgésie locorégionale.

La demi-vie d'élimination de la clonidine varie entre 9 et 12 heures. Lors d'une utilisation par voie intraveineuse, il est recommandé d'administrer la clonidine lentement, sur 7 à 10 minutes. En effet, une injection intraveineuse rapide entraîne des concentrations élevées et une stimulation des récepteurs α-1-adrénergiques, entraînant une vasoconstriction et une hypertension temporaire.

URAPIDIL : ANTAGONISTE α-1-ADRÉNERGIQUE

L'urapidil (Eupressyl®) est un vasodilatateur agissant par l'intermédiaire du blocage des récepteurs α-1-adrénergiques périphériques post-synaptiques. Il agit également sur la régulation centrale de la pression artérielle et du tonus sympathique par une inhibition des récepteurs α-1-adrénergiques et une stimulation des récepteurs sérotoninergiques 5HT1A. Chez l'hypertendu, ces effets se traduisent par une diminution de la pression artérielle sans augmentation réflexe de la fréquence cardiaque. Lorsqu'il y a augmentation des résistances pulmonaires, la baisse de ces résistances est supérieure à celle des résistances périphériques. L'urapidil est commercialisé sous forme intraveineuse uniquement. Il est indiqué pour le traitement des urgences hypertensives avec atteinte viscérale ou le contrôle de l'hypertension artérielle en anesthésie-réanimation. Après administration, la demi-vie d'élimination est d'environ 3 heures. L'urapidil est essentiellement métabolisé au niveau hépatique en métabolites inactifs. Ces derniers sont éliminés par voie urinaire. Enfin, 15 à 20 % de l'urapidil sont éliminés par voie urinaire sous forme active.

Inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques ont en commun la propriété de bloquer les canaux calciques voltage-dépendants de type L (prédominants au niveau du muscle cardiaque et des fibres lisses par opposition aux canaux de type N présents sur les neurones et aux canaux de type T présents au niveau des muqueuses glandulaires). On distingue trois groupes d'inhibiteurs calciques :

1) les dihydropyridines [comme la nifédipine (Adalate®), la nicardipine (Loxen®), l'amlodipine (Amlor®)] ;
2) les phényl-alkylamines : le vérapamil (Isoptine®) ;
3) les benzothiazépines : le diltiazem (Tildiem®).

Le site de fixation est différent selon la classe. Selon que l'effet vasculaire ou que l'effet cardiaque est prédominant, on distingue deux types de profil d'antagoniste calcique. Le blocage des canaux calciques induit au niveau des fibres cardiaques une réduction de l'entrée de calcium lors du potentiel d'action. La conséquence est une réduction de la contractilité et un ralentissement de la conduction. Au niveau du nœud sinusal, le blocage des canaux calciques aboutit à une réduction de la fréquence cardiaque. Les effets cardiaques des inhibiteurs calciques sont donc un inotropisme, dromotropisme et chronotropisme négatif. Le blocage des canaux calciques au niveau vasculaire relaxe les fibres lisses musculaires, avec une baisse des résistances artérielles et donc une baisse de la pression artérielle. Cette baisse de pression artérielle entraîne une stimulation à la fois des systèmes sympathique et rénine-angiotensine (mécanismes compensateurs). Les autres fibres lisses sont moins sensibles aux antagonistes calciques que les fibres vasculaires mais on peut observer un effet bronchodilatateur et utérorelaxant.

Ainsi, lorsque l'effet vasculaire prédomine, on observe fréquemment une tachycardie réflexe. Les dihydropyridines sont les antagonistes calciques à action vasculaire référentielle, le vérapamil a une action cardiaque préférentielle, le diltiazem se situe entre les deux. La nimodipine a été développée pour prévenir le spasme artériel au niveau des artères cérébrales, en cas d'hémorragie méningée, du fait d'une affinité particulière pour les vaisseaux cérébraux.

En anesthésie-réanimation, les seules molécules disponibles pour une voie d'administration intraveineuse sont le vérapamil (Isopitine®), le diltiazem (Tildiem®) et la nicardipine (Loxen®). Le vérapamil et le diltiazem n'ont pas d'indication dans le traitement de l'HTA. Ils sont utilisés à visée anti-arythmique (vérapamil) ou en prévention de l'ischémie myocardique en per- et postopératoire (diltiazem). Ces deux molécules ont une demi-vie de distribution de 25 à 30 minutes et une demi-vie d'élimination de 3 heures (diltiazem) et 5 heures (vérapamil). Elles sont fixées à plus de 80 % aux protéines, métabolisées par le foie et éliminées principalement par voie urinaire. La nicardipine est le seul inhibiteur calcique injectable ayant actuellement l'AMM pour le traitement de l'HTA. Elle a un délai d'action inférieur à 5 minutes et une durée d'action d'environ 45 minutes. La nicardipine est également fortement liée aux protéines et est éliminée à part égale par voie biliaire et urinaire.

La clévidipine est une dihydropyridine (inhibiteur calcique à effet vasculaire prédominant) qui a la propriété d'être métabolisée par les estérases plasmatiques. En injection intraveineuse continue à la posologie de 1 à 2 mg/h, l'effet apparaît en 2 à 4 minutes et disparaît en 5 à 15 minutes après l'arrêt de la perfusion. L'administration se fait en titrant l'effet sur la tension artérielle par incrément de posologie toutes les 1 à 2 minutes. Les doses maximales sont de 32 mg/h. Les doses moyennes administrées dans les essais cliniques étaient d'environ 16 mg/h [53-55]. La clévidipine n'est pas encore commercialisée en France.

Inhibiteur de l'enzyme de conversion et du récepteur de l'angiotensine II

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), ainsi que les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, modulent la tension artérielle par une action sur le système rénine-angiotensine décrit plus haut. Les principaux effets sont une vasodilatation artérielle et veineuse, associée à une diminution de la précharge et de la post-charge ventriculaire, du volume sanguin par effet natriurétique et diurétique et de l'activité du système sympathique. Le système rénine-angiotensine est fréquemment activé en réanimation, en raison de l'activation du système sympathique. L'endothélium joue un rôle fondamental dans le maintien de la balance entre vasoconstriction et vasodilatation en produisant de l'angiotensine II et du NO. De nombreuses pathologies de réanimation perturbent la fonction endothéliale. En bloquant l'activation du système rénine-angiotensine, les IEC et les sartans limitent la dysfonction endothéliale qu'elle induit.

Il n'existe pas d'IEC ou de sartans disponibles sous forme injectable. De manière générale, les différentes molécules disponibles sont bien résorbées par voie orale. Comme elles sont éliminées par le rein, les posologies doivent être réduites en cas d'insuffisance rénale. Les demi-vies d'élimination et parallèlement leur durée d'action varient de moins de 3 heures pour le captopril à plus de 24 heures pour le lisinopril. Ils sont donc généralement administrés en une à deux prises par jour.

Autre

NITROPRUSSIATE DE SODIUM (NITRIATE)

Historiquement, le nitroprussiate de sodium était utilisé en anesthésie-réanimation pour son délai d'action extrêmement court et sa réversibilité immédiate à l'arrêt de la perfusion. Le nitroprussiate de sodium agit essentiellement sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux artériels et veineux. Il possède également une action directe indépendante sur le système nerveux végétatif, avec un effet ganglioplégique. Administré par voie intraveineuse, l'action sur la tension artérielle est immédiate. La molécule est dégradée en cyanure au niveau des érythrocytes et des tissus. Le cyanure circulant est transformé dans le foie en thiocyanate par la rhodanase. Ce dernier composé est éliminé lentement par voie urinaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Langer SZ, Hicks PE. Physiology of the sympathetic nerve ending. Br J Anaesth. 1984;56:689-700.
2. Martin C, Martin A, Varnet B. Comparative pharmacology of adrenaline an noradrenaline. Ann Anesthesiol Fr. 1981;22:85-96.
3. Varghese P, Harrison RW, Lofthouse RA, Georgakopoulos D, Berkowitz DE, Hare JM. beta(3)-adrenoceptor deficiency blocks nitric oxide-dependent inhibition of myocardial contractility. J Clin Invest. 2000;106:697-703.
4. Moniotte S, Kobzik L, Feron O, Trochu JN, Gauthier C, Balligand JL. Upregulation of beta(3)-adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium. Circulation. 2001;103:1649-55.
5. Taube HD, Starke K, Borowski E. Presynaptic receptor systems on the noradrenergic neurones of rat brain. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1977;299:123-41.
6. Langer SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. Pharmacol Rev. 1980;32:337-62.
7. Massingham R, Dubocovich ML, Langer SZ. The role of presynaptic receptors in the cardiovascular actions of N,N-di-n-propyldopamine in the cat and dog. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1980;314:17-28.
8. Lefkowitz RJ, Caron MG, Stiles GL. Mechanisms of membrane-receptor regulation. Biochemical, physiological, and clinical insights derived from studies of the adrenergic receptors. N Engl J Med. 1984;310:1570-9.
9. Zaugg M, Schaub MC, Pasch T, Spahn DR. Modulation of beta-adrenergic receptor subtype activities in perioperative medicine: mechanisms and sites of action. Br J Anaesth. 2002;88:101-23.
10. Leone M, Albanèse J, Martin C. Positive inotropic stimulation. Curr Opin Crit Care. 2002;8:395-403.
11. Kebabian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. Nature. 1979;277:93-6.
12. Rosenfeld CR, Barton MD, Meschia G. Effects of epinephrine on distribution of blood flow in the pregnant ewe. Am J Obstet Gynecol. 1976;124:156-63.
13. Smith LD, Oldershaw PJ. Inotropic and vasopressor agents. Br J Anaesth. 1984;56:767-80.
14. Dzimiri N. Regulation of beta-adrenoceptor signaling in cardiac function and disease. Pharmacol Rev. 1999;51:465-501.
15. Sokoloff P, Martres MP, Schwartz JC. Three classes of dopamine receptor (D-2, D-3, D-4) identified by binding studies with 3H-apomorphine and 3H-domperidone. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1980;315:89-102.
16. Dendorfer A, Wolfrum S, Wagemann M, Qadri F, Dominiak P. Pathways of bradykinin degradation in blood and plasma of normotensive and hypertensive rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001;280:H2182-8.
17. Maybauer MO, Maybauer DM, Enkhbaatar P, Traber DL. Physiology of the vasopressin receptors. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2008;22:253-63.
18. Desjars P, Pinaud M, Potel G, Tasseau F, Touze MD. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. Crit Care Med. 1987;15:134-7.
19. Schreuder WO, Schneider AJ, Groeneveld AB, Thijs LG. Effect of dopamine vs norepinephrine on hemodynamics in septic shock. Emphasis on right ventricular performance. Chest. 1989;95:1282-8.
20. Martin C, Eon B, Saux P, Albanese J, Aknin P, Gouin F. Use of norepinephrine in the treatment of septic shock. Ann Fr Anesth Réanim. 1989;8:19-25.
21. Marin C, Eon B, Saux P, Aknin P, Gouin F. Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. Crit Care Med. 1990;18:282-5.
22. Estanove S, du Grès B, Gressier M. Pharmacology of dopamine. Ann Anesthesiol Fr. 1981;22:75-83.
23. Goldberg LI. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. Pharmacol Rev. 1972;24:1-29.
24. MacCannell KL, McNay JL, Meyer MB, Goldberg LI. Dopamine in the treatment of hypotension and shock. N Engl J Med. 1966;275:1389-98.
25. Regnier B, Safran D, Carlet J, Teisseire B. Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock. Intensive Care Med. 1979;5:115-20.
26. Holloway GA Jr, Frederickson EL. Dobutamine, a new beta agonist. Anesth Analg. 1974;53:616-23.
27. Martin C, Martin A, Saux P, Chevalier A. Pharmacology of dobutamine. Ann Anesthesiol Fr. 1981;22:623-30.
28. Leone M, Boyadjiev I, Boulos E, Antonini F, Visintini P, Albanèse J, et al. A reappraisal of isoproterenol in goal-directed therapy of septic shock. Shock. 2006;26:353-7.
29. Smith GW, O'Connor SE. An introduction to the pharmacologic properties of Dopacard (dopexamine hydrochloride). Am J Cardiol. 1988;62:9C-17C.
30. Brown RA, Dixon J, Farmer JB, Hall JC, Humphries RG, Ince F, et al. Dopexamine: a novel agonist at peripheral dopamine receptors and beta 2-adrenoceptors. Br J Pharmacol. 1985;85:599-608.
31. Liles JT, Dabisch PA, Hude KE, Pradhan L, Varner KJ, Porter JR, et al. Pressor responses to ephedrine are mediated by a direct mechanism in the rat. J Pharmacol Exp Ther. 2006;316:95-105.
32. Delmas A, Leone M, Rousseau S, Albanèse J, Martin C. Clinical review: vasopressin and terlipressin in septic shock patients. Crit Care. 2005;9:212-22.
33. O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. Lancet. 2002;359:1209-10.
34. Leone M, Albanèse J, Delmas A, Chaabane W, Garnier F, Martin C. Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. Shock. 2004;22:314-9.
35. Ryckwaert F, Virsolvy A, Fort A, Murat B, Richard S, Guillon G, et al. Terlipressin, a provasopressin drug exhibits direct vasoconstrictor properties: consequences on heart perfusion and performance. Crit Care Med. 2009;37:876-81.
36. Young RA, Ward A. Milrinone. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use. Drugs. 1988;36:158-92.
37. Anderson JL. Hemodynamic and clinical benefits with intravenous milrinone in severe chronic heart failure: results of a multicenter study in the United States. Am Heart J. 1991;121(6 Pt 2):1956-64.
38. Dubois-Randé JL, Duval-Moulin AM, Saal JP, Merlet P, Lellouche D, Deleuze P, et al. Physiologic assessment of milrinone therapy in severe heart failure patients. J Cardiovasc Pharmacol. 1991;17:941-8.
39. Taniguchi T, Shibata K, Saito S, Matsumoto H, Okeie K. Pharmacokinetics of milrinone in patients with congestive heart failure during continuous venovenous hemofiltration. Intensive Care Med. 2000;26:1089-93.

40. Singlas E, Fillastre JP. Pharmacokinetics of newer drugs in patients with renal impairment (Part II). Clin Pharmacokinet. 1991;20:389-410.
41. Corbin JD, Francis SH. Cyclic GMP phosphodiesterase-5: target of sildenafil. J Biol Chem. 1999;274:13729-32.
42. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2000;343:1342.
43. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1149-53.
44. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004;25:2243-78.
45. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to update the 2001 Guidelines for the evaluation and management of heart failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation. 2005;112:e154-235.
46. Frishman WH. Beta-adrenergic blockers: a 50-year historical perspective. Am J Ther. 2008;15:565-76.
47. Messerli FH, Grossman E. Beta-blockers in hypertension: is carvedilol different? Am J Cardiol. 2004;93:7B-12B.
48. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation. 2006;113:1213-25.
49. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. Curr Hypertens Rep. 2007;9:269-77.
50. Szabo B. Imidazoline antihypertensive drugs: a critical review on their mechanism of action. Pharmacol Ther. 2002;93:1-35.
51. Hoefke W, Kobinger W. Pharmacological effects of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride, a new, antihypertensive substance. Arzneimittelforschung. 1966;16:1038-50.
52. Yoshimura M, Furue H. Mechanisms for the anti-nociceptive actions of the descending noradrenergic and serotonergic systems in the spinal cord. J Pharmacol Sci. 2006;101:107-17.
53. Aronson S, Dyke CM, Stierer KA, Levy JH, Cheung AT, Lumb PD, et al. The ECLIPSE trials: comparative studies of clevidipine to nitroglycerin, sodium nitroprusside, and nicardipine for acute hypertension treatment in cardiac surgery patients. Anesth Analg. 2008;107:1110-21.
54. Deeks ED, Keating GM, Keam SJ. Clevidipine: a review of its use in the management of acute hypertension. Am J Cardiovasc Drugs. 2009;9:117-34.
55. Singla N, Warltier DC, Gandhi SD, Lumb PD, Sladen RN, Aronson S, et al. Treatment of acute postoperative hypertension in cardiac surgery patients: an efficacy study of clevidipine assessing its postoperative antihypertensive effect in cardiac surgery-2 (ESCAPE-2), a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Anesth Analg. 2008;107:59-67.

13 — PHARMACOLOGIE DES ANTICOAGULANTS ET DES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES

Pierre SIÉ et Pierre FONTANA

Les antithrombotiques connaissent une évolution récente avec l'apparition de nouveaux médicaments appelés à remplacer les anticoagulants (héparines, antivitamines K) et agents antiplaquettaires (AAP) actuels (aspirine, clopidogrel) dans une partie de leurs indications en raison, suivant les cas, de leur plus grande efficacité, de leur commodité d'emploi ou d'une meilleure sécurité. L'expérience de ces nouveaux médicaments est faible, spécialement dans les situations critiques qui concernent l'anesthésie-réanimation. Pour cette raison, le chapitre développe particulièrement la pharmacologie des inhibiteurs directs oraux, et des nouveaux antagonistes du récepteur plaquettaire P2Y12. Le chapitre se limite aux médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France ou dans une phase réglementaire suffisamment avancée pour anticiper l'obtention de l'AMM à la parution de l'ouvrage.

Anticoagulants

Les anticoagulants réduisent la formation de thrombine (IIa) et/ou inhibent les facteurs de coagulation activités (Figure 13-1). On distingue : 1) les anticoagulants de la famille des héparines, qui agissent indirectement par l'intermédiaire de l'antithrombine plasmatique, un inhibiteur naturel des protéases de la coagulation, dont les facteurs IIa et Xa ; 2) les antagonistes de la vitamine K (AVK), qui réduisent la synthèse de plusieurs facteurs de coagulation ; 3) les inhibiteurs directs des facteurs IIa ou Xa.

Héparines et analogues

Héparine non fractionnée (HNF) [1]

ORIGINE, STRUCTURE ET MODE D'ACTION

L'HNF est extraite de l'intestin de porc. Cette origine biologique l'expose à une variabilité de composition en fonction de son origine et à un risque infectieux potentiel. Récemment, une fraude sur la matière première, conduisant à la contamination de certains lots par une chondroïtine hypersulfatée, a été responsable d'accidents anaphylactiques mortels chez plusieurs dizaines de patients [2]. Les contrôles des conditions de production et de pureté de la matière première ont été renforcés à la suite de cet accident.

L'HNF est un mélange de chaînes linéaires de sucres (glucosamine/acide glucuronique) fortement sulfatés, très hétérogène en taille (3-30 kDa, moyenne 15 kDa). L'HNF s'associe de manière non spécifique, du fait de son caractère polyanionique, à diverses protéines du plasma et de l'endothélium vasculaire et de manière spécifique à l'antithrombine plasmatique. Elle induit un changement de conformation de celle-ci, ce qui accélère fortement la vitesse d'inhibition des enzymes-cibles. L'effet anticoagulant de l'HNF est réduit par des interactions non spécifiques avec les protéines plasmatiques, en particulier les protéines inflammatoires. Elle forme un complexe immunogène avec le facteur plaquettaire 4 (PF4).

EXPRESSION DE L'ACTIVITÉ ET PRÉSENTATION

L'activité biologique de l'HNF est exprimée en unités internationales (UI). Par convention, 1 unité anti-IIa d'HNF est équivalente à 1 unité anti-Xa. Le rapport des activités anti-Xa/anti-IIa est donc égal à 1. Ceci ne signifie pas que les constantes catalytiques soient égales vis-à-vis des 2 enzymes : l'inhibition du IIa est supérieure à celle du Xa et, au cours de la coagulation physiologique, l'accès de l'antithrombine/héparine au facteur Xa dans le complexe d'activation de la prothrombine est limité, tout comme l'accès aux protéases adsorbées au sein du caillot. La préparation destinée à la voie intraveineuse (IV) est un sel de sodium titré à 5000 UI/mL, celle destinée à la voie sous-cutanée (SC) est un sel de calcium à 25 000 UI/mL.

PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE

L'HNF, aux doses pharmacologiques, est éliminée majoritairement par voie endothéliale. Elle ne s'accumule donc pas en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Lorsqu'elle est administrée à dose dite « curative » (≥ 200 UI/kg/j) par voie IV, sa demi-vie d'élimination varie assez largement autour d'une valeur médiane de 90 minutes, ce qui impose son administration à la seringue électrique et l'utilisation d'une dose de charge. Après administration SC, le pic d'activité est obtenu entre 2 et 4 heures et la demi-vie plasmatique mesurée est de l'ordre de 6-8 heures, ce qui permet un traitement aux doses curatives en 2 SC par jour. La biodisponibilité de l'HNF par voie SC est totale lorsqu'elle est calculée en tenant compte du caractère non linéaire de la pharmacocinétique, mais l'utilisation de vasopresseurs pourrait réduire la biodisponibilité SC.

ADAPTATION POSOLOGIQUE

L'HNF est prescrite en UI/kg. Dans les indications de prévention de thromboses veineuses (doses < 200 UI/kg/j), aucune surveillance biologique n'est requise. Au-delà, la posologie doit être

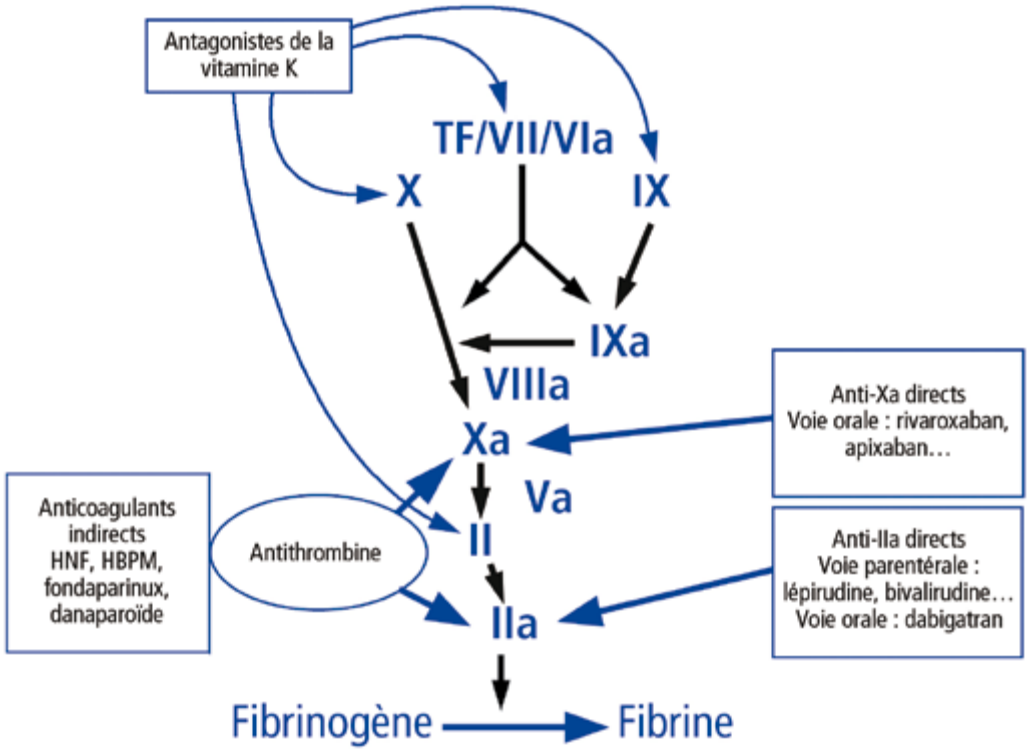


Figure 13-1 Cibles des anticoagulants.
Les anticoagulants actuellement disponibles se répartissent en trois catégories : les antagonistes de la vitamine K, qui réduisent la production de facteurs de coagulation compétents, les anticoagulants indirects qui agissent par l'intermédiaire de l'antithrombine plasmatique et les anticoagulants directs qui inhibent le facteur Xa ou le facteur IIa sans l'intermédiaire de l'antithrombine. Les AVK sont actifs par voie orale, les anticoagulants indirects (héparines et analogues) sont des sucres, actifs seulement par voie parentérale et les anticoagulants directs sont des peptides ou des petites molécules chimiques, actifs suivant les cas par voie orale ou parentérale.

adaptée à la réponse individuelle mesurée par un test de coagulation, le temps de céphaline avec activateur (TCA). La zone thérapeutique correspond à un rapport TCA malade/témoin compris entre 2 et 3, mais varie selon le réactif utilisé. Le TCA étant sensible à l'influence d'autres variables de la coagulation, il n'est pas bien corrélé aux concentrations plasmatiques d'HNF. Pour cette raison, il est préférable d'adapter les posologies sur la base de l'activité anti-Xa circulante, qui doit être comprise entre 0,3 et 0,6 UI/mL. La surveillance doit être fréquente, en particulier à la phase initiale du traitement, car la réponse varie dans le temps chez un même sujet. La dose d'HNF peut être adaptée à l'aide de tests de biologie délocalisée (*activated clotting time*, ACT, par exemple) lorsque de fortes doses sont administrées pour une courte période dans des indications particulières, telles l'anticoagulation des circuits de circulation extracorporelle ou en cardiologie.

ANTAGONISATION

Une unité de sulfate de protamine neutralise une UI d'HNF. Le sulfate de protamine peut être responsable d'accidents allergiques graves, ce qui impose son administration lente. S'il est administré en excès, il a un effet anticoagulant paradoxal. Sa demi-vie plasmatique après injection IV est de quelques minutes et le complexe HNF-protamine peut se dissocier secondairement, exposant à un rebond d'hypocoagulabilité.

EFFETS SECONDAIRES

L'effet secondaire le plus fréquent est l'hémorragie. Il est lié au surdosage, à l'association à d'autres antithrombotiques et aux caractéristiques du patient. Différents scores cliniques, en identifiant le patient fragile, permettent de prédire le risque hémorragique. Bien que l'HNF ne s'accumule pas en cas d'insuffisance rénale sévère, celle-ci est un facteur de risque de saignement indépendant.

Un autre effet secondaire grave est la survenue d'une thrombopénie immuno-allergique (TIH), due le plus souvent à des anticorps dirigés contre le complexe stoechiométrique HNF/PF4 [3]. Une TIH peut se compliquer d'accidents thrombotiques artériel, veineux ou de la microcirculation. L'incidence de cette complication est voisine de 2,5 % des patients exposés à l'HNF pendant au moins 5 jours, indépendamment de la dose administrée. L'administration d'HNF pendant plusieurs semaines (grossesse, hémodialyse périodique) peut entraîner une ostéopénie, réversible à l'arrêt du traitement, rarement responsable à elle seule de fractures osseuses.

Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) [1]

STRUCTURE ET MODE D'ACTION

Les HBPM sont dérivées de l'HNF par dépolymérisation chimique ou enzymatique. Leur poids moléculaire moyen est

inférieur à celui de l'HNF (entre 4 et 9 kDa), mais avec une grande dispersion autour de la moyenne. Les HBPM se distinguent les unes des autres par leur distribution de taille et leur structure chimique, puisque les chaînes d'HNF ont été dépolymérisées par des procédés et à des sites différents. En fonction de la proportion de chaînes situées de part et d'autre de 5,4 kDa, l'activité biologique des HBPM varie. En dessous de 5,4 kDa, le polysaccharide est incapable de se lier à la fois à l'antithrombine et au facteur IIa. Cet effet de gabarit étant nécessaire pour une catalyse efficace, l'activité anti-IIa des chaînes courtes est fortement réduite. L'effet de gabarit n'étant pas nécessaire pour l'inhibition du facteur Xa, l'activité anti-Xa des chaînes courtes est conservée. Ainsi le rapport des activités anti-Xa/anti-IIa, est supérieur à 1. Il varie de 2 à 4, de façon inversement proportionnelle au poids moléculaire moyen de l'HBPM. Ces différences bien réelles de structure et de propriétés pharmacologiques entre les HBPM commercialisées n'ont pas d'influence sur leurs propriétés thérapeutiques.

EXPRESSION DE L'ACTIVITÉ ET PRÉSENTATION

L'activité biologique est exprimée en unités internationales anti-Xa. La concentration des présentations varie de 10 000 à 20 000 UI/mL.

PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE

Elle a été décrite essentiellement en mesurant l'activité plasmatique anti-Xa après administration SC. Le pic est observé 3 à 5 heures après l'injection. La pharmacocinétique de l'activité anti-Xa est linéaire et dépend de la filtration glomérulaire. La demi-vie d'élimination est de 4 à 6 heures. L'état d'équilibre est atteint vers le 3e jour. Suivant l'HBPM, les traitements curatifs comportent une ou deux SC par jour, sur la base des essais cliniques pivots.

ADAPTATION POSOLOGIQUE

L'exposition au médicament est prédictible en fonction de la dose, du poids du patient et de la fonction rénale. Celle-ci doit être contrôlée avant et éventuellement pendant le traitement. L'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine, CrCl-selon Cockroft < 30 mL/min) est une contre-indication aux HBPM aux posologies curatives (175-200 UI/kg/j). Aucune adaptation des HBPM sur la base d'un test biologique n'est nécessaire en routine. Les valeurs usuelles au pic de l'activité anti-Xa, déterminées au cours des essais cliniques, sont différentes suivant les HBPM et indicatives pour le dépistage d'un surdosage en cas de saignement. La tinzaparine, dont le rapport anti-Xa/anti-IIa est le plus proche de l'HNF (voisin de 2), allonge le TCA significativement (ratio 1,5-2 au pic, après l'administration de 175 UI/kg), mais ce test ne doit pas être utilisé pour la surveillance. Il existe quelques situations au cours desquelles la mesure de l'activité anti-Xa est utile pour l'adaptation posologique (grossesse, pédiatrie).

ANTAGONISATION

Le sulfate de protamine ne neutralise que les chaînes les plus longues de l'HBPM, qui sont éliminées le plus rapidement et s'accumulent peu. Il est donc peu efficace in vivo.

EFFETS SECONDAIRES

L'effet secondaire le plus fréquent est l'hémorragie. Il est souvent lié à la non-prise en compte d'une insuffisance rénale. Les TIH sont environ dix fois moins fréquentes qu'avec les HNF, mais leur gravité potentielle est identique, ce qui justifie la même surveillance de la numération plaquettaire qu'avec l'HNF. Dans la situation de prévention médicale où les durées de traitement sont relativement courtes, cette surveillance peut être allégée. Les HBPM induisent très peu, sinon pas, d'ostéopénie.

Fondaparinux (Arixtra®) [4]

Le fondaparinux est un analogue de la structure minimale pentasacharidique de liaison de l'héparine à l'antithrombine. Il est obtenu par synthèse chimique. Le fondaparinux se lie à l'antithrombine avec une forte affinité, et interagit peu avec les autres protéines plasmatiques et endothéliales, ce qui lui confère une demi-vie plus longue que celle des héparines, de l'ordre de 17 heures. Le fondaparinux induit le changement conformationnel de l'antithrombine qui augmente sa réactivité pour le facteur Xa, mais du fait de sa petite taille (1728 Da), il n'exerce pas l'effet de gabarit nécessaire à l'inhibition des autres facteurs de coagulation activés, en particulier la thrombine. Son activité spécifique est donc presque exclusivement anti-Xa.

Le fondaparinux est rapidement absorbé après administration SC (Tmax : 2 heures). Il est éliminé exclusivement par filtration rénale sous forme active. La réponse individuelle au fondaparinux est prédictible, ce qui rend inutile l'adaptation des doses par un test de laboratoire. La dose est fixe : 2,5 mg/j en prévention de thromboses veineuses ou dans les syndromes coronaires aigus, ou 7,5 mg/j, modulée pour les patients de poids extrêmes, en traitement d'une thrombose veineuse ou embolie pulmonaire.

L'effet indésirable le plus fréquent est l'hémorragie. Il est le plus souvent lié à une accumulation du médicament lorsque la contre-indication de l'insuffisance rénale (ClCr < 30 mL/min) n'a pas été respectée. Cette accumulation peut être attestée par la mesure de la concentration plasmatique du médicament par un test anti-Xa calibré avec le fondaparinux, qui retrouvera, à distance de la dernière administration, des taux très supérieurs à la Cmax habituelle (> 1,5 μg/mL). Un saignement grave par surdosage est difficile à traiter, en raison de la longue durée de vie du médicament. Le sulfate de protamine est inefficace et il n'existe pas d'agent de réversion validé. En complément des méthodes d'hémostase mécanique, le facteur VIIa recombinant humain (rfVIIa, NovoSeven®) a été utilisé avec succès dans quelques cas publiés, mais la dose nécessaire n'est pas connue (20 à 90 μg/kg). Le fondaparinux n'est pas dialysable ; son élimination peut être accélérée par plasmaphérèse. La survenue de thrombopénies induites par le fondaparinux est exceptionnelle et la surveillance de la numération plaquettaire n'est pas nécessaire.

Danaparoïde (Orgaran®)

Le danaparoïde est un mélange naturel hétérogène de sulfates d'héparane (> 80 %), dermatane (15 %) et chondroïtine (< 5 %), extrait de muqueuse intestinale de porc. Il ne contient pas d'héparine. Son poids moléculaire moyen est voisin de 6 kDa. Il partage donc avec les HBPM plusieurs propriétés : son effet anticoagulant, dépendant de l'antithrombine, est essentiellement anti-Xa (rapport anti-Xa/anti-IIa > 20), sa demi-vie plasmatique est longue (25 heures) et l'organe d'élimination principal est le rein. L'activité est exprimée en unités anti-Xa. Il est utilisé chez les patients ayant un antécédent récent de TIH ou une TIH en évolution, avec ou sans thrombose. Selon les cas, il est administré par voie SC, IV ou dans les circuits de circulation extracorporelle. Lorsqu'il est nécessaire d'atteindre rapidement le plein effet

anticoagulant à l'initiation du traitement, un protocole d'ajustement relativement complexe est nécessaire. La dose est adaptée au poids et, aux doses « curatives », à l'activité anti-Xa, qui doit être comprise entre 0,4 et 0,8 UI/mL. In vitro, une réactivité croisée avec les anticorps anti-PF4/héparine est détectée chez environ 5-10 % des patients, mais elle ne préjuge pas de l'aggravation clinique si le danaparoïde est poursuivi. La numération plaquettaire doit être surveillée jusqu'à la correction de la thrombopénie. Le danaparoïde n'a pas d'antidote.

Antivitamines K (AVK) [5]

Structure et mode d'action

Les AVK sont de petites molécules dont la structure chimique ressemble à celle de la vitamine K. La warfarine, peu utilisée en France, est le médicament de référence de tous les essais cliniques. Le mode d'action des AVK sur la coagulation est indirect. Ce sont des inhibiteurs compétitifs des enzymes vitamines K-oxydoréductase (VKORC1) et -réductase (VKOR), nécessaires au maintien de la vitamine K dans sa forme active (hydroquinone). La vitamine K est un cofacteur de la γ-glutamyl-carboxylase qui assure dans l'hépatocyte la modification post-translationnelle des facteurs coagulants (II, VII, IX, X) et régulateurs négatifs (protéines C, S, Z), indispensable à leur fixation sur les surfaces phospholipides de la coagulation.

Pharmacocinétique et pharmacodynamique

Les AVK sont rapidement absorbés par voie orale et se concentrent dans le foie où ils sont métabolisés par les cytochromes P450, principalement CYP2C9. Leur demi-vie est de 8, 30 et 45 heures pour l'acénocoumarol (Sintrom®), la fluindione (Previscan®) et la warfarine (Coumadine®), respectivement.

Le délai d'action des AVK est gouverné par le taux de renouvellement des facteurs de coagulation vitamine K-dépendant. L'état d'équilibre est atteint 4 à 8 jours après le début du traitement. Leur durée d'action à l'arrêt du traitement est de plusieurs jours, suivant la demi-vie du médicament, la charge en vitamine K et la capacité de synthèse du foie. La réponse individuelle aux AVK est très variable, ce qui impose l'adaptation par un test biologique, l'INR. L'INR est l'expression du temps de Quick par le rapport des temps patient/témoin, corrigé en fonction de la sensibilité du réactif aux AVK. La zone thérapeutique à l'équilibre est définie par un INR entre 2 et 3 (3-4,5 dans certaines indications cardiologiques). Les doses nécessaires pour atteindre l'objectif varient de 1 à 10 suivant les sujets en fonction de facteurs environnementaux (âge, sexe, poids, apports alimentaires en vitamine K, comorbidités, coprescriptions médicamenteuses) et génétiques. Les polymorphismes de CYP2C9 et de VKORC1 expliquent à eux seuls 30 à 40 % de la variabilité. La variabilité dans le temps est importante, ce qui impose une surveillance au minimum mensuelle. On estime que le temps passé en zone thérapeutique ne dépasse pas 70 % dans les meilleures conditions de suivi.

Antagonisation

Les moyens thérapeutiques pour corriger l'effet des AVK sont la vitamine K, dont l'effet nécessite plusieurs heures ou jours suivant la capacité fonctionnelle du foie, et dans les situations d'urgences, les concentrés de complexe prothrombinique (CCP, connus sous le nom de PPSB) [6].

Effets secondaires

L'effet secondaire grave le plus fréquent est la survenue d'hémorragies majeures, dont l'incidence annuelle varie suivant les études entre 1 et 4 % (3,5 % dans le bras AVK des essais RELY et ROCKET). Leur prise en charge a été récemment précisée [6]. Parmi les effets non hémorragiques, les accidents immunoallergiques, de gravité variable, sont fréquents. Dans ce cadre, une insuffisance rénale aiguë par néphrite tubulo-interstitielle a été rapportée avec la fluindione. Enfin, des nécroses cutanées peuvent être rencontrées en cas de traitement mal conduit, de déficit en protéine C ou S, ou de TIH.

Inhibiteurs directs de la thrombine et du facteur Xa

Inhibiteurs directs de la thrombine (anti-IIa) [7]

ANTI-IIA DIRECTS ADMINISTRÉS PAR VOIE PARENTÉRALE : HIRUDINES ET ANALOGUES

Bivalirudine (Angiox®) La bivalirudine est un peptide de synthèse de 20 acides aminés, inhibiteur direct de la thrombine libre (Ki 2,3 nM) ou liée à la fibrine. Le peptide se lie à la thrombine de façon bivalente, au site catalytique et au site de reconnaissance du substrat, mais, à la différence de l'hirudine, après sa fixation, la bivalirudine est protéolysée lentement par la thrombine dont elle se détache. Ainsi, l'effet inhibiteur est réversible, ce qui peut expliquer son plus faible effet hémorragique. La bivalirudine est administrée en perfusion IV dans les syndromes coronariens aigus et en cardiologie interventionnelle. Sa demi-vie est de l'ordre de 30 minutes. Environ 20 % du médicament sont éliminés par le rein. La dose initiale, en mg, est adaptée au poids. Elle doit être réduite en cas d'insuffisance rénale modérée et le médicament est contre-indiqué chez l'insuffisant rénal sévère. L'adaptation de la vitesse de perfusion est réalisée à l'aide de tests de biologie délocalisée. L'incidence des saignements majeurs est significativement inférieure à celle de l'héparine. Il n'existe pas d'antidote, mais la durée de vie du médicament in vivo est courte et il peut être dialysé. La bivalirudine n'est pas immunogène. La bivalirudine a été utilisée avec succès en cardiologie interventionnelle chez des patients présentant une TIH.

Argatroban (Arganova®) L'argatroban est une petite molécule chimique qui se lie de façon réversible au site actif de la thrombine. Il inhibe la thrombine libre et est lié au caillot avec des constantes voisines (Ki ~ 40 nM). Il est en attente d'AMM en France pour le traitement des TIH. Il est administré en perfusion IV. Sa demi-vie est voisine de 45 minutes. Il est métabolisé par le foie et excrété dans la bile. Il peut donc être utilisé chez l'insuffisant rénal sévère, mais à l'inverse, la dose doit être réduite en cas de dysfonction hépatique.

ANTI-IIA DIRECTS ADMINISTRÉS PAR VOIE ORALE : DABIGATRAN ÉTEXILATE (PRADAXA®) [9]

Structure et mode d'action Le dabigatran étexilate est la prodrogue inactive du dabigatran. Le dabigatran est une petite molécule chimique de 627 Da, qui inhibe réversiblement la thrombine libre (Ki 4,5 nM) ou liée à la thrombine, en empêchant l'accès du substrat à la poche catalytique. In vitro, le dabigatran retarde et réduit la quantité de thrombine générée, proportionnellement à la dose.

Expression de l'activité et présentation Le dabigatran étexilate est présenté en gélules à 75 ou 110 mg contenant de l'acide tartrique censé favoriser son absorption. La concentration plasmatique du dabigatran exprimée en µg/L peut être mesurée par son activité anti-IIa.

Pharmacocinétique La biodisponibilité par voie orale est faible (3-7 %). Le médicament est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp). Sa biodisponibilité est fortement augmentée par la co-administration des inhibiteurs puissants de la P-gp (vérapamil, amiodarone, quinidine, antifungiques azolés, inhibiteurs de la protéase du VIH) et réduite par les inducteurs de P-gp (rifampicine, millepertuis). L'absorption du médicament et son hydrolyse par des sérine-estérases intestinales conduisent très rapidement au dabigatran, qui circule ensuite sous forme de glucuronides actifs. Le pic de concentration est atteint entre 30 minutes et 2 heures chez le sujet sain à jeun, mais il peut être retardé si le médicament est administré au cours d'un repas ou si le transit intestinal est ralenti, par exemple en postopératoire immédiat. L'absorption n'est pas modifiée par le repas, mais diminuée d'environ 30 % par la prise d'anti-acides. L'état d'équilibre est atteint vers le 3^{e} jour. L'élimination du dabigatran est bi-exponentielle, la demi-vie moyenne de la phase terminale est voisine de 11 heures. Le rein assure 80 % de l'élimination du dabigatran sous forme inchangée, le reste est excrété dans la bile. L'exposition au médicament est multipliée par 3 en cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr : 30-50 mL/min) et par 6 en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr ≤ 30 mL/min). Le dabigatran n'est pas métabolisé par les cytochromes P450 et de ce fait, il est peu sensible aux interférences médicamenteuses relatives à ce système enzymatique.

Pharmacodynamique Le dabigatran allonge le TCA de façon variable suivant le réactif, avec un effet de plateau aux fortes concentrations. Il allonge le temps de Quick mais l'INR reste inférieur à 2 aux concentrations usuelles. Un temps de thrombine modifié, ou un test chronométrique ou chromogénique utilisant l'écarine, permettent de mesurer le dabigatran dans le plasma en utilisant une calibration homologue. Les valeurs usuelles de la Cmax à l'équilibre sont de l'ordre de 130 et 200 ng/mL après la prise de 110 et 150 mg respectivement, mais avec une large variabilité interindividuelle (CV de l'ordre de 80 %), liée au sexe (valeurs supérieures chez la femme), au poids, à l'âge, à la filtration rénale et aux interférences médicamenteuses avec la P-gp. Cette variabilité importante ne remet pas en cause le principe du traitement à dose fixe, sans ajustement au poids ni à un test de coagulation.

Antagonisation Le dabigatran étexilate est fortement lipophile et peut être absorbé par le charbon activé en cas d'intoxication massive récente. Le dabigatran lui-même n'a pas d'antidote spécifique. Il est faiblement lié aux protéines plasmatiques et peut être éliminé par dialyse ou hémofiltration. Parmi les agents de réversion non spécifiques, seul le complexe prothrombinique activé (Feiba®) a montré une certaine efficacité chez le rat.

Effets secondaires L'incidence d'hémorragie majeure du dabigatran est voisine de celle des traitements comparateurs dans les essais en chirurgie orthopédique ou chez les patients en fibrillation atriale. Chez ces derniers, les hémorragies intracérébrales furent environ 3 fois moins fréquentes que sous AVK. En revanche, une augmentation des hémorragies gastro-intestinales a été observée avec la dose la plus forte, ce qui est à mettre en relation avec la médiocre tolérance gastrique (dyspepsie rapportée par 10 % des patients). Il n'y a pas d'autre effet secondaire sérieux, en particulier pas de toxicité hépatique, contrairement au premier anti-IIa oral direct, le mélagatran, retiré en raison de cet effet indésirable.

Inhibiteurs directs du facteur Xa

RIVAROXABAN (XARELTO®) [10]

Structure et mode d'action Le rivaroxaban est une petite molécule de 436 Da qui inhibe réversiblement le facteur Xa en s'associant de façon non covalente à la poche catalytique de l'enzyme (Ki : 0,4 nM). Le rivaroxaban inhibe le facteur Xa libre, associé au complexe d'activation de la prothrombine ou lié au caillot (CI_{50} : 0,7, 2 et 75 nM respectivement). In vitro, il inhibe la génération de thrombine, dont il prolonge la phase d'initiation et réduit l'amplitude du pic de façon proportionnelle à la concentration.

Expression de l'activité et présentation Bien que le rivaroxaban développe une puissante activité anti-Xa, son activité ne doit pas être exprimée en unités anti-Xa par référence au standard héparinique. La dose est exprimée en mg (comprimés à 10 mg) et sa concentration plasmatique en µg/L.

Pharmacocinétique Le rivaroxaban est rapidement absorbé par voie orale (Tmax : 2-4 heures). Sa biodisponibilité est comprise entre 80 et 100 %. Elle n'est pas influencée par les anti-acides. Le transporteur principal étant la P-gp, les forts inhibiteurs de P-gp augmentent d'un facteur 2 à 3 l'exposition au médicament et leur co-administration est contre-indiquée. Sa pharmacocinétique est linéaire. La demi-vie moyenne d'élimination est comprise entre 7 et 11 heures. L'état d'équilibre est atteint après 3 à 5 jours de traitement. Un tiers de la dose est excrété par le rein sous forme active. L'insuffisance rénale augmente également l'exposition au produit, mais d'une façon relativement modérée (+ 64 % pour une ClCr < 30 mL). Les deux tiers restants sont inactivés par hydroxylation via plusieurs cytochromes (CYP3A4/3A5, CYP2J2) ou par hydrolyse. Les métabolites sont ensuite éliminés, à parts égales par le rein et par voie biliaire. La multiplicité de ces voies métaboliques explique le relativement faible degré d'interférence des substrats ou inducteurs des CYP3A4.

Les conditions d'administration (jeûne/repas), l'âge, le sexe, le poids, l'insuffisance hépatique modérée et la fonction rénale n'ont, lorsqu'ils sont considérés individuellement, qu'une influence limitée sur l'exposition au médicament, mais leur combinaison explique que la variabilité interindividuelle de l'exposition au médicament, après administration d'une dose fixe, est élevée (CV compris entre 60 et 90 %), à l'état d'équilibre, et encore davantage en postopératoire immédiat. Cette variabilité importante ne remet pas en cause le principe du traitement à dose fixe sans ajustement au poids ni à un test de coagulation.

Pharmacodynamique Le rivaroxaban a un effet sur tous les tests de coagulation, sauf le temps de thrombine. Il allonge modérément le TCA mais de façon variable suivant la composition du réactif, avec un effet de plateau aux fortes concentrations. Il allonge le temps de Quick de façon variable suivant le réactif. L'expression du résultat en INR ne réduit pas, mais au contraire augmente la variabilité entre les réactifs. La mesure de l'activité anti-Xa plasmatique, si elle est réalisée avec une calibration par un standard héparinique, indique des activités très élevées

(Cmax > 2 UI/mL). En utilisant le rivaroxaban comme étalon, les valeurs usuelles de Cmax à l'équilibre sont de l'ordre de 125 ± 80 µg/L après prise de 10 mg et pratiquement le double après 20 mg.

Antagonisation Le rivaroxaban n'a pas d'antidote spécifique. Un leurre du médicament (facteur Xa recombinant dépourvu du domaine Gla nécessaire à la fixation aux phospholipides et dont le site catalytique est inactif) est efficace in vitro, mais aucun essai clinique n'a été rapporté. Le rivaroxaban est fortement lié aux protéines plasmatiques, et non dialysable. Il ne pourrait être éliminé que par échange plasmatique. Les agents de réversion non spécifiques (rfVIIa, complexe prothrombinique activé ou non) sont partiellement efficaces in vitro ou chez l'animal. Ils peuvent être utilisés en sauvetage devant un saignement réfractaire aux tentatives hémostatiques usuelles.

Effets secondaires L'incidence d'hémorragie majeure du rivaroxaban est voisine de celle des traitements comparateurs dans les essais en chirurgie orthopédique ou chez les patients en fibrillation atriale. Chez ces derniers, les hémorragies dans un organe critique, intracérébrales notamment, furent environ 2 fois moins fréquentes que sous AVK. Il n'y a pas d'autre effet secondaire sérieux rapporté par la pharmacovigilance depuis la commercialisation du médicament.

APIXABAN (ELIQUIS®)

L'apixaban est une petite molécule chimique (460 Da) qui inhibe réversiblement le facteur Xa (Ki : 0,08 nM). Sa biodisponibilité par voie orale est de 50 %. L'absorption n'est pas affectée par le repas ni par la co-administration d'anti-acides. La Tmax est de 3 à 4 heures et la demi-vie voisine de 12 heures. L'état d'équilibre est atteint au 3e jour. L'élimination de la dose absorbée se fait par conversion métabolique suivant différentes voies et pour moins de 30 % par filtration rénale. L'insuffisance hépatique n'affecte pas significativement la pharmacocinétique. L'apixaban est un substrat des transporteurs dont la P-gp et, à un degré moindre, de CYP3A4. La multiplicité des voies métaboliques et d'élimination atténue l'effet de chacune des variables intrinsèques (âge, sexe poids, fonction rénale ou hépatique) et extrinsèques (interférences médicamenteuses) prises individuellement, mais leur possible combinaison explique une forte variabilité des concentrations plasmatiques. L'apixaban modifie faiblement l'INR (< 1,5 aux concentrations pharmacologiques, 50 et 200 ng/mL en moyenne après l'administration de 2,5 et 10 mg respectivement). La courbe dose-réponse du TCA est très plate. Le médicament, en attente d'AMM, est administré à dose fixe fonction de l'indication, sans surveillance biologique. L'apixaban n'a pas d'antidote spécifique, mais, à la dose de 2 fois 2,5 mg/j, il est apparu moins hémorragique que l'énoxaparine et, dans une population particu-lière de patients en fibrillation

Agents antiplaquettaires (AAP)

L'activation des plaquettes joue un rôle primordial dans l'athérothrombose et les agents antiplaquettaires ont une place prépondérante dans la prévention de la récidive d'événements ischémiques chez les patients à risque. L'efficacité des AAP actuellement sur le marché – principalement l'aspirine et le clopidogrel – est limitée avec pour l'aspirine une diminution relative de 18 % des événements cardiovasculaires par comparaison à un placebo [11], et pour le clopidogrel un phénomène de faible réponse biologique qui touche près de 30 % des patients traités et qui a une importance clinique [12], sans toutefois justifier un contrôle biologique en pratique de routine [13].

Les cibles des AAP (Figure 13-2) sont les voies d'amplification de l'activation plaquettaire initiale, qui bloquent la production de thromboxane (Tx) A2 (aspirine par exemple) ou la liaison de l'adénosine diphosphate (ADP) au récepteur P2Y12 des plaquettes (thiénopyridines par exemple). Les inhibiteurs du récepteur plaquettaire au fibrinogène (GPIIbIIIa, intégrine α2b-β3) sont des molécules qui empêchent l'agrégation des plaquettes via le blocage du récepteur en question (abciximab, tirofiban, eptifibatide).

Les limites principales des AAP sont leur impact clinique limité, leur délai d'action qui peut être long, la variabilité de leur réponse biologique et l'inhibition irréversible de la fonction plaquettaire, qui a une importance particulière dans un contexte péri-opératoire. La variabilité de réponse biologique du clopidogrel et le rôle crucial dans la fonction plaquettaire de la boucle d'amplification de l'ADP via P2Y12 font que l'effort des entreprises pharmaceutiques s'est concentré sur de nouvelles molécules ciblant ce récepteur.

Aspirine

Mode d'action

L'effet principal de l'aspirine sur les plaquettes est d'inhiber de manière irréversible la prostaglandine (PG) H synthase 1 (appelée également COX-1) qui catalyse la conversion d'acide arachidonique en PGH2. La PGH2 est un précurseur de plusieurs prostanoïdes, dont le TxA2, dans les plaquettes et la prostacycline (PGI2) dans les cellules endothéliales. Alors que le TxA2 plaquettaire est issu en majeure partie de la COX-1 des plaquettes, la PGI2 provient à la fois de l'activité de la COX-1 et surtout de l'activité de la COX-2. De plus fortes doses d'aspirine sont nécessaires pour inhiber la COX-2 que pour la COX-1.

PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, le pic plasmatique de l'aspirine apparaît après 30 à 40 minutes. Les formulations gastroprotégées ont un délai d'absorption plus long. La demi-vie plasmatique du médicament est courte (15 à 20 minutes).

PHARMACODYNAMIQUE

L'inhibition de la COX-1 est rapide et irréversible, grâce à une acétylation d'un résidu sérine en position 529 qui fait suite à un ancrage de faible affinité de l'aspirine sur une arginine en position 120 de la COX-1. L'effet biologique d'une faible dose d'aspirine sur la production de TxA2 des plaquettes est maximal dans les 4 heures suivant l'ingestion [14]. Seulement 10 % du pool plaquettaire étant renouvelés chaque jour, une administration quotidienne d'aspirine est en général suffisante pour maintenir une quasi complète inhibition de la production de TxA2. Étant donné le caractère irréversible de la liaison de l'aspirine à la COX-1, le recouvrement d'une fonction plaquettaire normale dépend du taux de renouvellement plaquettaire. Cependant, les plaquettes sont capables de produire la COX-1 de novo à partir

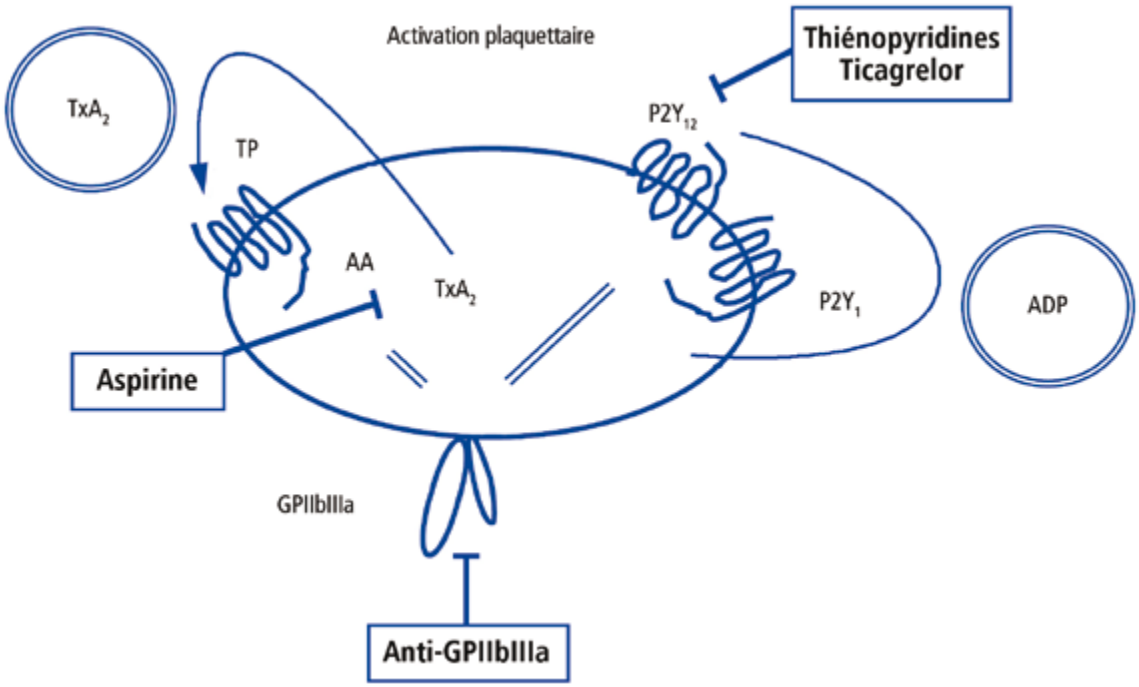


Figure 13-2 Cibles des AAP les plus couramment utilisés.
Les AAP peuvent être divisés en deux groupes : les inhibiteurs de la fonction plaquettaire (aspirine et thiénopyridines), molécules qui agissent en amont de l'activation du récepteur plaquettaire au fibrinogène sur les principales voies d'amplification d'activation que sont le thromboxane A2 (TxA2) et l'adénosine diphosphate (ADP). Les anti-agrégants plaquettaires représentent le deuxième groupe d'AAP et inhibent spécifiquement le récepteur au fibrinogène (GPIIbIIIa, intégrine α2b-β3). Les anti-GPIIbIIIa comprennent l'abciximab, le tirofiban, et l'eptifibatide. Tous les AAP ont des cibles spécifiques sur la plaquette.

d'ARN messager résiduel. Ainsi, la production de TxA2 plaquettaire augmente dès le 3e jour de non-prise et revient à la normale entre le 5e et 7e jour [14].

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'administration concomitante d'aspirine et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, en particulier l'ibuprofène et le naproxène) entraîne un défaut d'inhibition de la COX-1 par l'aspirine [15]. L'ibuprofène et l'aspirine sont en compétition pour une fixation réversible à la COX-1 sur un site d'ancrage commun (arginine 120), mais l'ibuprofène n'a qu'une action transitoire sur l'activité de la COX-1 par un mécanisme allostérique empêchant l'acide arachidonique d'accéder au site catalytique de l'enzyme. La demi-vie plasmatique plus longue de l'ibuprofène comparée à l'aspirine lui confère un autre avantage dans cette compétition qui empêche l'aspirine d'exercer son inhibition irréversible de la COX-1 par acétylation de la Ser529. Lorsque l'ibuprofène est éliminé, la COX-1 plaquettaire n'est plus inhibée. Si la prise d'ibuprofène précède celle d'aspirine et est répétée plusieurs jours consécutifs, une proportion de plus en plus importante des plaquettes aura une COX-1 active.

Thiénopyridines

La ticlopidine a été la première thiénopyridine sur le marché. Le risque d'agranulocytose (environ 1 % des patients), et de purpura thrombotique thrombocytopénique (0,02 %) a conduit à son remplacement par le clopidogrel, qui a moins d'effets secondaires hématologiques. Le prasugrel est la thiénopyridine dite de troisième génération et, comparé au clopidogrel, est plus efficace biologiquement et cliniquement. Les thiénopyridines sont des promédicaments qui nécessitent une activation par plusieurs cytochromes P450 (CYP) hépatiques et estérases. La nécessité d'une activation hépatique du médicament entraîne un délai entre 3 et 7 jours entre la prise de la thiénopyridine à la dose d'entretien et son effet antiplaquettaire. Ce délai peut cependant être ramené à quelques heures par l'administration d'une dose de charge en début de traitement.

Clopidogrel (Plavix®)

PHARMACOCINÉTIQUE

La biodisponibilité du clopidogrel après administration par voie orale est de 50 à 85 %. Le médicament est rapidement dégradé, pour l'essentiel en métabolites inactifs par des estérases, et pour une faible part en un composé actif de très courte demi-vie qui comprend un groupe thiol capable de se lier à un résidu cystéine du récepteur P2Y12, qu'il bloque ainsi irréversiblement. Cette transformation en composé actif comprend deux étapes qui impliquent plusieurs cytochromes hépatiques (CYP3A4, CYP3A5 puis CYP2B6, CYP1A2, CYP2C9 et CYP2C19). Les modalités d'activation du clopidogrel – en particulier le rôle du CYP2C19 – ont récemment été remises en question et il semblerait que l'activité d'une estérase, la paraoxonase 1, ait un rôle

majeur dans la dernière étape d'activation [16], mais ces données n'ont cependant pas été confirmées dans une étude récente [17]. Le pic plasmatique de la concentration des métabolites du clopidogrel apparaît entre 1 et 2 heures après l'ingestion et l'élimination se fait par les fèces (50 %) et par voie rénale (50 %).

PHARMACODYNAMIQUE

Le phénomène de faible réponse biologique toucherait près de 30 % des patients. Cette variabilité de réponse est à mettre en relation avec le rendement de la conversion métabolique, qui dépend de plusieurs facteurs, notamment l'activité de certains cyto-chromes (CYP2C19 par exemple). Des facteurs comme le poids corporel, la dose du médicament ou la présence de diabète sont également des facteurs connus pour influencer la réponse biolo-gique au clopidogrel. Une fonction plaquettaire quasi normale est retrouvée dans la majorité des cas après 4 à 7 jours de non-prise [18], mais certains patients ont besoin d'un délai plus important.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Plusieurs interactions médicamenteuses ont été décrites avec d'autres molécules métabolisées par des cytochromes : benzodiazépines, inhibiteurs de recapture sérotoninergique, anticalciques, statines et inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier l'oméprazole. Quelques études ont suggéré que l'association oméprazole et clopidogrel aurait des conséquences cliniques et la *Food and drug administration* a émis des recommandations de prudence quant à la coprescription de clopidogrel et d'inhibiteurs de la pompe à protons.

Prasugrel (Efient®)

PHARMACOCINÉTIQUE

Comparé au clopidogrel, le mode d'activation métabolique du prasugrel est plus direct. Les métabolites actifs du clopidogrel et du prasugrel ont la même affinité pour le récepteur P2Y12 mais, alors que le clopidogrel a deux voies de métabolisation qui sont en compétition (la voie des estérases vers un métabolite inactif étant prépondérante), le prasugrel n'a qu'une voie métabolique comprenant une hydrolyse par des estérases, suivie d'une oxydation par des CYP. Les CYP3A et CYP2B6 sont responsables de plus de la moitié de la transformation. Le métabolisme plus simple du prasugrel explique le meilleur rendement de l'activation du médicament et sa moindre variabilité individuelle. L'élimination se fait essentiellement par les fèces.

PHARMACODYNAMIQUE

L'efficacité pharmacodynamique du prasugrel est environ 10 fois supérieure à celle du clopidogrel et son délai d'action est plus court. Le pic plasmatique du métabolite actif apparaît 30 minutes après l'ingestion. Une inhibition de la fonction plaquettaire de 20 % est mesurable à 30 minutes et l'effet anti-agrégant plaquettaire maximal est atteint 1 à 2 heures après l'absorption d'une dose de charge de 60 mg. L'effet pharmacodynamique stable est atteint après 2 à 4 jours d'une prise de 10 mg/j. L'intensité de l'inhibition plus importante du prasugrel par rapport au clopidogrel fait que le renouvellement plaquettaire doit être plus important après arrêt de cet AAP avant que la fonction plaquettaire globale soit restaurée. Il existe également une variabilité non négligeable de réponse biologique au prasugrel et, bien que la prévalence de non-réponse biologique au excessive et un risque excessif de saignement est probablement non négligeable. À noter que les sujets âgés et de faible poids corporel ont un risque particulièrement accru de saignement lors du traitement par prasugrel selon l'analyse de sous-groupes de l'étude de phase III TRITON-TIMI 38. Une récupération complète est attendue à partir du 7e jour de non-prise.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Étant donné le rôle des cytochromes hépatiques pour l'activation du prasugrel (notamment CYP3A4 et CYP2B6), il y a un risque théorique d'interaction médicamenteuse avec des produits utilisant le même système de métabolisation. Les études d'interaction effectuées à ce jour n'ont cependant pas montré d'effet pharmacodynamique important [19].

Ticagrélor (Brilique®)

Le ticagrélor est un inhibiteur non compétitif réversible du récepteur P2Y12. Sa structure est une (cyclopentyltriazolo)-pyrimidine, premier antiplaquettaire de cette catégorie chimique. Il est en attente d'AMM.

Pharmacocinétique et pharmacodynamique

Le ticagrélor est absorbé par voie orale et ne requiert pas de transformation hépatique pour être actif. Le pic de la concentration plasmatique apparaît dans les 2 heures après l'ingestion et la demi-vie du produit est de 7 heures en moyenne [20]. Le ticagrélor a une efficacité biologique plus rapide et plus intense que le clopidogrel. En revanche, le caractère réversible de la liaison au P2Y12 et sa courte durée de vie impliquent une administration biquotidienne. L'efficacité du ticagrélor n'est pas modifiée par les variations du gène du P2Y12, ni par des différences de sexe ou d'âge. L'arrêt de la prise du médicament conduit à un recouvrement plus rapide de la fonction plaquettaire par rapport aux thiénopyridines. Après 3 jours de non-prise, la réponse d'agrégation plaquettaire à l'ADP évaluée est comparable à celle obtenue après 5 jours de non-prise de clopidogrel [21].

Il est à mentionner que le ticagrélor a présenté des effets secondaires particuliers dans l'étude de phase III (PLATO) qui sont une dyspnée et des troubles du rythme cardiaque sans conséquence clinique. Un effet du ticagrélor sur la régulation des récepteurs à l'adénosine a été évoqué comme responsable de ces effets secondaires [22].

Inhibiteurs du récepteur GPIIbIIIa

Il existe trois inhibiteurs du récepteur au fibrinogène commercialisés : l'abciximab (Reopro®), fragment Fab d'un anticorps murin monoclonal humanisé, l'eptifibatide (Integrilin®), heptapeptide cyclique synthétique et le tirofiban (Agrastat®), antagoniste non peptidique. Ces molécules se lient à la séquence KQAGDV du récepteur GPIIbIIIa, activé ou non, et bloquent sa liaison au fibrinogène. L'affinité de l'abciximab est très supérieure à celle du tirofiban ou de l'eptifibatide. Ces médicaments sont administrés en perfusion IV. Leur demi-vie varie d'une dizaine de minutes pour l'abciximab à 3 heures pour l'eptifibatide. L'effet pharmacodynamique du tirofiban et de l'eptifibatide disparaît au bout de 4 à 8 heures, mais celui de l'abciximab se prolonge de plusieurs jours en raison de sa forte affinité pour le ligand. Une thrombopénie survenant rapidement est un effet secondaire rare qui pose le

diagnostic différentiel avec une TIH lorsque qu'une héparine est prescrite en même temps. Les thrombopénies des anti-GPIIbIIIa sont très profondes, ce qui les distingue de celles des TIH.

Conclusion

Les limites des anticoagulants traditionnels ont justifié la recherche de nouveaux médicaments et ont conduit, en particulier, au développement des inhibiteurs directs de la thrombine ou du facteur Xa. La connaissance des propriétés pharmacologiques propres à chacun permettra, lorsqu'ils seront disponibles dans une large variété d'indications, de choisir celui qui convient le mieux aux caractéristiques du patient [23]. Du fait de leur large marge thérapeutique, ils sont utilisés, sans ajustement de dose et sans surveillance biologique. L'expérience manque pour les situations critiques, ce qui justifie une certaine prudence et le recours à des examens biologiques simples. Les limites des AAP traditionnels (aspirine, clopidogrel) en monothérapie ont justifié la recherche de médicaments plus puissants et dont l'effet pharmacodynamique soit plus prédictible. Toutefois, le risque hémorragique de la bithérapie aspirine/clopidogrel est supérieur à celui des AVK [24] et les nouveaux APP paient le prix de leur efficacité supérieure par un risque accru de saignement, qui imposent également la prudence dans les situations critiques, notamment péri-opératoires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest. 2008;133:141S-59S.
2. Blossom DB, Kallen AJ, Patel PR, Elward A, Robinson L, Gao G, et al. Outbreak of adverse reactions associated with contaminated heparin. N Engl J Med. 2008;359:2674-84.
3. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. Annu Rev Med. 2010;61:77-90.
4. Samama MM, Gerotziafas GT. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux). Thromb Res. 2003;109:1-11.
5. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest. 2008;133:160S-98S.
6. Pernod G, Godiér A, Gozalo C, Tremey B, Sié P; FNAH. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). Thromb Res. 2010;126:e167-74.
7. Di Nisio M, Middeldorp S, Buller HR. Direct thrombin inhibitors. N Engl J Med. 2005;353:1028-40.
8. Hacquard M, de Maistre E, Lecompte T. Lepirudin: is the approved dosing schedule too high? J Thromb Haemost. 2005;3:2593-6.
9. Eisert WG, Hauel N, Stangier J, Wienen W, Clemens A, van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30:1885-9.
10. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitza D, Mueck W, Laux V. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30:376-81.
11. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373:1849-60.
12. Combescure C, Fontana P, Mallouk N, Berdague P, Labruyere C, Barazer I, et al. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2009;8:923-33.
13. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. J Am Coll Cardiol. 2010; 56:919-33.
14. Patrono C, Ciabattoni G, Pinca E, Pugliese F, Castrucci G, De Salvo A, et al. Low dose aspirin and inhibition of thromboxane B2 production in healthy subjects. Thromb Res. 1980;17:317-27.
15. Bonvini RF, Reny JL, Mach F, Zeller T, Fontana P. Acute coronary syndrome and its antithrombotic treatment: focus on aspirin and clopidogrel resistance. Curr Vasc Pharmacol. 2009;7:198-208.
16. Bouman HJ, Schömig E, van Werkum JW, Velder J, Hackeng CM, Hirschhäuser C, et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. Nat Med. 2011;17:110-6.
17. Sibbing D, Koch W, Massberg S, Byrne RA, Mehilli J, Schulz S, et al. No association of paraoxonase-1 Q192R genotypes with platelet response to clopidogrel and risk of stent thrombosis after coronary stenting. Eur Heart J. 2011;32:1605-13.
18. Price MJ, Teirstein PS. Dynamics of platelet functional recovery following a clopidogrel loading dose in healthy volunteers. Am J Cardiol. 2008;102:790-5.
19. Ancrenaz V, Daali Y, Fontana P, Besson M, Samer C, Dayer P, et al. Impact of genetic polymorphisms and drug-drug interactions on clopidogrel and prasugrel response variability. Curr Drug Metab. 2010;11:667-77.
20. Teng R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y(12) receptor antagonist, in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66:487-96.
21. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. Circulation. 2009;120:2577-85.
22. Serebruany VL, Atar D. The PLATO trial: do you believe in magic? Eur Heart J. 2010;31:764-767.
23. Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. Thromb Haemost. 2010;103:572-85.
24. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med. 2010;170:1433-41.

Anesthésie

Généralités
Chapitres 14 à 27

Selon les spécialités chirurgicales
Chapitres 28 à 37

Selon le terrain
Chapitres 38 à 43

ÉVALUATION PRÉ-OPÉRATOIRE 14

Christine TRAN et Pierre ALBALADEJO

L'évaluation pré-opératoire d'un patient au cours de la consultation d'anesthésie ne peut être réalisée que par un médecin anesthésiste-réanimateur. Il s'agit d'une étape clé de la prise en charge globale des patients devant bénéficier d'une intervention diagnostique et/ou thérapeutique nécessitant soit une anesthésie générale, soit une anesthésie ou une analgésie locorégionale, soit une sédation. La consultation d'anesthésie est devenue obligatoire depuis le décret du 5 décembre 1994 [1]. Nous nous attacherons au cours de ce chapitre à donner les grands principes de l'évaluation pré-opératoire en la considérant comme étant la première étape d'une véritable « chaîne de soins », dont le but est de réduire les risques et les dysfonctionnements afin d'améliorer la qualité des soins. Nous nous appuierons sur plusieurs recommandations publiées par la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), disponibles sur le site www.sfar.org. Nous discuterons de l'évaluation pré-opératoire **à l'exclusion** des critères de difficultés de contrôle des voies aériennes supérieures.

Objectifs de la consultation d'anesthésie

Le contenu de la consultation d'anesthésie a nettement évolué. C'est d'abord et avant tout l'occasion d'établir une relation avec le patient afin de lui apporter toutes les informations nécessaires à une bonne compréhension du déroulement de l'acte chirurgical. C'est l'essence même de la consultation d'anesthésie [2]. L'autre aspect de la consultation d'anesthésie réside dans l'évaluation précise de l'état du patient avant une intervention chirurgicale et dans l'élaboration d'une stratégie de diminution du risque périopératoire. En pratique, il s'agit de définir les actions pour optimiser les grandes fonctions vitales, choisir la technique anesthésique la plus adaptée, définir le suivi postopératoire (analgésie, structure de surveillance) et surtout optimiser l'enchaînement de ces étapes.

Évaluation médicale pré-opératoire/ optimisation de la prise en charge globale médicochirurgicale

Il s'agit évidemment de l'élément clé de la consultation d'anesthésie. Elle repose à la fois sur l'examen du dossier médical et sur l'examen clinique du patient. Les conclusions de cette évaluation doivent être notées par écrit, datées et signées par le médecin anesthésiste-réanimateur responsable.

L'objectif de cet examen est d'optimiser la prise en charge du patient tout au long du processus d'anesthésie. En d'autres termes, il s'agit d'utiliser au mieux les ressources humaines et techniques de la structure médicale impliquée afin de proposer la meilleure prise en charge du patient devant bénéficier d'un geste chirurgical. Le décret du 5 décembre 1994 stipule que la consultation d'anesthésie doit être réalisée suffisamment à distance d'un acte opératoire programmé. Ce délai a plusieurs objectifs : laisser au patient le temps de réflexion nécessaire pour consentir librement à l'acte chirurgical nécessitant l'anesthésie au sens large ; permettre au médecin anesthésiste-réanimateur de demander les examens complémentaires ou les consultations spécialisées qu'il juge pertinents ; enfin, en récupérer les résultats afin de définir les traitements nécessaires pour améliorer l'état de santé du patient avant la chirurgie. Cette étape d'évaluation médicale se déroule parallèlement à la programmation du patient.

Information du patient et recueil du consentement éclairé

La consultation d'anesthésie est un moment privilégié pour discuter avec le patient et établir avec lui une relation patient-médecin, relation fondamentale pour le déroulement de la prise en charge [3]. La visite pré-opératoire la veille de l'intervention ne fait que renforcer cette relation, mais elle ne remplace aucunement le contact établi lors de la consultation d'anesthésie. Par ailleurs, il est impensable d'imaginer établir une qualité identique dans la relation médecin-malade le matin même de l'intervention, alors que le patient est prémédiqué. Enfin, il faut souligner que la qualité de cette relation est primordiale dans les suites d'un éventuel incident ou accident d'anesthésie. Il apparaît que les poursuites médicojudiciaires sont d'autant plus fréquentes que les capacités relationnelles du médecin ont été insuffisantes ou inadaptées [4]. Il peut cependant, et assez souvent, arriver que le médecin effectuant la consultation ne soit pas celui qui sera amené à pratiquer l'acte d'anesthésie, et ce pour des raisons d'organisation propres à chaque structure [5]. Trois notions semblent alors fondamentales. La première est d'en informer les patients si cette situation est d'emblée prévisible. La seconde notion est de préciser que toutes les informations qui ont été recueillies lors de la consultation sont notées dans le dossier médical, lequel sera systématiquement consulté le matin de l'intervention par le médecin présent au bloc opératoire. Enfin, la troisième notion est qu'il est certainement rassurant pour les patients d'apprendre que les attitudes

concernant la prise en charge anesthésique ont été rationalisées dans le service, après concertation entre tous les praticiens, et qu'ainsi le médecin anesthésiste-réanimateur présent au bloc opératoire utilisera la technique anesthésique la plus adaptée à la situation. Cela suppose évidemment un véritable esprit d'équipe d'anesthésie.

Au terme de la consultation d'anesthésie, le patient doit donc être informé de la technique d'anesthésie envisagée, ou des différentes techniques possibles le cas échéant, ainsi que des avantages et inconvénients. En cas d'anesthésie locorégionale, il faut toujours informer de la possibilité du recours à l'anesthésie générale en cas d'échec. Il en est de même en cas de modification de la stratégie chirurgicale. Par ailleurs, les impératifs liés à une procédure de type ambulatoire doivent être clairement expliqués. Enfin, il faut délivrer une information claire, loyale et appropriée sur le risque transfusionnel, sur les techniques d'analgésie postopératoire et sur le séjour en salle de surveillance postinterventionnelle, voire en réanimation, afin de limiter le stress lié à l'environnement de ces structures. Au terme de la consultation, le patient doit être informé du risque péri-opératoire, en sachant qu'il n'est pas nécessaire de le chiffrer précisément, mais plutôt de fournir les éléments

Organisation pratique de la consultation d'anesthésie

La consultation d'anesthésie doit s'effectuer dans des locaux adaptés. Le regroupement de l'ensemble des consultations (consultation centralisée) peut en améliorer le fonctionnement. Cette consultation centralisée devrait, idéalement, comporter un bureau d'accueil, une salle d'attente, un secrétariat, plusieurs salles d'examens et une salle permettant les prélèvements sanguins. Un appareil permettant d'effectuer un électrocardiogramme doit être disponible. Pour le bon déroulement de la consultation, il est indispensable que le médecin, ou le chirurgien adressant le patient, joigne une lettre mentionnant l'acte prévu, la date envisagée de l'intervention, les principaux antécédents du patient, ses traitements et la nécessité ou non de procédures particulières (gestion de traitements médicaux, anesthésie ambulatoire...). Dans le même ordre d'idée, il est important qu'une lettre datée et signée par le médecin anesthésiste soit adressée en retour au chirurgien, mentionnant les conclusions de l'évaluation pré-opératoire, les examens complémentaires éventuellement demandés et la structure de surveillance postopératoire envisagée. Cette concertation entre médecin anesthésiste-réanimateur et chirurgien n'est pas obligatoirement écrite, elle peut être effectuée lors de réunions pluridisciplinaires précédant l'inscription des patients sur le programme opératoire.

Évaluation médicale pré-opératoire (Tableau 14-I)

Les objectifs de cette évaluation sont :

– évaluer l'état du patient par l'analyse du dossier médical, par l'interrogatoire combiné à l'examen clinique ;

– prescrire d'éventuels examens complémentaires ou de consultations spécialisées en fonction des conclusions de l'examen clinique ;

– décider, au vu de ces éléments, de la stratégie à mettre en œuvre pour diminuer le risque péri-opératoire : gestion des traitements médicaux, mise en route de traitements spécifiques préopératoires, choix de la technique anesthésique, prise en charge postopératoire ;

– décider de la prémédication du patient ;

– évaluer à terme le risque péri-opératoire pour le mettre en balance avec le bénéfice attendu de la chirurgie, de manière collégiale (anesthésiste, chirurgien, patient).

La majorité des patients endormis en France étant classés ASA 1 ou 2, l'ensemble de la procédure peut être réalisé au terme de la consultation d'anesthésie, ou éventuellement après avoir récupéré les résultats des examens complémentaires. Néanmoins, dans certains cas difficiles, cette évaluation pré-opératoire peut nécessiter plusieurs jours pour récupérer les résultats des examens et consultations spécialisées, mettre en route les traitements nécessaires et obtenir l'amélioration du patient, voire discuter du dossier en staff pluridisciplinaire avant de rendre au chirurgien un avis définitif.

Examen clinique

Il repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique, et permet d'évaluer la gravité de certaines pathologies connues chez le patient, ce qui correspond en pratique aux conséquences éventuelles que ces pathologies pourraient avoir sur la morbidité péri-opératoire en fonction du geste chirurgical envisagé (par exemple, sévérité de l'hypertension artérielle chez un hypertendu connu). Il s'agit également de déterminer la probabilité que le patient ait ou non une maladie non diagnostiquée jusqu'à présent et dont les conséquences pourraient modifier la prise en charge péri-opératoire (coronaropathie par exemple). Enfin, de manière plus annexe, cet examen clinique permet de dépister certaines anomalies qui n'auraient pas de conséquences en tant que telles sur la stratégie anesthésique, mais qu'il serait important de confirmer pour la santé du patient au sens large du terme. Il s'agit également de l'occasion de dresser la liste des médicaments pris par le patient, en particulier ceux ayant des conséquences éventuelles pour la conduite de l'anesthésie. Ce n'est qu'au terme de cet examen clinique que

Tableau 14-I Classification de l'*American Society of Anesthesiologists* (Score ASA).

ASA I	Patient n'ayant pas d'autre affection que celle nécessitant l'acte chirurgical
ASA II	Patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction
ASA III	Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction
ASA IV	Patient courant un risque vital du fait de l'atteinte d'une grande fonction
ASA V	Patient moribond dont l'espérance de vie sans intervention chirurgicale est < 24 heures
U	Urgence

la prescription d'examens complémentaires sera décidée. Fisher a montré que la réalisation d'un examen clinique correct permet de diviser par deux le nombre d'examens complémentaires, par quatre le nombre de consultations spécialisées et par neuf le nombre de reports d'intervention.

L'examen clinique est également fondamental pour évaluer un certain nombre de données spécifiques à l'acte anesthésique : critères prédictifs d'une ventilation et/ou d'une intubation difficiles, état buccodentaire, port de lentilles de contact, capital veineux, test d'Allen, installation sur la table d'opération nécessitant certaines précautions. D'un point de vue pratique, l'interrogatoire et l'examen clinique doivent être ciblés sur les pathologies pouvant interférer avec l'anesthésie ou la chirurgie : maladies cardiovasculaires, respiratoires, voies aériennes supérieures, maladies neurologiques, troubles de l'hémostase ou de la coagulation, maladies rénales, digestives ou endocriniennes. Il faut également aborder le mode de vie du patient : catégorie socioprofessionnelle, intoxication éthylique ou tabagique, toxicomanie. Certains considèrent que, sur ces derniers points, les patients sont plus enclins à dire la vérité en répondant à un questionnaire par écrit plutôt qu'au cours d'un interrogatoire classique.

Stratégie de prescription des examens complémentaires

Leurs prescriptions doivent être extrêmement restrictives. Ils doivent répondre à trois objectifs principaux :

– diagnostiquer une pathologie ou un état non suspecté à l'interrogatoire et/ou à l'examen clinique, pouvant nécessiter un traitement pré-opératoire ou un changement de stratégie anesthésique ou interventionnelle ;

– servir de référence pour apprécier l'évolution postopératoire, ou de prérequis pour traiter une éventuelle complication ;

– participer à une évaluation du risque par leur valeur prédictive indépendante d'une complication postopératoire.

Un examen complémentaire n'est en aucun cas une défense face à un hypothétique risque médicolégal. Il ne vaut que parce qu'il permet d'améliorer une prise en charge.

La durée de validité des examens complémentaires n'a pas fait l'objet d'évaluation dans la littérature. En dehors des examens immuno-hématologiques pour lesquels il existe des règles précises de validité, aucune recommandation ne peut être formulée concernant cette question. La décision de ne pas renouveler la prescription d'un examen complémentaire avant une intervention doit être prise au cas par cas en confrontant les données de l'interrogatoire, de l'examen clinique, leurs modifications depuis la date de prescription du (ou des) examen(s) et leur impact éventuel sur les résultats de celui-ci.

Évaluation du risque péri-opératoire : impact de l'âge

La morbimortalité postopératoire a été étudiée à partir d'une cohorte de patients chirurgicaux âgés issue du programme NSQIP du collège américain de chirurgie [7]. Cette cohorte comptait près de 7000 patients chirurgicaux dont 24 % des patients étaient âgés de plus de 70 ans. Dans cette étude, le nombre de facteur de risque pré-opératoire augmente régulièrement avec l'âge, jusqu'à atteindre un plateau vers l'âge de 70 ans. Au-delà de cet âge, le nombre de facteur de risque (2,7 en moyenne par patient) n'augmente plus sensiblement. L'explication avancée par les auteurs est que les patients présentant plus de facteurs de risque sont décédés ou écartés du circuit chirurgical. La morbidité postopératoire augmente de façon linéaire avec l'âge, avec une progression de 0,71 % par an. En particulier, la fréquence des infections postopératoires était supérieure à 10 % chez les sujets âgés de plus de 60 ans. La mortalité postopératoire augmente de façon exponentielle avec l'âge. Le poids des facteurs de risque pré-opératoire augmente avec l'âge et la morbidité conséquente est associée à une mortalité accrue chez les sujets les plus âgés. Ainsi, une hypertension artérielle pré-opératoire, un diabète ou une insuffisance rénale, conduisent chez le sujet âgé à une incidence augmentée d'infarctus du myocarde (5,1 %) et de décès d'origine cardiaque (5,7 %) [8].

Des facteurs de risque péri-opératoire spécifiques aux sujets âgés sont décrits dans la littérature. Ce sont en fait des facteurs témoins de la dégradation fonctionnelle ou de la fragilité : ASA III et IV, chirurgie urgente, comorbidités, faible capacité fonctionnel (< 1-4 équivalent métabolique), mauvais état nutritionnel, hypo-albuminémie, anémie, patients vivant seuls, grabataires [9, 10].

Évaluation cardiovasculaire

Le risque d'événement cardiovasculaire postopératoire est le principal risque médical postopératoire [11, 12]. Les stratégies de prévention de ce risque ont rapidement évolué, aboutissant à l'élaboration de recommandations concordantes [13, 14].

L'évaluation cardiovasculaire pré-opératoire repose sur des marqueurs cliniques, un risque chirurgical spécifique et la capacité fonctionnelle.

Un score clinique doit répondre à plusieurs critères de qualité : il doit être reproductible, facilement utilisable, capable de réaliser une prédiction chiffrée du risque péri-opératoire ; il doit également influencer la décision médicale dans la prise en charge anesthésique du patient (évaluation de l'état général, du risque de complications per- et postopératoires...). En dehors de leur qualité informative (évaluation du niveau de risque), l'utilisation de tels scores permet d'orienter les patients vers la réalisation d'un examen complémentaire pour stratifier puis prévenir le risque testé. Ainsi, selon le théorème général de Bayes, ce sont les patients ayant un risque intermédiaire sur un score clinique qui peuvent être au mieux stratifiés par la réalisation d'un test performant.

En consultation pré-opératoire, les scores cliniques ont ceci de particulier qu'ils doivent s'articuler avec un niveau de risque chirurgical. Ainsi, il est clair que pour un même terrain, la réalisation d'une chirurgie de la cataracte ou de l'aorte n'a pas le même impact. Ceci est difficile à mettre en œuvre. C'est la raison pour laquelle, les décisions de réaliser un examen complémentaire pour stratifier plus avant ou de réaliser une stratégie de prévention (traitement spécifique) se prennent en croisant un risque médical avec un risque lié au patient. L'exemple du score de Lee est exemplaire. C'est le score actuellement le plus utilisé (et recommandé) pour évaluer le risque cardiaque d'un patient coronarien proposé à une chirurgie non cardiaque. Dans l'étude de Lee

Tableau 14-II Score de risque cardiaque de Lee.

Calcul du score de Lee classique	*Facteur de risque*	*Calcul du score de Lee clinique*
1 point	**Chirurgie à haut risque** définie par une chirurgie vasculaire supra-inguinale, intrathoracique ou intrapéritonéal	–
1 point	**Coronaropathie** définie par un antécédent d'infarctus du myocarde, un angor clinique, une utilisation de nitrés, une onde Q sur l'ECG ou un test non invasif de la circulation coronaire positif	1 point
1 point	**Insuffisance cardiaque** définie par un antécédent d'insuffisance cardiaque congestive, d'œdème pulmonaire, une dyspnée nocturne paroxystique, des crépitants bilatéraux ou un galop B3, ou une redistribution vasculaire radiologique	1 point
1 point	**Antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique** ou d'accident cérébral ischémique transitoire	1 point
1 point	**Diabète** avec insulinothérapie	1 point
1 point	**Insuffisance rénale chronique** définie par une créatinine > 2,0 mg/dL (177 µmol/L)	1 point

[15] (Tableau 14-II), l'incidence des complications cardiaques majeures après une chirurgie non cardiaque programmée chez des patients de plus de 50 ans est de 0,4 %, 0,9 %, 7 % et 11 % respectivement en présence de 0, 1, 2 ou 3 des facteurs de risque clinique suscités. Ce score comprend un item chirurgical (chirurgie à haut ou bas risque). Ce score peut s'utiliser sans l'item chirurgical et s'articuler avec un tableau de risque chirurgical à trois niveaux pour décider de la réalisation ou non d'un test fonctionnel.

Le deuxième élément majeur de la stratification est l'évaluation de la capacité fonctionnelle (Tableau 14-III). Il est en effet démontré que le risque cardiaque péri-opératoire et à long terme est augmenté chez les patients à faible aptitude physique (< 4 METs = patients incapables de marcher approximativement 2 km ou de monter d'une traite 1 à 2 étages sans symptômes).

Ceci aboutit à un algorithme de décision pour orienter le patient vers une démarche de prévention (ici, un traitement médical ou, plus exceptionnellement, un geste de revascularisation coronarienne) (Figure 14-1).

Dans l'index décrit par Lee [15], l'âge n'apparaît pas parmi les facteurs de risque (chirurgie à haut risque, coronaropathie, antécédents d'insuffisance cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral, diabète insulinodépendant, insuffisance rénale). Ceci est expliqué par d'une part la sélection des patients (> à 50 ans) et d'autre part le poids plus faible de l'âge face aux autres facteurs.

Ces index et des algorithmes restent néanmoins valides pour les patients âgés. Leur interprétation doit tenir compte de plusieurs paramètres. Contrairement aux populations plus jeunes, la capacité fonctionnelle « physiologiquement » altérée chez le sujet âgé est un facteur de risque sur-représenté dans ces algorithmes. Les niveaux de risques d'événements et de mortalité sont augmentés par rapport à une population standard. Ainsi, il paraît déraisonnable d'exposer des patients très âgés à haut risque clinique pour des chirurgies à risque. Une étude de la Mayo Clinic qui décrit l'augmentation de la fréquence et la mortalité de l'infarctus du myocarde et de l'embolie pulmonaire postopératoire en chirurgie orthopédique majeure avec l'âge illustre cette spécificité du sujet âgé [12, 16].

Tableau 14-III Estimation de la capacité à l'effort (adapté de l'échelle de Dukes).

Aptitude physique (échelle de Dukes)	*METs*	*VO_2 estimée (mL/kg/min)*	*Activité physique réalisable sans symptôme*	*Risque chirurgical estimé*
Excellente	> 10	> 35	Natation Tennis en simple Ski de fond Athlétisme Basketball	**Faible**
Très bonne à bonne	7-10	24,5-35,0	Jouer au tennis en double, au football Danser Gros travaux d'entretien dans la maison Courir sur une courte distance Monter en haut d'une colline Monter 2 étages ou plus Marcher rapidement sur un terrain plat	
Modérée	4-7	14,0-24,5	Monter 1 ou 2 étages Faire du ménage	
Faible	< 4	< 14	Marcher sur terrain plat à 3-5 km/h Marcher à l'intérieur de son domicile Faire sa toilette, s'habiller, manger	Intermédiaire à élevé
Non évaluable	?	?	Aucune	

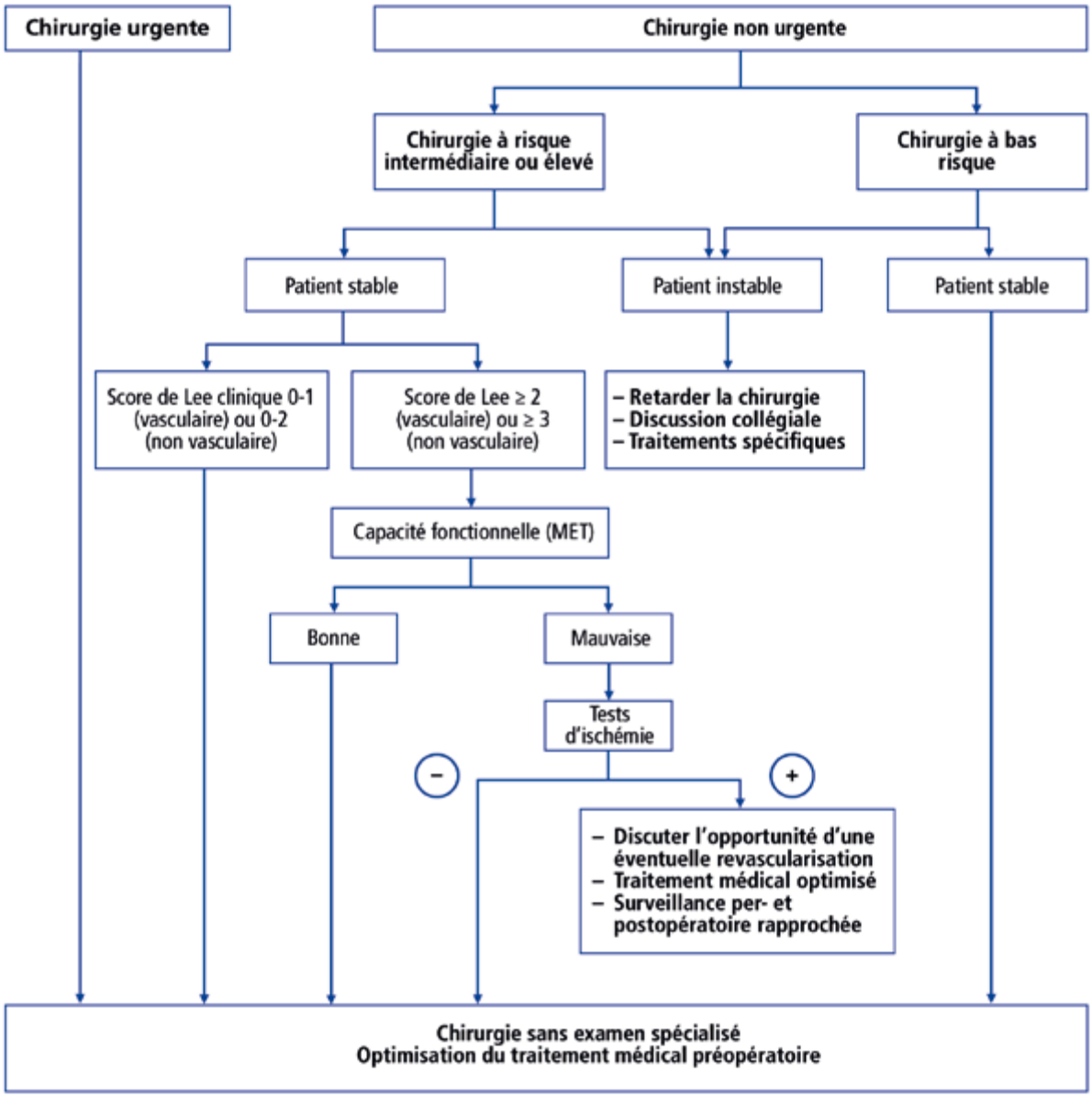


Figure 14-1 Algorithme général de prise en charge du patient coronarien avant chirurgie non cardiaque.

Examens complémentaires

Lors de la consultation pré-anesthésique, le médecin anesthésiste-réanimateur peut être confronté à trois types de situations :

– patients jeunes asymptomatiques, sans facteurs de risque cardiovasculaires ni facteurs de risque de complications cardiaques péri-opératoires : quel que soit le type de chirurgie, ces patients ne devraient pas relever d'une prescription d'examens complémentaires cardiologiques ;

– patients ayant une cardiopathie documentée et traitée : le médecin anesthésiste-réanimateur doit évaluer la gravité et la stabilité de la pathologie ainsi que l'adéquation de sa prise en charge par rapport aux recommandations cardiologiques. Des examens paracliniques peuvent être prescrits si l'intervalle entre le dernier examen paraclinique et l'intervention chirurgicale dépasse l'intervalle recommandé (exemple : contrôle de pacemaker) ou si le patient a présenté une décompensation récente ;

– patients asymptomatiques ayant des facteurs de risque cardiovasculaires, mais pas de cardiopathie diagnostiquée : dans ce cas, des examens cardiologiques peuvent s'inscrire dans une stratégie de dépistage.

En l'absence de nouveaux éléments cliniques, refaire un nouvel ECG lorsqu'un tracé datant de moins de 12 mois est disponible est inutile. De même, prescrire un ECG pour une intervention mineure n'apporte aucun élément permettant de modifier le risque patient puisqu'il est faible. L'âge du patient influe aussi sur la stratégie de prescription : en effet, avant 65 ans, il est recommandé de ne pas prescrire un ECG 12 dérivations de repos avant

une intervention à risque intermédiaire ou élevé (sauf interventions artérielles) en dehors de signes d'appel cliniques et/ou de facteurs de risque et/ou de pathologies cardiovasculaires. Après 65 ans, faire un ECG de repos avant une intervention à risque élevé ou intermédiaire paraît raisonnable.

Concernant l'échocardiographie de repos, la prescription de cet examen ne peut pas être systématique. Il faut limiter les indications d'échocardiographie pré-interventionnelle aux sous-groupes de patients qui peuvent en bénéficier : patients symptomatiques (dyspnée, insuffisance cardiaque de cause inconnue ou récemment aggravée) et patients présentant un souffle systolique non connu ou une suspicion d'hypertension artérielle pulmonaire

Évaluation neuropsychiatrique

L'âge est un facteur de risque de dysfonction cognitive postopératoire [17]. L'altération de la vie de relation qui en découle va marquer un déclin dans la vie du patient. Ainsi, au-delà de 80 ans : 50 % des patients anesthésiés gardent un handicap. L'exemple de la fracture du col est parlant : seul un quart des patients retrouvera son niveau de vie antérieure. La pré-existence de pathologies neuropsychiatriques (syndrome dépressif pré-opératoire, maladie de Parkinson, alcoolisme, traitements anticholinergiques, troubles de l'audition ou de la vue) accroît, pour un même âge, le risque d'épisodes confusionnels postopératoires et donc la morbimortalité [17]. La démence pour un même âge est associée à un risque important de confusion postopératoire. En pré-opératoire, les troubles de mémoire, de compréhension, de langage, la perte de capacité à prendre des décisions, les risques inconsidérés pris par le patient sont autant de facteurs participant à la surmorbidité. De nombreux facteurs favorisants de confusion vont se surajouter en per- et postopératoire (douleur postopératoire, troubles du sommeil, sevrage en benzodiazépines, hypoxémie, hypothermie, troubles métaboliques, rétention urinaire...). En consultation d'anesthésie, la présence de la famille du patient est donc souhaitable afin de l'informer (à défaut du patient) des risques et conséquences d'une anesthésie. De façon plus générale, la polymédication qui est la règle chez le patient âgé, augmente le risque d'interactions médicamenteuses. Il convient de prendre en compte le traitement pré-opératoire. Les données de la littérature concernant le retentissement neuropsychique de l'anesthésie générale par rapport aux techniques locorégionales ne rapportent pas de différence entre les deux techniques [18, 19].

Évaluation respiratoire

L'évaluation respiratoire pré-opératoire a fait l'objet de recommandations cliniques sous l'égide de l'*American College of Physicians* [20]. Les facteurs de risque clairement identifiés qu'un patient développe une complication respiratoire sont liés au patient et à la chirurgie. L'âge, les pathologies respiratoires chroniques de type bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'insuffisance cardiaque congestive, la dépendance fonctionnelle, la classe ASA sont clairement identifiés comme facteurs de risque. D'autres facteurs souvent cités, comme l'asthme ou l'obésité n'apparaissent pas clairement comme des facteurs de risque.

Les interventions suivantes sont associées à un accroissement du risque de complications pulmonaires postopératoires : chirurgie de l'anévrysme de l'aorte, chirurgie thoracique, chirurgie abdominale, chirurgie abdominale haute, neurochirurgie, chirurgie de la tête et du cou, chirurgie en urgence et chirurgie vasculaire. La chirurgie au-delà de 3 à 4 heures est un facteur de risque indépendant de complications pulmonaires postopératoires.

Deux facteurs, le tabagisme et le syndrome d'apnée du sommeil, ont récemment été étudiés de façon extensive.

Tabagisme

Le tabagisme péri-opératoire est associé à une augmentation du risque de mortalité, d'admission en réanimation, de complications infectieuses, coronariennes et respiratoires immédiates. Il existe une augmentation du risque de complications chirurgicales du tabagisme péri-opératoire liée aux effets néfastes sur la microcirculation. Le tabagisme est associé à une augmentation du risque de retard de cicatrisation, de complications infectieuses de la cicatrice, d'éventration après laparotomie, d'infection sternale et médiastinite en chirurgie thoracique, de lâchages de suture digestive et de fistules et de thrombose vasculaire, de consolidation osseuse. Les enfants exposés au tabagisme passif sont plus souvent l'objet d'interventions ORL, qui se compliquent plus fréquemment sur le plan respiratoire.

L'arrêt pré-opératoire du tabagisme diminue toutes ces complications. Cette réduction du risque est proportionnel au délai d'arrêt pré-opératoire. Ainsi, il est identique à celui des patients non-fumeurs après 6 à 8 semaines d'abstinence.

À l'instar de programmes nord-américains, la consultation d'anesthésie est le moment idoine pour proposer aux patients une orientation ou des conseils pour aboutir au sevrage tabagique et ce, quel que soit le délai [21].

Syndrome d'apnées du sommeil

La présence d'un syndrome d'apnée du sommeil majore le risque de difficultés de prise en charge des voies aériennes dans la période postopératoire immédiate, mais son influence sur la survenue des complications pulmonaires postopératoires n'a pas été bien identifiée. Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une affection fréquente qui a des conséquences immédiates et à long terme (hypoxémie et hypercapnie, HTA, HTAP, fragmentation du sommeil). Le diagnostic du SAOS peut être suspecté à l'interrogatoire et à l'examen clinique. La valeur prédictive positive des questionnaires [22] et de l'examen clinique reste médiocre. Le diagnostic de certitude est apporté par la polysomnographie. La présence d'un syndrome d'apnée du sommeil majore le risque de difficultés de prise en charge des voies aériennes dans la période postopératoire immédiate, mais son influence sur la survenue des complications pulmonaires postopératoires n'a pas été bien identifiée.

Les recommandations de prescriptions des examens complémentaires sont identiques pour la radiographie du thorax, les gaz du sang artériels et les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) : il est recommandé **de ne pas prescrire** de manière systématique une radiographie de thorax pré-opératoire, un gaz du sang artériel ou une EFR en chirurgie non cardiothoracique, quel que soit l'âge du patient, sauf en cas de pathologie cardiopulmonaire évolutive ou aiguë. En effet, la valeur prédictive positive de ces différents examens est médiocre et ne permet pas de prédire la survenue de complications ventilatoires postopératoires.

Évaluation de la fonction rénale

La détérioration de la fonction rénale secondaire à une réduction liée à l'âge du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire est un déterminant fondamental du risque de toxicité médicamenteuse chez le sujet âgé. L'excrétion rénale des médicaments est en effet étroitement liée au débit de filtration glomérulaire. Les risques principaux sont la toxicité directe de certains médicaments et l'accumulation de métabolites actifs excrétés par le rein (morphine 6-glucuronide, par exemple) ce qui augmente leurs effets secondaires. Des situations d'hypovolémie et de diminution de la perfusion rénale, souvent présentes lors d'une anesthésie, aggravent la fonction rénale déjà précaire des sujets âgés. Au final, la réduction de l'élimination rénale des médicaments est le facteur pharmacologique le plus important chez le vieillard. En consultation d'anesthésie, une diminution de la clairance de la créatinine doit être systématiquement recherchée. La prise de médicaments altérant la fonction rénale (par exemple : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou anti-inflammatoires non stéroïdiens) chez un patient âgé à la fonction rénale précaire n'est pas exceptionnelle et doit attirer l'attention. Une adaptation du traitement peut être nécessaire. De plus, le choix des médicaments du péri-opératoire doit être adapté avec une vigilance particulière pour les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et la morphine qui peuvent s'accumuler et engendrer des surdosages. Rappelons pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) que le respect des contre-indications mais aussi les posologies et la durée du traitement (2 à 5 jours) doivent être impérativement respectés.

Évaluation de l'hémostase

La détection d'une pathologie congénitale ou acquise de l'hémostase lors de la consultation pré-anesthésique vise à prévenir les complications hémorragiques péri-interventionnelles par une prise en charge médicochirurgicale adaptée. Les déficits congénitaux en facteurs de coagulation et les troubles congénitaux des fonctions plaquettaires à risque hémorragique ont une prévalence globale faible dans la population générale, les plus fréquents étant la maladie de von Willebrand et l'hémophilie A. Les troubles acquis de l'hémostase sont les plus fréquents, liés à une prise médicamenteuse dans la très grande majorité des cas (3 à 5 % de la population française prend un traitement antiplaquettaire, plus de 1 % est traité par antivitamine K).

L'évaluation du risque hémorragique est réalisée d'après l'anamnèse personnelle et familiale, associée à l'examen physique. À l'interrogatoire, les items suivants devraient être recherchés, et la possibilité d'un trouble de l'hémostase pourrait être évoquée devant plus de deux des symptômes suivants :

1) tendance aux saignements prolongés et/ou inhabituels (saignement de nez, petite coupure) ayant nécessité une consultation médicale ou un traitement ;

2) tendance aux ecchymoses et/ou hématomes importants (de plus de 2 cm sans choc) ou très importants pour un choc mineur ;

3) saignement prolongé après une extraction dentaire ;

4) saignement important après une chirurgie (notamment saignement après circoncision ou amygdalectomies) ;

5) pour les femmes :

– ménorragies ayant conduit à une consultation médicale ou un traitement (contraception orale, antifibrinolytiques, fer, etc.) ?

– hémorragie du post-partum ?

6) antécédents dans la famille proche de maladie hémorragique (Willebrand, hémophilie, autre...) ?

Il est recommandé de ne pas prescrire de façon systématique un bilan d'hémostase chez les patients dont l'anamnèse et l'examen clinique ne font pas suspecter un trouble de l'hémostase, quels que soient le grade ASA, le type d'intervention, la technique d'anesthésie choisie (générale, périmédullaire, locorégionale) et quel que soit l'âge de ces patients, à l'exclusion toutefois des enfants qui n'ont pas acquis la marche.

On réalisera un bilan d'hémostase seulement en cas d'hépatopathie, de malabsorption/malnutrition, de maladie hématologique ou de toute autre pathologie pouvant entraîner des troubles de l'hémostase, et pour tout patient sous médicaments anticoagulants, même en l'absence de symptômes hémorragiques. En effet, la mesure du TCA ou du TP avant une intervention peut être utile pour servir de valeur de référence en période postinterventionnelle (exemple : TP avant chirurgie hépatique lourde) ou selon les traitements postinterventionnels prévisibles (TCA si un traitement par héparine non fractionnée est indiqué après intervention). En revanche, aucun examen de laboratoire ne permet d'évaluer le risque de saignement chez un patient traité par des agents antiplaquettaires.

Si l'anamnèse et/ou l'examen clinique sont en faveur d'un trouble de l'hémostase, un avis spécialisé est demandé.

Concernant l'enfant qui n'a pas acquis la marche, et de même l'adulte non interrogeable, il faut probablement prescrire un TCA et une numération des plaquettes afin d'éliminer certaines pathologies constitutionnelles de l'hémostase (exemple : hémophilie).

Gestion péri-opératoire des traitements et dispositifs médicaux

La gestion pré-opératoire des traitements a longtemps été relativement simple et orientée vers un arrêt de la plupart des traitements médicaux. Interrompre les traitements du patient pour répondre aux contraintes de l'anesthésie est un concept dépassé. En effet, la pharmacopée et la diversité des techniques anesthésiques modernes en particulier locorégionales répondent à ce besoin de souplesse vis-à-vis des traitements chroniques. La consultation d'anesthésie a évolué en passant d'une recherche de comorbidité à traiter pour diminuer un risque péri-opératoire, à une gestion de traitement d'une comorbidité connue.

Plusieurs études ont mis en évidence l'importance des traitements en pré-opératoire. Dans une étude de Kluger et al. [23], 44 % des patients étaient traités par au moins un médicament, 70 % chez les sujets de plus de 70 ans, avec une moyenne de 2,1 médicaments par patient, principalement des médicaments cardiovasculaires. Les auteurs ont observé que près de 50 % des patients ne prenaient pas leur traitement le jour de la chirurgie. Baillard et al. notent l'importance de l'automédication par des plantes, pouvant induire des effets significatifs en péri-opératoire [24].

Kennedy et al. ont étudié le devenir postopératoire pour chirurgie générale et vasculaire d'environ un millier de patients [25]. Cette étude montre qu'évidemment, ce sont les patients traités de façon chronique qui présentent des complications médicales postopératoires. Plus important, une association entre l'interruption

des traitements chroniques et la survenue de complications postopératoires a été mise en évidence. Ces complications postopératoires étaient d'ordre cardiovasculaire et neuropsychiatrique. Une régression logistique a montré qu'un des facteurs importants dans la survenue d'une complication postopératoire était la durée de l'interruption du traitement chronique. Les traitements les plus souvent en cause dans cette série étaient : les traitements anti-hypertenseurs, la L-Dopa, les benzodiazépines et les antidépresseurs. La réintroduction de ces traitements a permis de rééquilibrer les pathologies en cause.

Cette conception plus moderne de la gestion péri-opératoire des traitements a été la base du référentiel formalisé d'experts Sfar [26]. Nous reprenons ici, des exemples de gestion péri-opératoire de traitements.

Traitements à visée cardiovasculaire

Ces traitements ont été largement étudiés dans le cadre de la période péri-opératoire. En effet, en raison de la fréquence des événements coronariens postopératoires [11], plusieurs essais ont évalué l'efficacité de ces traitements pour réduire spécifiquement la survenue de ces événements (bêtabloquants [27], statines [28], inhibiteurs calciques [29], clonidine [30]). D'autres études ont évalué l'impact de l'arrêt ou du maintien de ces médicaments en péri-opératoire hors cadre de prévention de ces événements [31, 32]. La distinction sera faite s'il y a lieu.

BÊTABLOQUANTS

Les trois principales indications des bêtabloquants sont : l'angor d'effort, l'hypertension artérielle et l'infarctus du myocarde. Certains bêtabloquants sont prescrits dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. L'arrêt d'un traitement chronique par bêtabloquants peut exposer à un syndrome de sevrage caractérisé par une augmentation de la fréquence cardiaque, des crises hypertensives, des arythmies ou, pire, l'apparition d'épisodes d'ischémie myocardique [33].

Un traitement chronique par bêtabloquant est bien toléré au niveau hémodynamique lors de la période péri-opératoire, l'intensité du traitement étant généralement insuffisante pour s'opposer à l'adaptation myocardique en cas de stress. Lorsque le traitement est administré en pré-opératoire avec l'objectif de prévenir les complications cardiovasculaires, et que la posologie est titrée sur la fréquence cardiaque, il est possible d'observer des épisodes d'hypotension artérielle ou de bradycardie lors de l'anesthésie, et ce d'autant plus que l'intensité du traitement est forte [27]. En conséquence, il est clairement recommandé de ne pas interrompre un traitement chronique par bêtabloquant, et de l'administrer le matin de l'intervention avec la prémédication. Ce traitement doit ensuite être repris le plus rapidement possible.

L'introduction de novo de bêtabloquants en pré-opératoire est efficace pour réduire le risque d'événement coronarien postopératoire. En revanche, plusieurs précautions sont nécessaires pour éviter des effets indésirables graves observés dans ce contexte (AVC). Une titration pré-opératoire paraît nécessaire. La correction rapide de toute hypotension, bradycardie ou anémie en peropératoire est primordiale pour éviter ces accidents. On sait en effet que dans le contexte d'un bêtablocage intense, l'adaptation des circulations régionales (en particulier cérébrale) à l'anémie est prise en défaut [34].

INHIBITEURS CALCIQUES

Les inhibiteurs calciques appartenant au groupe des dihydropyridines (entre autres : nicardipine, nifédipine) diminuent la postcharge ventriculaire gauche. Il s'agit de vasodilatateurs puissants qui diminuent les résistances périphériques totales et abaissent la pression artérielle. La fréquence cardiaque est transitoirement augmentée par un phénomène de tachycardie réflexe lié à la stimulation du baroréflexe. Ces molécules sont principalement indiquées dans le traitement de l'hypertension artérielle. Certains inhibiteurs calciques possèdent des effets chronotropes et inotropes négatifs (vérapamil, diltiazem), effets contrebalancés par la réduction de la post-charge ventriculaire gauche. Ils sont indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'angor.

Un arrêt inopiné du traitement en phase pré-opératoire pourrait favoriser un effet rebond hypertensif péri-opératoire, voire l'apparition d'épisodes d'ischémie myocardique. Il est donc recommandé de poursuive le traitement par inhibiteur calcique en période péri-opératoire. La reprise du traitement est orale dans la plupart des cas dès le premier jour postopératoire.

Parmi les inhibiteurs calciques disponibles, seul le diltiazem a montré sont efficacité pour réduire spécifiquement la fréquence des événement coronariens postopératoires [29].

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION ET SARTANS

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II) sont des médicaments interférant avec le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Leurs principales indications sont l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, la prévention du remodelage ventriculaire post-infarctus et l'insuffisance rénale chronique.

Plusieurs études rapportent des hypotensions artérielles peropératoires plus sévères chez les patients traités par des inhibiteurs du SRAA lorsque le traitement est maintenu jusqu'au jour de l'intervention [35, 36]. Ces hypotensions sont favorisées par une hypovolémie pré-opératoire, par l'existence d'une dysfonction diastolique et par l'association des IEC à d'autres thérapeutiques hypotensives. Ces épisodes sont le plus souvent corrigés par un remplissage et par l'utilisation de sympathomimétiques.

Il est donc recommandé d'interrompre les inhibiteurs du SRAA au moins 12 heures avant une intervention lorsque ceux-ci constituent un traitement de fond de l'hypertension artérielle. En revanche, il est recommandé de maintenir ce traitement lorsqu'il est prescrit dans le cadre d'une insuffisance cardiaque, car un arrêt brutal peut engendrer un déséquilibre de la cardiopathie. Le risque d'hypotension artérielle en cas de chirurgie majeure ou de rachianesthésie doit alors être pris en compte, et les mesures préventives et thérapeutiques nécessaires doivent être mises en œuvre. Le protocole anesthésique devra notamment préserver au mieux la volémie efficace et inclure une titration des besoins anesthésiques. Les inhibiteurs du SRAA seront repris en postopératoire dès la restauration d'un état hémodynamique satisfaisant et en l'absence de dysfonction rénale évolutive.

STATINES

Les principales indications des statines sont la prévention primaire et secondaire de la coronaropathie, en raison de leur effet hypocholestérolémiant. L'arrêt d'un traitement chronique par statines est associé à une augmentation de la fréquence des complications coronaires postopératoires avec un effet rebond. Malgré

le risque théorique de rhabdomyolyse, la fréquence des élévations des enzymes musculaires en période péri-opératoire n'est pas augmentée en cas de traitement chronique par statines.

Il est recommandé de ne pas interrompre un traitement chronique par statines, celui-ci doit être administré le soir précédant l'intervention et repris le soir de l'intervention. Plusieurs études randomisées ont mis en évidence l'efficacité des statines pour réduire la survenue d'événements coronariens postopératoires chez des patients naïfs pour ces traitements [28]. Leur place de novo en péri-opératoire n'est pas claire sur plusieurs points, quelle dose et quelle durée pré-opératoire en particulier [13].

STIMULATEURS CARDIAQUES

Les principaux événements sont liés aux interférences électromagnétiques (IEM) induites par les appareils électriques utilisés à proximité ou au contact du patient porteur d'un stimulateur ou d'un défibrillateur/cardioverteur implantable (DCI). Les IEM peuvent entraîner notamment : une inhibition de la stimulation (responsable de bradycardie ventriculaire), un passage transitoire en mode asynchrone (VOO), un passage sur un mode de secours asynchrone sur certains boîtiers et exceptionnellement, une reprogrammation aléatoire et non réversible de certains paramètres.

L'IEM du bistouri électrique est favorisée par quatre facteurs : 1) courant de coagulation puissant, 2) mode monopolaire (versus mode bipolaire), 3) application prolongée de la coagulation (versus application brève et intermittente), et 4) interposition du boîtier entre la plaque de terre et le site de coagulation. Les techniques d'ablation par radiofréquence peuvent entraîner une IEM, à type d'inhibition. La lithotripsie pourrait induire une IEM ou une détérioration du stimulateur par focalisation du tir de lithotripsie vers le boîtier. Un choc électrique externe (CEE) peut perturber transitoirement la stimulation ou la fonction de recueil ou détériorer le stimulateur. Une vérification du stimulateur au décours du CEE est indispensable. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) expose à des IEM graves et est contre-indiquée. Des IEM ont été rapportées avec les stimulateurs nerveux, les potentiels évoqués somesthésiques, les tables d'opération électriques et les porte-instruments chirurgicaux magnétiques. En revanche, aucune interférence avec les moniteurs de curarisation n'a été rapportée.

Concernant les DCI, une IEM peut conduire à la délivrance d'un choc électrique inappropriée ou à la non-reconnaissance d'une arythmie ventriculaire.

Les agents d'anesthésie générale ne modifient pas le seuil de stimulation ou de défibrillation des DCI. La succinylcholine peut inhiber la stimulation (fasciculations) mais n'est pas contre-indiquée. Un taux plasmatique toxique de bupivacaïne ou de ropivacaïne peut modifier le seuil de stimulation.

En cas de chirurgie programmée, la nature du trouble rythmique et les caractéristiques du stimulateur doivent être obtenues auprès du cardiologue traitant et notées dans le dossier d'anesthésie. L'ECG pré-opératoire est utile pour détecter certaines anomalies de fonctionnement. La radiographie thoracique peut permettre de vérifier la bonne position et/ou identifier le dispositif implanté. Un dosage de la kaliémie est utile chez les patients à risque de dyskaliémie. La reprogrammation pré-opératoire des stimulateurs en mode asynchrone peut être proposée chez les patients dépendants du stimulateur, mais cela ne fait pas l'objet d'un consensus. La fonction d'asservissement peut être déprogrammée pour limiter le risque d'interférence, mais cela ne fait pas l'objet d'un consensus.

En cas d'IEM peropératoire prévisible, les mesures préventives doivent être mises en place dès la phase pré-opératoire. L'organisation du bloc opératoire doit permettre de faire face sans délai à un dysfonctionnement de l'appareil (avis spécialisé pour vérification du dispositif, stimulation externe temporaire et réanimation cardiorespiratoire en cas d'inefficacité circulatoire). Enfin, les fonctions anti-arythmiques doivent être inhibées, soit par déprogrammation par télémétrie (avis cardiologique spécialisé), soit par inhibition au moyen d'un aimant appliqué sur le boîtier du DCI. Pour les DCI implantés en France, cette interruption est limitée à la période d'application de l'aimant sur le boîtier. Cependant, certains DCI peuvent avoir une fonction anti-arythmique inhibée de manière permanente après application prolongée de l'aimant, et nécessiter une reprogrammation pour que cette fonction soit réactivée. Une attention particulière doit donc être portée à l'effet de l'aimant de façon à ne pas méconnaître une désactivation permanente de cette fonction. Dans le doute, le patient doit être surveillé dans une structure spécifique, permettant de prendre en charge immédiatement un trouble du rythme jusqu'à réactivation de la fonction anti-arythmique.

En cas de chirurgie urgente, l'ensemble des informations peut ne pas être disponible. La prévention des IEM et la préparation des mesures conservatoires en cas de dysfonctionnement du stimulateur sont donc fondamentales.

Il est par conséquent primordial d'obtenir un avis spécialisé pour tout patient porteur d'un stimulateur cardiaque, afin de préciser la nature de la cardiopathie ou le type de dispositif, en cas de signes fonctionnels (mauvaise tolérance de la stimulation, cardiopathie associée, dysfonctionnement du stimulateur), en cas de dernier contrôle ancien de l'appareil (stimulateur : 1 an, DCI : 3 mois) ou pour modifier le programme d'un stimulateur ou connaître la façon la plus adaptée d'inhiber les fonctions anti-arythmiques d'un DCI pendant la phase à risque d'IEM.

La vérification avec le matériel adapté d'un stimulateur ou d'un DCI exposé à une IEM est recommandée. En cas d'anomalie, une reprogrammation doit être réalisée. En cas de modification pré-opératoire du programme de stimulation et/ou de la fonction d'asservissement, une reprogrammation est nécessaire. Enfin, lors de la déprogrammation pré-opératoire de la fonction anti-arythmique d'un DCI, la reprogrammation en période postopératoire doit être réalisée dès que le DCI n'est plus exposé à une IEM.

Traitements antithrombotiques

Les médicaments antithrombotiques ont ceci de particulier qu'ils peuvent impacter directement la technique d'anesthésie et le résultat chirurgical. A contrario, leur arrêt systématique n'est pas aisément envisageable puisqu'associé avec un rebond de la pathologie thrombotique pour laquelle ils sont indiqués. C'est une situation remarquable de gestion non pas d'un rapport bénéfice/risque mais d'une situation de double risque : celui lié à l'arrêt et celui lié au maintien. Ceci aboutit à trois stratégies possibles :

– le maintien des traitements, en particulier pour la réalisation de gestes à risque hémorragique faible (cataracte, chirurgie cutanée). Le maintien ne modifie pas le résultat du geste, ou bien l'altération du résultat lié au risque de saignement est « acceptable » eu égard au risque thrombotique associé à l'arrêt du traitement ;

– l'arrêt simple sans aucune substitution. On considère ici que le risque hémorragique sous traitement n'est pas « acceptable » et que le risque thrombotique à l'arrêt du traitement est faible, permettant de réaliser une fenêtre large d'arrêt du traitement ;

– l'arrêt avec substitution par un traitement antithrombotique plus maniable et de plus courte durée d'action. Ceci s'applique aux situations de gestes à risque hémorragique et thrombotique élevé. La fenêtre sans antithrombotique doit être la plus courte possible.

Pour réaliser ces stratégies, trois paramètres doivent être maîtrisés : 1) la cinétique des médicaments (et de leur effet), 2) le risque hémorragique du geste et 3) l'épidémiologie du risque thrombotique lié à l'arrêt des médicaments (Figure 14-2).

Les médicaments les plus fréquemment discutés dans ce contexte sont les agents antiplaquettaires (aspirine, clopidogrel, prasugrel, ticagrélor), les médicaments antivitamine K, et les nouveaux anticoagulants oraux (anti-IIa et anti-Xa).

AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES

Les agents antiplaquettaires (aspirine et thiénopyridines) diminuent l'agrégation plaquettaire et inhibent la formation du thrombus. Ils sont principalement prescrits en prévention secondaire des maladies thrombotiques cérébrovasculaires ou cardiovasculaires. La décision de poursuivre ces traitements ou de les arrêter en pré-opératoire prend en compte les éléments suivants :

– risque hémorragique de la chirurgie (élevé, faible ou intermédiaire) ;

– risque thrombotique en cas d'arrêt des antiplaquettaires, dépendant de la gravité et de la stabilité de la coronaropathie (syndrome coronaire aigu dans les 12 derniers mois), des antécédents de revascularisation par chirurgie ou angioplastie, du type d'endoprothèse utilisée (nue ou couverte), du nombre d'endoprothèses, de leur site d'implantation, et du délai entre la pose de l'endoprothèse et la chirurgie.

L'arrêt des traitements antiplaquettaires est associé à un surcroît d'événement cérébro- ou cardiovasculaire [37]. Ce risque est aggravé dans deux situations : 1) le patient porteur de stent nu ou actif, implanté récemment (6 semaines et 6 mois respectivement) en raison du risque de thrombose de stent. En effet, le double traitement (par aspirine et thiénopyridine) est maintenu pendant 4 à 6 semaines après l'implantation d'une endoprothèse coronaire nue, et au moins 6 à 12 mois en cas d'endoprothèse pharmacoactive. L'arrêt des AAP est un acteur de risque majeur de thrombose pour tous les stents, mais en particulier de thrombose tardive

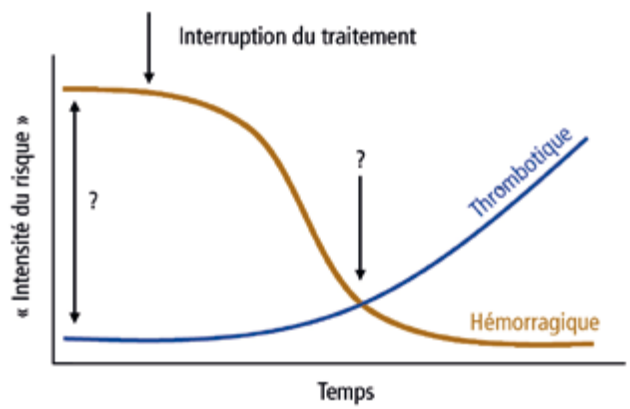


Figure 14-2 Évolution du risque thrombotique et hémorragique en fonction de l'interruption du traitement.

pour les stents pharmaco-actifs. Il est admis que la pose d'une endoprothèse coronaire doit toujours être discutée en amont et que dans l'optique d'une intervention chirurgicale dans les 6 à 12 mois, la pose d'un stent nu est préférable. Dans ce contexte, il est admis qu'un arrêt des traitements antiplaquettaires est à très haut risque d'événement cardiovasculaire pendant cette période et que le maintien d'un agent antiplaquettaire (en pratique l'aspirine) en péri-opératoire réduit « suffisamment » ce risque pour le rendre le plus souvent « raisonnable » face au risque hémorragique que l'on souhaite éviter [38].

En pratique, il est recommandé de toujours maintenir l'aspirine en péri-opératoire. Ceci pose problème dans très peu de cas (neurochirurgie). Sinon, un arrêt court de l'aspirine (3 jours), du clopidogrel (5 jours), du ticagrélor (5 jours) ou du prasugrel (7 jours) est suffisant pour récupérer une fonction plaquettaire proche de la normale. Les recommandations concernant la gestion pré-opératoire des anti-agrégants plaquettaires chez le patient coronarien en chirurgie non cardiaque sont résumées dans le Tableau 14-IV.

ANTIVITAMINE K (AVK)

Les principales indications des AVK sont la fibrillation atriale, le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) et les patients porteurs de prothèses valvulaires. Les groupes de patients à risque élevé définissent les patients chez qui une substitution doit être systématiquement mise en place en cas d'arrêt des AVK : ce sont les patients aux antécédents d'embolies systémiques ou d'AVC, les MTEV traités depuis moins de 3 mois et tous les patients porteurs de valves mécaniques.

- Certaines chirurgies ou actes invasifs peuvent être réalisés chez des patients traités par un AVK avec un INR compris entre 2 et 3. Le traitement par AVK peut alors être poursuivi après avoir vérifié l'absence de surdosage. Ces situations concernent la chirurgie cutanée, la chirurgie de la cataracte, les actes de rhumatologie de faible risque hémorragique, certains actes de chirurgie buccodentaire (*voir* les recommandations de la Société francophone de médecine buccale et chirurgie buccale : www.societechirbuc.com) et enfin certains actes d'endoscopie digestive (*voir* les recommandations de la Société française d'endoscopie digestive : www.sfed.org).

Dans les autres cas, les AVK doivent être arrêtées. La valeur de 1,5 (1,2 en neurochirurgie) peut être retenue comme seuil d'INR en dessous duquel il n'y a pas de majoration des complications hémorragiques péri-opératoires. Lorsque le risque thrombo-embolique est élevé, un relais per- et postopératoire par une héparine à dose curative (héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire, sous réserve de leur contre-indication) est recommandé. Dans les autres cas, le relais postopératoire par une héparine à dose curative est recommandé lorsque la reprise des AVK dans les 24 à 48 heures postopératoires n'est pas possible du fait de l'indisponibilité de la voie orale.

Les modalités de relais AVK par héparines sont détaillées dans les recommandations publiées par l'HAS en 2008.

NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX

Les anticoagulants oraux directs (AOD), anti-IIa ou anti-Xa (et potentiellement, dans le futur, anti-IXa), sont destinés à remplacer les antivitamines K (AVK) dans une majorité de leurs indications actuelles : traitement et prévention au long cours de la MTEV, prévention des accidents thrombo-emboliques chez les patients porteurs d'une fibrillation atriale (FA). Les indications futures du traitement par les anticoagulants anti-IIa et anti-Xa

Tableau 14-IV Gestion péri-opératoire des anti-agrégants plaquettaires chez le coronarien en chirurgie non cardiaque.

		Risque hémorragique : chirurgie sous agents antiplaquettaire[2]		
		Élevé Déterminé par une liste ou ne pouvant pas être réalisé sous agents antiplaquettaires	**Intermédiaire** Déterminé par une liste ou réalisable sous un agent antiplaquettaire	**Faible** Déterminé par une liste ou réalisable sous bithérapie
Risque thrombotique[3]	**Élevé**[1] – Stent nu (< 4-6 semaines) – Stent actif (< 1 an) – Syndrome coronaire aigu (< 1 an) – Patient traité par bithérapie	1. Retarder le geste 2. Réaliser le geste sous au moins un agent antiplaquettaire (considérer que le sur-risque hémorragique est acceptable) 3. Arrêt du clopidogrel < 5 jours en pré-opératoire et arrêt de l'aspirine < 3 jours, sans substitution[4] Dans tous les cas, reprise postopératoire dès que l'hémostase est jugée satisfaisante	1. Retarder le geste 2. Réaliser le geste sous un AAP	1. Retarder le geste 2. Réaliser le geste sous bithérapie
	Intermédiaire Prévention secondaire sous monothérapie	1. Réaliser le geste sous un AAP 2. Remplacer le clopidogrel par de l'aspirine en l'absence de contre-indications 3. Arrêt de l'aspirine < 3 jours[4] Dans tous les cas, reprise postopératoire dès que l'hémostase est jugée satisfaisante	Réaliser le geste sous clopidogrel ou aspirine	Réaliser le geste sous clopidogrel ou aspirine

1. Le risque thrombotique est particulièrement élevé dans les 4 à 6 semaines suivant la survenue d'un syndrome coronaire aigu, même en cas de traitement par double anti-agrégation bien conduit.
2. Le risque hémorragique est élevé, intermédiaire ou faible : ce risque est défini a priori lorsque les sociétés savantes ont déterminé une liste de gestes réalisable sous agents antiplaquettaires. En l'absence d'une telle liste, le risque hémorragique doit être jugé acceptable ou inacceptable face au risque lié à l'arrêt des agents antiplaquettaires.
3. Le risque thrombotique est défini comme le risque qu'un événement thrombotique survienne à l'arrêt des agents antiplaquettaires.
4. Les recommandations a) b) c) ne sont pas optionnelles, elles sont hiérarchiques : c) est une recommandation dégradée par rapport à b) et b) est une recommandation dégradée par rapport à a).

directs étant les mêmes que celles des AVK, des propositions de différents groupes de réflexion ont été faites sur la base d'une adaptation des recommandations publiées par la HAS pour les AVK [39]. Pour ne pas introduire de complexité supplémentaire, les auteurs ont considéré que ce qui rapproche les médicaments AOD est plus important que ce qui les distingue. Deux stratégies sont proposées et sont similaires à celles proposées pour les AVK dans le cadre de la chirurgie à risque hémorragique : arrêt simple ou arrêt avec substitution (Figure 14-3), le choix dépendant du risque thrombotique du patient en fibrillation atriale (antécédent d'embolie cérébrale ou systémique). Ce choix d'un arrêt relativement long (4 ou 5 jours) pour ces nouveaux médicaments est dicté par la grande variabilité de la pharmacocinétique de ces médicaments, l'absence de test biologique facilement disponible, l'absence de schéma de réversion simple en cas de saignement.

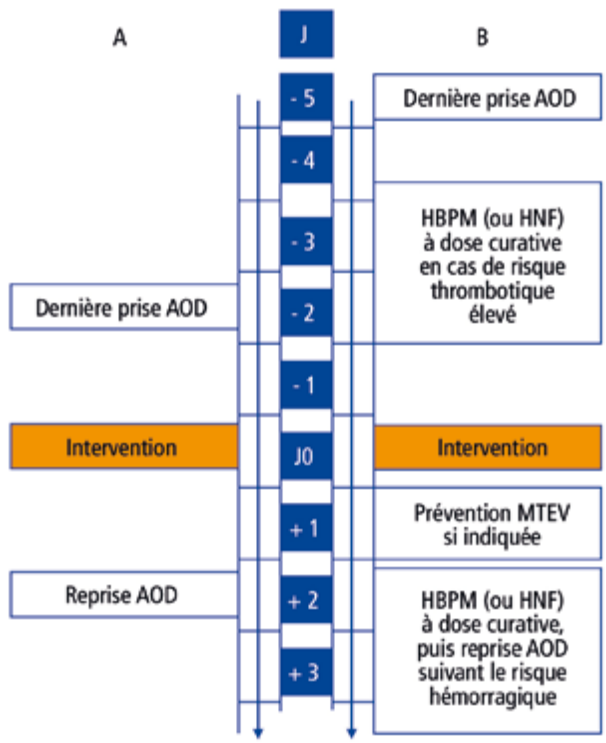


Figure 14-3 Exemple de protocole d'arrêt et de reprise d'un AOD pour une chirurgie ou un acte invasif à faible risque hémorragique (A) ou à risque hémorragique modéré ou élevé (B). En cas de relais par une héparine (situation B), aucun chevauchement entre les deux anticoagulants n'est autorisé, ni en pré- ni en postopératoire [40].

Gestion des traitements antalgiques

La prise en charge péri-opératoire des patients douloureux chroniques est rarement optimale soit en raison d'un arrêt inapproprié des morphiniques au long cours, soit en raison d'une méconnaissance des équivalences de doses entre morphiniques.

MORPHINIQUES AU LONG COURS

Il faut dans un premier temps rassurer les patients traités au long cours par des opiacés sur le fait que leur traitement habituel n'est pas un obstacle au soulagement de leur douleur postopératoire. Toutefois, ils doivent être informés dès la consultation d'anesthésie du risque d'instabilité thérapeutique. Lors de la prise en charge

des patients traités par des opioïdes, il est recommandé d'administrer en pré-opératoire la dose habituelle de morphinique, ou une dose équi-analgésique d'un autre opioïde (Tableau 14-V). L'administration pré-opératoire peut être soit orale, soit intraveineuse à l'induction anesthésique [26]. Le traitement habituel du patient est poursuivi après l'intervention chirurgicale soit par voie orale sans modifier la posologie (chirurgie mineure, notamment ambulatoire), ou par voie parentérale (chirurgie majeure). La dose morphinique quotidienne peut alors être administrée par voie intraveineuse et/ou par analgésie autocontrôlée (PCA). Le débit continu doit tenir compte de la dose habituelle convertie en morphine intraveineuse et les bolus correspondent à l'analgésie chirurgicale. En dehors des situations d'urgence, l'administration d'opioïdes antagonistes tels que la naloxone, d'agonistes partiels ou d'agonistes-antagonistes tels que la nalbuphine, la buprénorphine et la pentazocine, doit être évitée chez des patients dépendants des opioïdes car ils peuvent entraîner un syndrome de sevrage. Un patch de fentanyl ne doit pas être retiré dans la période péri-opératoire ou alors une substitution par un autre opioïde est nécessaire.

Tableau 14-V Équivalences analgésiques des opioïdes.

DCI	*Ratio*	*Équivalence de la dose de morphine orale*
Dextropropoxyphène	1/6	60 mg = 10 mg de morphine
Codéïne	1/6	60 mg = 10 mg de morphine
Dihydrocodéïne	1/3	60 mg = 20 mg de morphine
Tramadol	1/5 à 1/6	50 à 60 mg = 10 mg de morphine
Péthidine	1/5	50 mg = 10 mg de morphine
Morphine orale	1	
Morphine IV	3	1 mg = 3 mg de morphine orale
Morphine SC ou IM	2	1 mg SC ou IM = 2 mg de morphine orale
Oxycodone orale	2	5 mg = 10 mg de morphine orale
Hydromorphine	7,5	4 mg = 30 mg de morphine orale
Buprénorphine SL	30	0,2 mg = 6 mg de morphine orale
Nalbuphine SC	2	5 mg SC = 10 mg de morphine orale
Fentanyl transdermique (FTD)	Variable	25 µg/h = 60 mg de morphine orale

IM : intramusculaire.

Traitements anti-infectieux

ANTITUBERCULEUX

Il est fortement préconisé de poursuivre le traitement antituberculeux instauré, et ce aux mêmes posologies et par voie orale, ainsi que la supplémentation vitaminique associée (B_1 et B_6). En cas de nécessité d'interruption prolongée du traitement, la prise en charge pluridisciplinaire est recommandée.

ANTIRÉTROVIRAUX

En raison de l'importance de l'observance du traitement antirétroviral et afin de limiter l'émergence de résistances, les arrêts de traitements doivent être évités. Toute interruption non évitable (jeûne pré-opératoire) sera la plus courte possible et au plus de 48 heures maximum. En cas d'arrêt de traitement, tous les médicaments antirétroviraux doivent être interrompus et repris simultanément. Tout arrêt de traitement doit faire l'objet d'un avis spécialisé.

Traitements à visée neuropsychiatrique

ANTIPARKINSONIENS

Il est recommandé de ne pas arrêter le traitement antiparkinsonien en péri-opératoire en maintenant exactement le schéma habituel du patient jusqu'à l'intervention. Une stratégie de substitution doit être prévue en cas d'indisponibilité de la voie orale et/ou digestive. Concernant le stimulateur cérébral, il est recommandé de ne pas arrêter le dispositif et d'appliquer les mêmes précautions péri-opératoires que pour un stimulateur cardiaque.

ANTIDÉPRESSEURS

Il est recommandé de maintenir les antidépresseurs jusqu'au matin de l'intervention et de les reprendre précocement. Les imipraminiques peuvent être maintenus en période péri-opératoire chez les patients ASA I et II indemnes de pathologies cardiovasculaires, mais il est souhaitable de les interrompre chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire (interaction possible entre les imipraminiques, le terrain cardiovasculaire et l'anesthésie).

Un traitement par IMAO ancienne génération doit être maintenu avec une discussion pluridisciplinaire. Un traitement par IMAO de nouvelle génération peut être maintenu en période péri-opératoire.

Traitements à visée endocrinologique

GLUCOCORTICOÏDES

Tout patient ayant reçu des glucocorticoïdes pendant plus de 5 jours est à risque d'insuffisance surrénalienne. Il est recommandé de donner le traitement habituel le matin de la chirurgie dans tous les cas.

En cas de procédure à risque mineur et modéré, il est recommandé d'administrer, en plus de la dose habituelle, de l'hydrocortisone à la dose de 50 à 75 mg au bloc opératoire.

En cas de procédure à risque majeur, il faut administrer de l'hydrocortisone à la dose de 50 mg toutes les 6 heures. Cette posologie sera maintenue pendant les 48 à 72 heures postopératoires.

ANTIDIABÉTIQUES ORAUX

La metformine est l'un des plus anciens mais aussi l'un des plus efficaces des traitements du diabète de type 2. Son effet indésirable le plus grave et redouté est l'acidose lactique. Pour la chirurgie mineure et les actes non chirurgicaux à visée diagnostique ou thérapeutique (hors artériographie), il n'est pas nécessaire d'arrêter la metformine la veille de l'intervention. En l'absence de complications, il est recommandé de poursuivre la metformine en postopératoire.

En revanche, en dehors de la chirurgie mineure ou lors de l'injection de produit de contraste iodé, il est recommandé d'interrompre le traitement le matin de l'intervention. La metformine sera réintroduite au minimum 48 heures après le geste en l'absence d'insuffisance rénale et après reprise d'une alimentation orale efficace.

Conclusion

L'optimisation de l'évaluation pré-opératoire apparaît donc bénéfique non seulement pour le patient, mais aussi pour le fonctionnement de toute la structure médicale impliquée dans sa prise en charge, et pour l'ensemble de la collectivité d'un point de vue économique. Pour le patient, une évaluation pré-opératoire ciblée et réalisée à distance de l'intervention permet d'optimiser la stratégie anesthésique et donc de diminuer la morbimortalité liée au geste envisagé. Elle permet aussi d'informer le patient sur le déroulement des différentes étapes de sa prise en charge, limitant ainsi son degré d'anxiété et favorisant sa coopération tout au long de la procédure. De manière plus collective, il a été démontré qu'une évaluation anesthésique pré-opératoire bien conduite permet de faire des économies non négligeables, ne serait-ce que par la diminution des examens complémentaires demandés. Cela permet également d'optimiser le fonctionnement de la structure et l'utilisation des moyens humains impliqués dans la prise en charge du patient.

En somme, cette stratégie fondée sur des preuves scientifiques est positive à la fois pour le patient, pour notre connaissance médicale et pour le fonctionnement du groupe dans son ensemble.

BIBLIOGRAPHIE

1. http://www.sfar.org/decretsecurite. Décret n° 94-1050 du 5 décembre 1994 relatif aux conditions de fonctionnement des établissements de santé en ce qui concerne la pratique de l'anesthésie.
2. Egbert LD, Battit G, Turndorf H, Beecher HK. The value of the preoperative visit by an anesthetist. A study of doctor-patient rapport. JAMA. 1963;185:553-5.
3. Albaladejo P, Beloeil H, Gentili M, Marty J. Relation entre le patient et le médecin anesthésiste-réanimateur. Ann Fr Anesth Réanim. 2003;22:840-2.
4. Levinson W, Roter DL, Mullooly JP, Dull VT, Frankel RM. Physician-patient communication. The relationship with malpractice claims among primary care physicians and surgeons. JAMA. 1997;277:553-9.
5. Baillard C, Lamberto JF, Martinez C, Le Toumelin P, Fournier JL, Cupa M, et al. Point de vue des patients concernant la prise en charge anesthésique. Can J Anaesth. 2001;48:526-8.
6. 2002 Ldm. Loi du 4 mars 2002.
7. Turrentine FE, Wang H, Simpson VB, Jones RS. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. J Am Coll Surg. 2006;203:865-77.
8. Hood DB, Weaver FA, Papanicolaou G, Wadhwani A, Yellin AE. Cardiac evaluation of the diabetic patient prior to peripheral vascular surgery. Ann Vasc Surg. 1996;10:330-5.
9. Jin F, Chung F. Minimizing perioperative adverse events in the elderly. Br J Anaesth. 2001;87:608-24.
10. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. J Am Coll Surg. 2010;210:901-8.
11. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery : a cohort study. Ann Intern Med. 2011;154:523-8.
12. Mantilla CB, Horlocker TT, Schroeder DR, Berry DJ, Brown DL. Frequency of myocardial infarction, pulmonary embolism, deep venous thrombosis, and death following primary hip or knee arthroplasty. Anesthesiology. 2002;96:1140-6.
13. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur J Anaesth. 2010;27:92-137.
14. Recommandations formalisées d'experts Sfar/SFC. Prise en charge du coronarien qui doit être opéré en chirurgie non cardiaque; 2010. Disponible à: http://www.sfar.org/_docs/articles/RFEcoronarienenchirurgienoncardiaque.pdf
15. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation. 1999;100:1043-9.
16. Mantilla CB, Horlocker TT, Schroeder DR, Berry DJ, Brown DL. Risk factors for clinically relevant pulmonary embolism and deep venous thrombosis in patients undergoing primary hip or knee arthroplasty. Anesthesiology. 2003;99:552-60; discussion 5A.
17. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International study of post-operative cognitive dysfunction. Lancet. 1998;351:857-61.
18. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, Charlson ME. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. JAMA. 1995;274:44-50.
19. Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. Can J Anaesth. 2006;53:669-77.
20. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2006;144:581-95.
21. Conférence d'experts Sfar/AFC/OFT sur le tabagisme péri-opératoire; 2005. Disponible à: http://www.sfar.org/_docs/articles/151-Tabagisme%20p%C3%A9riop%C3%A9ratoire-recommandations.pdf
22. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. Anesthesiology. 2008;108:812-21.
23. Kluger MT, Gale S, Plummer JL, Owen H. Peri-operative drug prescribing pattern and manufacturers' guidelines. An audit. Anaesthesia. 1991;46:456-9.
24. Baillard C, Bianchi A, Gehan G, Sitbon P, Denantes C, Benhamou D, et al. Anaesthetic preoperative assessment of chronic medications and herbal medicine use: a multicenter survey. Ann Fr Anesth Réanim. 2007;26:132-5.
25. Kennedy JM, van Rij AM, Spears GF, Pettigrew RA, Tucker IG. Polypharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal. Br J Clin Pharmacol. 2000;49:353-62.
26. Recommandations formalisées d'expert Sfar. Gestion péri-opératoire des traitements chroniques et dispositifs médicaux; 2009. Disponible à: http://www.sfar.org/article/150/gestion-perioperatoire-des-traitements-chroniques-et-dispositifs-medicaux-rfe-2009
27. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing noncardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2008;371:1839-47.
28. Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, Koopman-van Gemert AW, van Poorten F, Bax JJ, et al. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). Ann Surg. 2009;249:921-6.
29. Wijeysundera DN, Beattie WS. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis. Anesth Analg. 2003;97:634-41.
30. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, Layug EL, Lazo EA, Haratonik KA, et al. Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. Anesthesiology. 2004;101:284-93.

31. Noble DW, Webster J. Interrupting drug therapy in the perioperative period. Drug Saf. 2002;25:489-95.
32. Noble DW, Kehlet H. Risks of interrupting drug treatment before surgery. BMJ. 2000;321:719-20.
33. Shammash JB, Trost JC, Gold JM, Berlin JA, Golden MA, Kimmel SE. Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. Am Heart J. 2001;141:148-53.
34. Beattie WS, Wijeysundera DN, Karkouti K, McCluskey S, Tait G, Mitsakakis N, et al. Acute surgical anemia influences the cardioprotective effects of beta-blockade: a single-center, propensity-matched cohort study. Anesthesiology. 2010;112:25-33.
35. Bertrand M, Godet G, Meersschaert K, Brun L, Salcedo E, Coriat P. Should the angiotensin II antagonists be discontinued before surgery? Anesth Analg. 2001;92:26-30.
36. Eyraud D, Mouren S, Teugels K, Bertrand M, Coriat P. Treating anesthesia-induced hypotension by angiotensin II in patients chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Anesth Analg. 1998;86:259-63.
37. Expertise collective Sfar. Gestion du traitement antiplaquettaire oral chez les patients porteurs d'endoprothèses coronaires; 2006. Disponible à: http://www.sfar.org/_docs/articles/152-aap_stents_expcoll06.pdf
38. Albaladejo P, Marret E, Samama CM, Collet JP, Abhay K, Loutrel O, et al. Noncardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. Heart. 2011;97:1566-72.
39. Sie P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, et al. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire (GIHP) et du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). Ann Fr Anesth Réanim. 2011;30:645-50.
40. Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, van der Linden P, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with oral direct thrombin or factor Xa inhibitors. Ann Fr Anesth Réanim. 2011;30:645-50.

GESTION DES VOIES AÉRIENNES EN ANESTHÉSIE

15

Pierre DROLET

L'expertise de l'anesthésiste en matière de gestion et de contrôle des voies aériennes est reconnue par l'ensemble des professionnels de la santé. Bien qu'il ne soit pas le seul intervenant habilité à procéder à la mise en place de dispositifs destinés à assurer la perméabilité des voies aériennes, la ventilation et l'oxygénation, l'anesthésiste est généralement celui qui est sollicité en cas de difficultés, qu'il s'agisse ou non de situations urgentes. Évidemment, comme c'est le cas pour beaucoup de compétences nécessitant un important degré de savoir-faire technique, l'expertise en matière de prise en charge des voies aériennes s'acquiert au fil du temps. L'anesthésiste se retrouve donc dans une position privilégiée puisque ses activités en salle d'opération l'amènent à poser les gestes nécessaires au maintien des voies aériennes de manière quotidienne et répétée.

S'il est vrai que la laryngoscopie directe menant à l'intubation trachéale demeure un élément important du contrôle des voies aériennes, cette seule option ne permet pas de faire face à l'ensemble des problèmes posés. Il est donc impératif que l'anesthésiste maîtrise un ensemble de techniques aptes à assurer la perméabilité des voies aériennes, que ce soit par l'introduction d'une sonde trachéale, l'emploi d'instruments ventilatoires supraglottiques ou la réalisation de manœuvres invasives visant l'abord infraglottique des voies aériennes [1]. La maîtrise technique de ces diverses options doit s'exercer dans le cadre d'une approche logique, adaptée à chaque situation nécessitant la prise en charge ventilatoire et centrée d'abord sur la sécurité et l'oxygénation.

Examen des voies aériennes

Anticiper les difficultés lors de la laryngoscopie directe

Les voies aériennes doivent faire l'objet d'un examen avant chaque situation où il faut en assurer la gestion. Traditionnellement, la quasi-totalité des tests proposés par plusieurs auteurs visent à prédire ou à anticiper les difficultés susceptibles de survenir lors de la réalisation de l'intubation orotrachéale par laryngoscopie directe (Tableau 15-I). Puisque cette dernière est tributaire de l'établissement d'une ligne directe entre l'ouverture buccale et les cordes vocales, on constate que la majorité des tests visent à s'assurer que les éléments nécessaires à la création d'une telle ligne sont présents. Il est donc important de vérifier l'extension cervicale du patient, laquelle s'avère cruciale au positionnement optimal lors de la laryngoscopie directe. L'extension cervicale peut être limitée intrinsèquement par la présence de pathologies (spondylarthrite ankylosante avancée, syndrome de Klippel-Feil, etc.). Il est aussi possible que les mouvements cervicaux soient restreints de manière extrinsèque comme c'est le cas en présence d'une minerve mise en place afin d'éviter d'induire ou d'aggraver une lésion neurologique (traumatisme du rachis, instabilité associée à la polyarthrite rhumatoïde avancée, etc.). L'ouverture buccale doit aussi être évaluée, plus celle-ci est restreinte, plus les possibilités d'y manœuvrer la lame du laryngoscope sont limitées. Notez que l'articulation temporomandibulaire, qui assure l'ouverture buccale, permet aussi le mouvement vers l'avant ou la protrusion de la mandibule. La protrusion mandibulaire peut être évaluée par le *upper lip bite test* proposé par Khan et al. en 2003 (Figure 15-1) [3]. Notez que si l'avancement mandibulaire peut contribuer à accroître l'ouverture buccale sous la traction exercée par le laryngoscope, il est aussi susceptible de favoriser la ventilation avec masque facial.

Plusieurs tests visent à évaluer l'espace disponible dans la région où se rejoignent la base de la langue et la partie supérieure du larynx. Il peut s'agir de mesures simples telles que la distance thyromentonnière ou thyrosternale, ou de mesures composées comme l'indice hyomentonnier proposé par Takenaka et al. ou le score de Wilson [4, 5]. On ne peut passer sous silence l'échelle proposée par Mallampati et modifiée ensuite par Samsoon et Young, laquelle se veut un reflet global de l'impact de l'anatomie oropharyngée sur la laryngoscopie directe (Figure 15-2) [6].

Soulignons d'emblée que les valeurs de sensibilité et de spécificité de l'ensemble des tests visant à anticiper les difficultés associées à la laryngoscopie laissent beaucoup à désirer. Entre des mains expertes, une laryngoscopie directe difficile « imprévue » est un événement relativement rare et les valeurs prédictives associées aux nombreux tests ne permettent généralement pas de l'anticiper avec un degré satisfaisant de certitude (*voir* Tableau 15-I). Ceci ne signifie pas qu'il faille omettre l'examen pré-opératoire des voies aériennes en prétextant l'inexactitude des tests disponibles. En effet, si la détection des cas « imprévus » demeure problématique, l'examen préalable des voies aériennes permet à tout le moins de repérer les situations pour lesquelles une anomalie majeure, susceptible d'entraver significativement la réalisation de la laryngoscopie directe, est présente même si elle n'est pas apparente au premier coup d'œil. L'ouverture buccale extrêmement limitée ou l'impossibilité de redresser la tête ne sont mises en évidence que si l'on demande au malade d'ouvrir la bouche ou de bouger le cou. Notons que

Tableau 15-I Sensibilité et spécificité rapportées pour divers critères visant à anticiper les difficultés lors de la laryngoscopie directe (d'après [2]).

Auteurs	*Critères*	*Sensibilité %*	*Spécificité %*
	Critères uniques		
Tse et al. [37]	Classe Mallampati ≥ III	66	65
El-Ganzouri et al. [38]	"	44,7	89
Shiga et al. [39]*	"	49	86
Krobbuaban et al. [40]	"	70	60
Tse et al. [37]	Distance thyromentonnière ≤ 7 cm	32	80
El-Ganzouri et al. [38]	Distance thyromentonnière < 6 cm	16,8	99,2
Shiga et al. [39]*	Distance thyromentonnière < 4 à < 7 cm	20	94
Krobbuaban et al. [40]	Distance thyromentonnière ≤ 6,5 cm	52	71
Tse et al. [37]	Extension cervicale ≤ 80 °	10	93
El-Ganzouri et al. [38]	"	10,4	98,4
Krobbuaban et al. [40]	"	13	93
El-Ganzouri et al. [38]	Ouverture de bouche < 4 cm	26,3	94,8
Shiga et al. [39]*	Ouverture de bouche < 3,5 cm	22	97
Krobbuaban et al. [40]	Ouverture de bouche < 3,5 cm	39	69
El-Ganzouri et al. [38]	Poids > 110 kg	11,1	94,3
Lundstrom et al. [41]	"	6	95
Huh et al. [42]	Distance hyomentionnière < 5,5 cm (position neutre)	23	95
Huh et al. [42]	Distance hyomentionnière < 5,3 cm (position extension maximale)	31	92
Shiga et al. [39]*	distance sternomentonnière < 12,5 à ≤ 13,5 cm	62	82
Lundstrom et al. [41]	IMC > 35	7	94
Khan et al. [3]	*Upper lip bite test* = 3	76,5	88,7
Eberhart et al. [43]	*Upper lip bite test* = 3	28,2	92,5
El-Ganzouri et al. [7]	Histoire d'intubation difficile antérieure	4,5	99,8
	Plus d'un critère, ratios, indices		
Tse et al. [37]	Classe de Mallampati ≥ III + distance thyromentonnière ≤ 7 cm	21	92
Huh et al. [42]	Ratio: distance hyomentionnière en position extension maximale/ position neutre < 1,2	88	60
Shiga et al. [39]*	Classe de Mallampati ≥ III + IMC > 30	74	74
Naguib et al. [44]	Indice de Wilson (prend en compte : poids, mouvements du cou, protrusion mandibulaire, rétrognatisme, protrusion des incisives supérieures)	40,2	92,8
Arné et al. [45]	Indice d'Arné (prend en compte : difficultés antérieures, pathologies des voies aériennes ou associées à intubation difficile, protrusion mandibulaire, distance thyromentonnière, mouvements du cou, classe Mallampati)	94	96
Naguib et al. [44]	Indice d'Arné	54,6	94,9
Naguib et al. [44]	Indice de Naguib (prend en compte : distance thyrosternale, classe Mallampati, distance thyromentionnière, circonférence du cou)	81,4	72,2

IMC : indice de masse corporelle.
*Résultats d'une méta-analyse.



Figure 15-1 Le *Upper lip bite test* vise à évaluer la protrusion mandibulaire. Classe I : la muqueuse de la lèvre supérieure est totalement recouverte par les incisives inférieures. Classe II : la muqueuse de la lèvre supérieure est partiellement visible. Classe III : les incisives inférieures ne peuvent recouvrir la lèvre supérieure démontrant l'impossibilité d'avancer la mandibule.

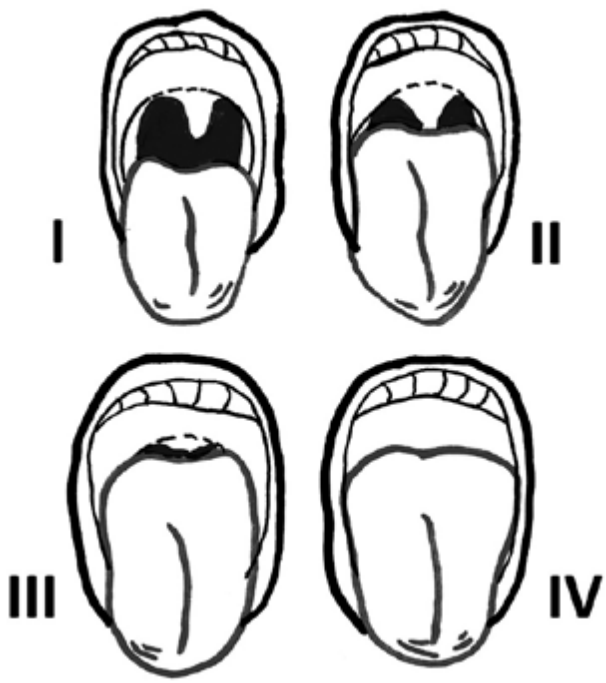


Figure 15-2 La classification de Mallampati visant à prédire les difficultés lors de la laryngoscopie directe. Notez que la classe III permet la visualisation du palais mou. Ce dernier n'est pas visible dans la classe IV (d'après [6]).

même s'il ne s'agit pas d'un élément de l'examen physique, un épisode préalable d'intubation difficile lors d'une chirurgie antérieure doit être pris au sérieux puisqu'une telle histoire est fortement associée à de nouvelles difficultés lors de prises en charge ultérieures. Il faut aussi mentionner la situation des patients présentant des pathologies otorhinolaryngologiques, oncologiques ou infectieuses susceptibles d'interférer avec la gestion des voies aériennes. Plusieurs des entraves imposées par ces pathologies (papillomes laryngés, perturbations anatomiques post-chirurgicales, fibrose consécutive à la radiothérapie, etc.) ne sont souvent pas visibles à l'examen de routine qui peut ainsi s'avérer faussement rassurant. Certains experts ont proposé, pour ces malades, la réalisation d'un examen du rhinopharynx par fibroscopie flexible dans les minutes précédant l'induction de l'anesthésie afin de s'assurer qu'aucun obstacle n'empêche l'accès aux cordes vocales [7].

Si les critères permettant d'anticiper la laryngoscopie difficile demeurent flous, la situation n'est guère mieux en ce qui concerne les méthodes alternatives d'intubation trachéale (fibroscopie flexible, stylet lumineux, masque laryngé d'intubation, etc.). C'est aussi le cas pour les techniques vidéolaryngoscopiques qui, même s'il semble probable qu'elles sont en mesure de repousser certaines limites de la laryngoscopie traditionnelle, n'ont fait l'objet que de peu d'évaluations, en particuler en regard de leur rôle dans les situations difficiles qui surviennent de manière imprévue.

Anticiper la ventilation difficile au masque facial

Le but premier du contrôle des voies aériennes n'étant pas de procéder à l'intubation, mais plutôt d'oxygéner et de ventiler le patient, il est permis de se demander si l'examen ou l'histoire cliniques permettent d'anticiper les difficultés reliées à la ventilation avec le masque facial. Malheureusement, peu d'études se sont intéressées au sujet. Notons que si la ventilation au masque peut s'avérer difficile dans un nombre variable mais significatif de cas (l'incidence variant de 0,08 % à 15 % en fonction de la définition retenue), il est rare qu'elle soit impossible. Néanmoins, l'obésité, un âge supérieur à 55 ans, le ronflement, l'absence de dents, la présence d'une barbe, un score de Mallampati III ou IV ainsi que la difficulté à avancer la mandibule sont tous des éléments associés de manière indépendante aux difficultés ventilatoires avec le masque facial (Tableau 15-II). Notons finalement que si les redoutables cas imprévus de « impossible d'intuber, impossible de ventiler » sont très rares, leur incidence précise demeurant inconnue, il convient de noter qu'ils semblent souvent associés à la présence d'hyperplasie folliculaire linguale, une pathologie qu'il est difficile de mettre en évidence à l'aide des tests couramment utilisés [8].

S'il existe peu de critères permettant d'anticiper avec certitude les difficultés de ventilation au masque, les études visant à définir les entraves à l'utilisation d'appareils ventilatoires supraglottiques (masque laryngé, tube laryngé, etc.) sont encore plus rares. Soulignons néanmoins que plusieurs de ces outils, en particulier ceux de type masque laryngé, ont fait l'objet de nombreux rapports suggérant qu'ils peuvent se montrer efficaces dans des situations où la laryngoscopie directe, et même la ventilation au masque, s'avèrent difficiles.

Tableau 15-II Critères susceptibles d'influer sur la difficulté de ventilation au masque facial (d'après [2]).

Auteurs	*Critères*	*Rapport de cotes*	*IC 95%*
Langeron et al. [46]	Barbu	3,18	1,39-7,27
	IMC > 26	2,75	1,64-4,62
	Édenté	2,28	1,26-4,10
	Âge > 55 ans	2,26	1,34-3,81
	Ronflement	1,84	1,09-3,10
Yildiz et al. [47]	Mallampati classe IV	9,69	1,25-74,98
	Masculin	3,53	2,17-5,40
	Ronflement	2,18	1,38-3,45
	Âge avancé	1,03	1,01-1,04
	Obésité	1,02	1,00-1,03
Kheterpal et al. [48]	Changements dans le cou dus à la radiothérapie	7,1	2,1-24,4
	Masculin	3,3	1,8-6,3
	Apnée du sommeil	2,4	1,3-4,3
	Classe Mallampati ≥ III	2,0	1,1-3,4
	Barbu	1,9	1,1-3,3
Kheterpal et al. [49]	IMC > 30		
	Barbu	1 critère 6,32	
	Classe Mallampati ≥ III	2 critères 10,5	
	Âge ≥ 57 ans	3 critères 19,6	
	Protrusion mandibulaire limitée	4 critères 35,4	
	Ronflement		

IMC : indice de masse corporelle ; IC : intervalle de confiance.

Pré-oxygénation

Que ce soit pour procéder à une chirurgie ou simplement pour assurer un soutien respiratoire (unité de soins intensifs, salle d'urgence), la prise en charge des voies aériennes s'accompagne généralement d'une perte de conscience associée à un épisode apnéique induit par l'administration de médicaments sédatifs, avec ou sans bloqueur neuromusculaire. Cette période d'apnée dure ainsi jusqu'au moment où une ventilation au masque facial est amorcée. Cette dernière est alors effectuée jusqu'à la mise en place d'un instrument permettant un contrôle plus efficace des voies aériennes (sonde d'intubation, instrument de ventilation supraglottique). La pré-oxygénation vise à mettre en réserve, au niveau de la capacité résiduelle fonctionnelle pulmonaire du patient, une quantité supplémentaire d'oxygène afin d'éviter ou de retarder l'hypoxie dans les cas où la ventilation au masque facial est contre-indiquée (induction en séquence rapide) ou lorsqu'elle s'avère difficile, voire impossible. Le but de la pré-oxygénation est donc d'accroître la période apnéique que peut tolérer le patient sans que survienne une désaturation en oxygène significative. On vise alors le maintien d'une saturation supérieure à 90 %. La pré-oxygénation procure ainsi à l'anesthésiste responsable de gérer les voies aériennes, une fenêtre pendant laquelle il peut opérer de manière sécuritaire. Les modèles théoriques ainsi que les études cliniques suggèrent qu'un individu en santé ayant respiré de l'oxygène pur pendant une période suffisante peut demeurer apnéique pendant plus de sept minutes avant que sa saturation ne descende jusqu'à 90 % à la suite de l'induction de l'anesthésie générale (Figure 15-3). En effet, un patient qui consomme 250 mL/min d'oxygène et possédant une capacité résiduelle fonctionnelle pulmonaire de l'ordre de 2500 mL dans laquelle il a emmagasiné 90 % d'oxygène à la suite d'une pré-oxygénation efficace peut bénéficier d'une période de plusieurs minutes avant d'être victime d'hypoxie.

En règle générale, la pré-oxygénation vise donc à assurer que le contenu gazeux de la capacité résiduelle fonctionnelle du patient soit composé de 90 % d'oxygène. La mesure de la FeO_2, qui est disponible sur les appareils de monitorage anesthésique, permet

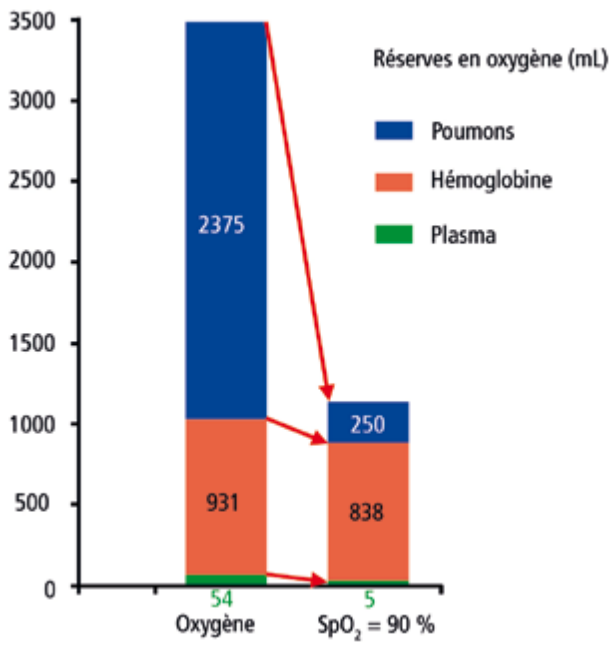


Figure 15-3 Dans cet exemple, la colonne de gauche décrit la réserve d'O_2 disponible après une pré-oxygénation adéquate. On note que la capacité résiduelle fonctionnelle pulmonaire du malade s'élève à 2500 mL et constitue le réservoir principal d'O_2. La colonne de droite dépeint la situation après 9 minutes d'apnée pendant lesquelles le patient a consommé 250 mL d'O_2/min, au moment où la saturation atteint 90 % (d'après [9]).

de s'en assurer. La pré-oxygénation est réalisée en demandant au patient d'inspirer, via le circuit anesthésique et le masque facial, de l'oxygène pur. Chez l'individu en bonne santé, on arrive à une FeO_2 avoisinant 90 % en lui demandant de respirer normalement pendant trois minutes. Il est possible d'accélérer la pré-oxygénation en exigeant du patient qu'il respire profondément afin de mobiliser des volumes se rapprochant de sa capacité vitale pulmonaire [10]. Bien qu'il soit proposé que quatre respirations profondes en trente secondes soient suffisantes pour assurer une pré-oxygénation adéquate, une revue effectuée par Tanoubi et al. suggère plutôt qu'il est préférable d'exiger le double, soit huit respirations profondes, en une minute [9]. La période d'apnée entraînant la chute de la saturation à 90 % est plus courte chez les patients obèses, les femmes enceintes et les malades souffrant d'une pathologie provoquant une accélération du métabolisme (sepsis, hyperthyroïdie, etc.). Certains auteurs recommandent ainsi de procéder à la pré-oxygénation des obèses en position semi-assise. L'ajout, toujours pour les obèses, d'une pression expiratoire positive et d'une pression d'aide inspiratoire n'a pas donné de résultats uniformes. Les situations amenant une réduction de la capacité résiduelle fonctionnelle pulmonaire telles que l'obésité ou la grossesse accélèrent potentiellement la montée de la FeO_2. Il faut éviter d'y voir un signe rassurant et de raccourcir la période de pré-oxygénation. La montée rapide de la FeO_2 témoigne plutôt de l'espace réduit dans lequel l'oxygène peut être mis en réserve. La parturiente, qui présente une capacité résiduelle fonctionnelle réduite et dont le métabolisme est accéléré, est particulièrement désavantagée lors de la pré-oxygénation.

La pré-oxygénation inadéquate se traduit par la mise en réserve d'une quantité insuffisante d'oxygène au niveau de la capacité résiduelle fonctionnelle pulmonaire du patient. Une telle situation résulte généralement de la présence d'une fuite au niveau du masque facial. La présence de barbe et/ou l'absence de dents en sont souvent la cause. Le masque doit être tenu de manière à maximiser l'étanchéité. Il est possible de procéder à la pré-oxygénation en demandant au patient de mordre autour de l'extrémité du circuit anesthésique, sans utiliser le masque. Même si une telle situation peut favoriser l'étanchéité au point de vue buccal, le patient doit éviter de respirer par le nez, ce qui amènerait une dilution significative de l'oxygène en provenance du circuit. Il est suggéré de garder le masque facial en place à la suite de l'induction de l'anesthésie, et ce, même en l'absence de ventilation active (induction en séquence rapide). Il est en effet possible que l'apport en oxygène provenant du circuit puisse maintenir un flot continu vers les alvéoles du patient malgré l'absence de mouvements respiratoires. Les voies aériennes doivent cependant demeurer perméables pour espérer bénéficier d'un tel mécanisme.

Intubation trachéale

Laryngoscopie directe

Le développement de l'intubation trachéale par laryngoscopie directe représente sans doute l'une des étapes les plus cruciales de l'histoire de l'anesthésie moderne. Le contrôle et la protection des voies aériennes procurés par l'intubation ont en effet permis de procéder à des chirurgies de plus en plus longues, complexes, et dans diverses positions, tout en minimisant les préoccupations reliées à la ventilation inadéquate. Bien qu'elle puisse être utilisée pour procéder à l'intubation nasotrachéale, la laryngoscopie vise l'intubation orale dans la majorité des cas. Deux types de lames de laryngoscope sont principalement utilisés soit la lame courbe proposée par Macintosh, qui est sans doute la plus populaire, et la lame droite (Figure 15-4). Bien qu'il existe plusieurs types de lame droite, la lame de Miller est probablement la plus répandue. La lame courbe épouse de près la courbure de la base de la langue et est moins susceptible d'endommager les dents, en particulier les incisives supérieures. Contrairement à la lame courbe qui entre dans la vallécule et avec laquelle il n'est pas indiqué de charger l'épiglotte, la lame droite s'insère sous la face inférieure de l'épiglotte afin de la relever (Figure 15-5). Les lames de laryngoscope, droites ou courbes, sont insérées du côté droit de la bouche, le rebord situé du côté gauche des lames repousse les tissus mous, en particulier la langue, lorsque le laryngoscope est ensuite amené vers le centre. Le laryngoscope est tenu dans la main gauche et la sonde d'intubation dans la main droite. La lame de Miller est parfois insérée près de la commissure labiale droite afin de rejoindre plus directement l'orifice laryngé. Cette approche suggérée par Henderson est plutôt réservée aux cas difficiles où l'ouverture buccale est limitée ou encore lorsque la présence d'une lésion obstructive ne permet pas de visualiser les



Figure 15-4 Exemples de lame de laryngoscope courbe (Macintosh) et droite (Miller).

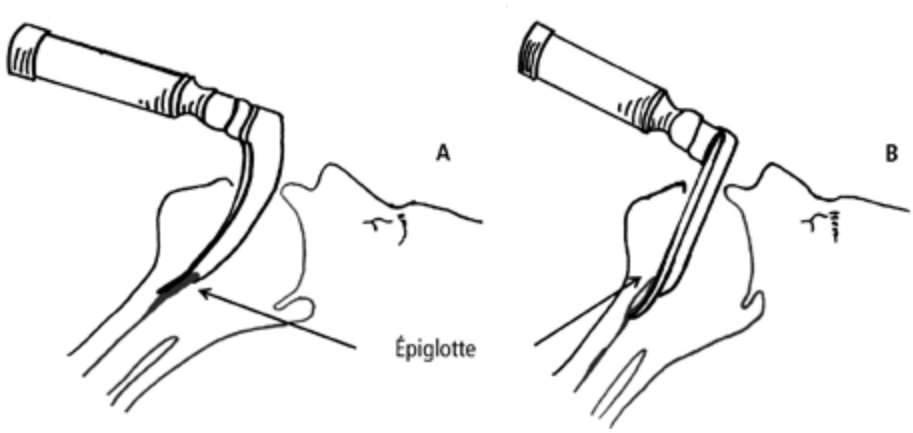


Figure 15-5 La lame courbe (A) est insérée dans la vallécule, soit l'espace situé entre l'épiglotte et la base de la langue. La lame droite (B) soulève et retient l'épiglotte durant la laryngoscopie.

cordes vocales par l'approche médiane [11]. La lame de Miller est ainsi considérée par plusieurs anesthésistes expérimentés comme un outil de dépannage en cas d'intubation difficile imprévue. Lorsqu'insérée, la lame de Macintosh doit être amenée le plus profondément possible dans la vallécule. Il est ensuite important d'exercer une traction vers le haut sur le laryngoscope (dans l'axe du manche), l'épiglotte est ainsi soulevée, mais demeure cependant libre. Il est important de résister à l'envie d'imprimer au laryngoscope un mouvement de rotation vers l'arrière qui pourrait amener des dommages aux incisives supérieures. Lorsqu'une technique adéquate ne permet pas une visualisation suffisante des cordes vocales, il est alors possible de procéder à la manœuvre de BURP, un acronyme anglophone pour *backward, upward, rightward pressure*. La manœuvre consiste à repousser le larynx à la fois vers l'arrière (vers la colonne cervicale), vers le haut (en direction céphalique) et légèrement vers la droite (Figure 15-6). Ceci permet une meilleure visualisation des cordes vocales. L'anesthésiste peut lui-même procéder à cette manœuvre avec sa main droite au moment où il exerce une traction optimale sur le manche du laryngoscope. Il peut ainsi évaluer le bénéfice potentiel de la manœuvre avant de demander à un assistant de la répéter pendant qu'il insère la sonde. Il est important d'optimiser la position de la tête du patient avant de réaliser la laryngoscopie directe. De manière générale, la position de *sniffing*, qui associe la flexion cervicodorsale à l'extension atlantocervicale, est recommandée pour la laryngoscopie directe (Figure 15-7). Chez les patients souffrant d'obésité importante, la position RAMPED, un autre acronyme anglais inspiré de *rapid airway management position*, est préférable. On l'obtient en soulevant la région dorsale supérieure jusqu'à amener l'orifice du conduit auditif externe à la hauteur de la fourchette sternale (Figure 15-8). Cette position est susceptible de faciliter à la fois la laryngoscopie directe ainsi que la ventilation au masque de l'obèse [12].

Il est recommandé de noter au dossier du patient la vue obtenue lors de la réalisation de la laryngoscopie directe. À cette fin, Cormack et Lehane proposaient en 1984 une classification des vues obtenues lors de la laryngoscopie dans une clientèle obstétricale [13]. Cette classification a depuis été adoptée par la majorité des anesthésistes et est maintenant appliquée à l'ensemble des patients (Figure 15-9). Elle offre aussi un point de comparaison



Figure 15-6 La manœuvre « BURP » consiste à déplacer le larynx vers l'arrière, soit vers la colonne cervicale (I), vers le haut, c'est-à-dire vers l'anesthésiste (II) et vers la droite (III).

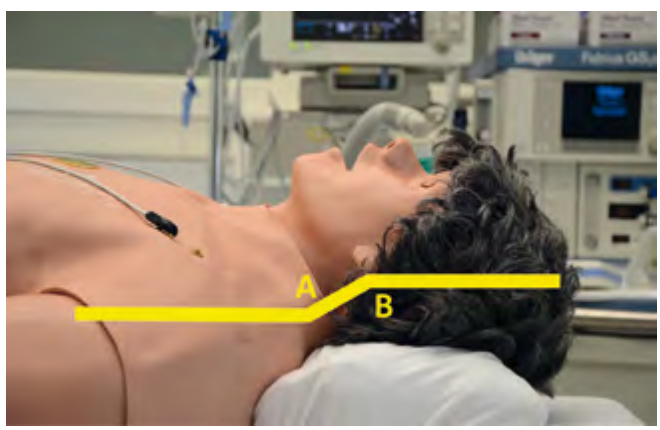


Figure 15-7 La position de *sniffing* dans laquelle on observe une flexion à la jonction cervicodorsale (A) et une extension au niveau atlanto-occipital (B).

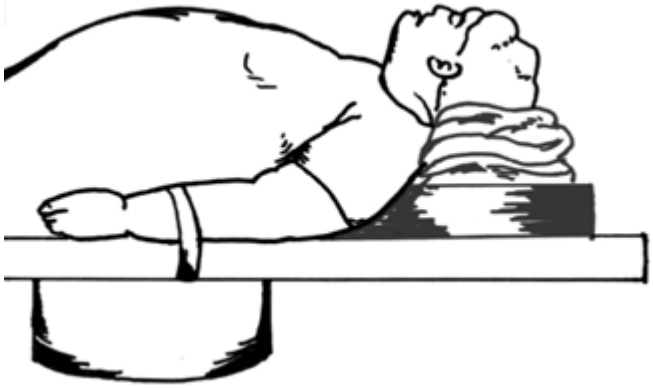


Figure 15-8 La postion « RAMPED » dans laquelle la région supérieure du dos est surélevée afin d'aligner l'orifice du conduit auditif externe et la fourchette sternale est recommandée pour l'intubation et la ventilation au masque des patients présentant une obésité importante.

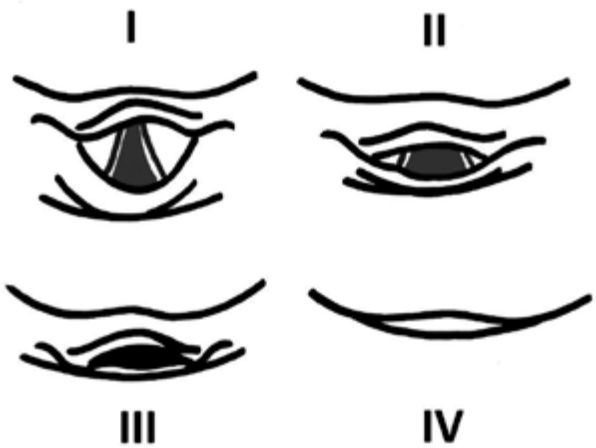


Figure 15-9 Classification proposée par Cormack et Lehane pour décrire les difficultés rencontrées lors de la laryngoscopie directe (d'après [6]).



Figure 15-10 Laryngoscope de McCoy qui permet de soulever la pointe de la lame en appuyant sur le levier adjacent au manche. Un tel mécanisme est aussi offert pour des lames droites comme celle de Seward.

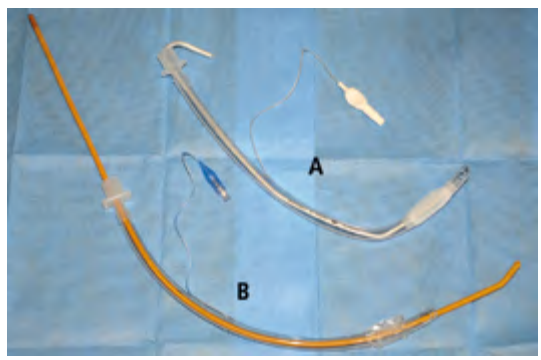


Figure 15-11 Stylet malléable (A) et bougie d'Eschmann (B), deux outils employés afin de faciliter l'insertion de la sonde trachéale. Le stylet rend la sonde plus rigide. La bougie est insérée, seule, dans la trachée et sert ensuite de guide pour l'introduction de la sonde.

pour les nombreuses études portant sur les techniques d'intubation ou la gestion des voies aériennes en général.

Il existe plusieurs types de laryngoscopes destinés à répondre à des besoins particuliers. Certains possèdent un manche plus court, ce qui permet de les manipuler plus facilement dans les cas d'obésité morbide, particulièrement chez la parturiente. D'autres, comme le laryngoscope de McCoy, possèdent des lames articulées dont l'extrémité peut être relevée afin d'exercer un effet de levier plus prononcé au niveau de l'épiglotte (Figure 15-10). L'avènement de la vidéolaryngoscopie et de sa panoplie d'instruments offrant différents angles de vision a cependant contribué à rendre ces laryngoscopes moins pertinents.

Il existe des outils simples et très répandus qui facilitent l'insertion de la sonde d'intubation dans les cas difficiles. Parmi ces instruments, le stylet malléable et la bougie d'Eschmann sont les plus utilisés (Figure 15-11). Le stylet est inséré dans la sonde afin de rendre cette dernière plus rigide et d'en accentuer la courbure. Un tel montage peut être utilisé pour lever plus facilement l'épiglotte et ainsi rejoindre les larynx qualifiés d'antérieurs. Le stylet, préalablement lubrifié, est retiré de la sonde au moment où l'extrémité de cette dernière traverse les cordes vocales. La bougie d'Eschmann, qui montre une extrémité angulaire, est d'abord insérée seule lors de la laryngoscopie. Elle est ensuite utilisée comme guide pour l'insertion de la sonde d'intubation avant d'être retirée. Certaines sondes d'intubation possèdent aussi des caractéristiques destinées à faciliter l'insertion dans les cas de larynx dits antérieurs. C'est le cas, notamment, de la sonde de type Endotrol™ dont le bout peut être soulevé et la courbure accentuée en tirant sur un anneau.

La laryngoscopie directe est généralement utilisée lors de l'induction de l'anesthésie en séquence rapide [14]. Cette technique d'induction vise à raccourcir l'intervalle entre la perte de conscience et l'intubation trachéale afin de minimiser le risque d'aspiration bronchique. Elle est préconisée pour les patients chez qui la vidange gastrique est présumée incomplète ou chez ceux qui présentent des symptômes de reflux gastro-œsophagien. Après une pré-oxygénation adéquate, l'anesthésie et la paralysie sont induites rapidement.

On évite la ventilation au masque afin de ne pas risquer de gonfler l'estomac et ainsi provoquer des régurgitations. La manœuvre de Sellick, qui consiste à appuyer sur le cartilage cricoïde afin d'occlure l'œsophage en le coinçant contre la colonne cervicale peut aussi être effectuée. Elle est débutée au moment de l'administration de la médication et poursuivie jusqu'au gonflement du ballonnet de la sonde d'intubation. Les bénéfices de la manœuvre de Sellick sont cependant mis en doute par certains auteurs. L'induction en séquence rapide doit être évitée chez les patients pour qui des difficultés importantes d'intubation sont anticipées.

Vidéolaryngoscopie

Bien que la laryngoscopie directe demeure la méthode d'intubation trachéale la plus utilisée par les anesthésistes, les appareils faisant appel à la vidéolaryngoscopie sont de plus en plus répandus et sont souvent utilisés d'emblée dans les cas susceptibles de présenter des difficultés. Notons aussi que plusieurs praticiens œuvrant dans des cadres où la nécessité de procéder à l'intubation est plus rare (salle d'urgence, unité de soins intensifs, etc.) optent souvent immédiatement pour une technique vidéolaryngoscopique quel que soit le degré de difficulté anticipé. Plusieurs études suggèrent en effet que la vidéolaryngoscopie peut être maîtrisée plus facilement et plus rapidement que la laryngoscopie directe et qu'elle s'avère aussi plus fructueuse lorsque réalisée par des intervenants qui ont rarement recours à l'intubation trachéale. Les similarités entre le laryngoscope conventionnel et plusieurs appareils vidéolaryngoscopiques comme le C-MAC™ sont telles que ce dernier est maintenant perçu comme un outil de choix pour l'enseignement de la laryngoscopie directe.

Plusieurs vidéolaryngoscopes sont actuellement disponibles et il est probable que d'autres feront leur apparition dans les années à venir. Nous verrons ici les plus répandus.

Glidescope™

Le Glidescope™ est actuellement le vidéolaryngoscope le plus populaire. Sa mise en marché, qui date du début des années 2000, a suscité un intérêt marqué et l'appareil a fait l'objet de nombreuses publications. Parmi les caractéristiques du Glidescope™, il convient de mentionner l'angle de la lame qui est nettement plus accentué que celui d'une lame courbe traditionnelle (Figure 15-12). L'appareil est associé à un écran portable et il peut être muni de lames réutilisables ou jetables. Une version plus robuste destinée à l'usage pré-hospitalier ou aux opérations militaires est aussi disponible. La maîtrise de l'intubation trachéale via le Glidescope™ s'acquiert plus rapidement qu'avec la laryngoscopie directe. Plusieurs études confirment d'ailleurs que le grade Cormack-Lehane obtenu avec cet appareil est généralement meilleur qu'avec le laryngoscope conventionnel. L'angle de sa lame lui permet aussi d'obtenir une vue de qualité sans avoir à exercer une traction aussi importante que celle nécessaire à la laryngoscopie directe.

Si le Glidescope™ permet généralement de visualiser l'orifice glottique plus facilement et de manière plus complète que la laryngoscopie traditionnelle, l'anesthésiste doit cependant réaliser que la vue obtenue est indirecte. La sonde d'intubation est donc insérée à l'aide d'un stylet dont la courbure permet d'épouser celle de la lame du vidéolaryngoscope. La nécessité de recourir de manière routinière à l'usage d'un stylet représente une étape susceptible de contribuer à un léger allongement du temps d'intubation, par rapport à la laryngoscopie directe.



Figure 15-12 Le vidéolaryngoscope Glidescope™ possède une lame présentant une courbure très accentuée qui permet une vision qui va au-delà de celle obtenue par la laryngoscopie directe. Un stylet rigide est généralement nécessaire afin de faciliter l'insertion de la sonde (*source* : Verathen Medical).

Il existe des situations où l'intubation avec le Glidescope™ s'avère difficile, voire impossible, et ce, malgré une vue adéquate de l'orifice glottique. En effet, il est parfois difficile de manœuvrer la sonde d'intubation, même munie du stylet, pour la forcer à rejoindre un larynx très antérieur pourtant visible à l'écran. Il est donc permis de considérer cet appareil comme une option capable de repousser les limites de la laryngoscopie directe, mais qui demeure soumise aux mêmes types de contraintes. Il faut ainsi éviter de le considérer comme une panacée susceptible de régler toutes les difficultés inhérentes à la laryngoscopie directe. Même si l'utilisation du Glidescope™ est généralement peu traumatique, il faut être prudent au moment de son insertion, ou de celle de la sonde, dans la bouche. En effet, des lacérations des structures oropharyngées sont rapportées. L'opérateur doit éviter de se concentrer uniquement sur l'écran au moment de l'insertion des instruments, mais plutôt les regarder directement afin de s'assurer qu'ils entrent aisément dans la bouche du patient.

Certains auteurs préconisent l'utilisation routinière du Glidescope™ lors de l'intubation nasotrachéale. Il est suggéré qu'en raison de la faible traction nécessaire pour obtenir une vue adéquate, il est plus facile d'aligner l'extrémité de la sonde et l'orifice glottique sans l'apport d'une pince de Magill. Son emploi peut aussi faciliter l'insertion des sondes à double lumière. Il est aussi plus aisé à utiliser que le laryngoscope conventionnel chez le patient éveillé.

Vidéolaryngoscope de McGrath™

Le vidéolaryngoscope de McGrath™ fait aussi appel à la technologie vidéo. Il se distingue du Glidescope™ par une lame dont la longueur peut être ajustée et par le type d'écran qui l'accompagne (Figure 15-13). L'écran de petite taille est monté sur le manche de l'appareil. Il est donc plus portatif que le Glidescope™, une caractéristique qui peut s'avérer avantageuse hors de la salle d'opération. Sa lame montre un angle plus important que celui d'une lame courbe traditionnelle, lui permettant ainsi de rejoindre des structures hors de la portée de cette dernière. L'extrémité de la lame est recouverte par une partie jetable. Le laryngoscope de McGrath™ n'a pas fait l'objet d'autant de publications que le Glidescope™.



Figure 15-13 Le vidéolaryngoscope de McGrath™ possède un écran monté à même le manche. Sa lame, dont la longueur peut être modifiée, possède une courbure accentuée. La lame est recouverte d'une partie jetable au moment de son utilisation (*source* : Aircraft Medical).

Vidéolaryngoscope C-MAC™

Le C-MAC™ est un vidéolaryngoscope qui, à l'image du Glidescope™, est accompagné d'un écran portable. Il est muni d'une lame de forme traditionnelle rappelant la lame de Macintosh (Figure 15-14). Une lame supplémentaire ressemblant à celle du Glidescope™ est aussi disponible pour les cas d'intubations difficiles. Avec sa lame régulière, le C-MAC™ possède donc la forme et les caractéristiques d'un laryngoscope traditionnel, procurant en plus une image vidéo. Il peut donc être mis à profit pour l'enseignement de la vidéolaryngoscopie mais aussi de la laryngoscopie directe conventionnelle.



Figure 15-14 Le vidéolaryngoscope C-Mac™ possède une lame de type Macintosh. Il est donc possible de l'utiliser pour l'enseignement, non seulement de la vidéolaryngoscopie, mais aussi de la laryngoscopie directe traditionnelle. Une lame à la courbure plus accentuée est aussi offerte.

Vidéolaryngoscope *airway scope* Pentax AWS-100™

Comme le vidéolaryngoscope de McGrath™, le Pentax AWS-100™ possède un écran monté à même le manche de l'appareil, ce qui permet de le déplacer facilement (Figure 15-15). Contrairement au vidéolaryngoscope de type Glidescope™, McGrath™ ou C-MAC™, le Pentax AWS-100™ ne possède pas la forme générale d'un laryngoscope traditionnel. Sa forme rappelle



Figure 15-15 Le vidéolaryngoscope Pentax AWS-100™ est muni d'une lame plongeante et de deux conduits, l'un destiné à la visualisation, l'autre au passage de la sonde trachéale. L'écran est monté à même le manche et la partie distale de l'appareil est jetable.

plutôt celle du laryngoscope de Bullard™, un appareil faisant appel à un système optique sans écran vidéo et muni d'une lame droite plongeante dont l'extrémité présente une courbure avoisinant 90 degrés. Le Pentax AWS-100™ est muni de deux conduits placés côte à côte. L'un abrite un fibroscope flexible chargé de relayer l'image vers l'écran. L'autre permet d'introduire la sonde trachéale qui est ainsi dirigée vers l'orifice glottique. Malgré une forme différente de celle des vidéolaryngoscopes précédemment mentionnés, la maîtrise de l'intubation via le Pentax AWS-100™ s'acquiert facilement et, tout comme le Glidescope™, son utilisation a été préconisée et étudiée dans une variété de situations où la laryngoscopie directe s'avère difficile, particulièrement celles concernant des anomalies de la colonne cervicale.

Laryngoscope de type Airtraq™

Même s'il ne s'agit pas à proprement parler d'un vidéolaryngoscope, le laryngoscope de type Airtraq™, qui relaie l'image vers l'écran intégré via un ensemble de prismes, miroirs et loupes, est souvent utilisé avec une caméra qui s'attache à l'appareil et qui transmet l'image vers un moniteur sans fil. La forme (lame plongeante courbée à 90 degrés et canal d'insertion de la sonde trachéale) rappelle celle du Pentax AWS-100™ (Figure 15-16). L'appareil est cependant disponible dans une panoplie de tailles, la plus petite étant conçue pour l'insertion de sondes de taille 2,5 à 3,5. Une version destinée à l'intubation nasotrachéale et une autre pour l'insertion de sondes à double lumière sont aussi disponibles. À l'image de la plupart des vidéolaryngoscopes, la rapidité d'apprentissage de l'Airtraq™ semble se comparer avantageusement à la laryngoscopie directe et son utilisation dans une kyrielle de situations difficiles est rapportée. Les malades dont l'ouverture buccale est limitée ou qui présentent des problèmes intéressant la colonne cervicale, peuvent souvent être pris en charge avec cet appareil. Notons que l'Airtraq™ est un appareil jetable dont il est facile de justifier le coût dans les situations inhabituelles ou difficiles. Une utilisation routinière en salle d'opération entraînerait cependant des dépenses importantes.

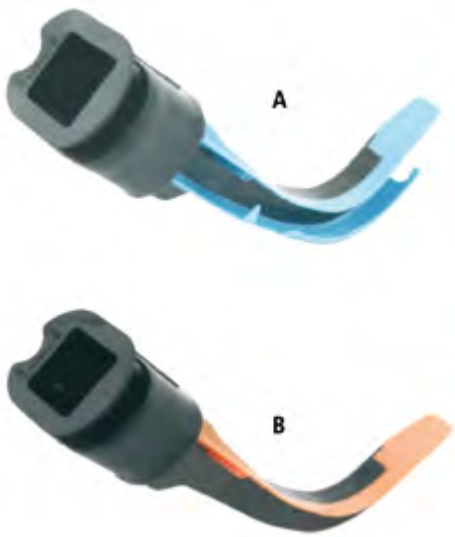


Figure 15-16 Le laryngoscope Airtraq™ possède une lame plongeante. Son image est obtenue à l'aide de prismes et miroirs. Ce n'est donc pas un vidéolaryngoscope même si on peut y attacher une caméra dotée d'un écran sans fil. L'Airtraq™ est un appareil jetable qui possède un conduit visant à faciliter l'insertion de la sonde (A). Une version destinée à l'intubation nasotrachéale (sans conduit) est aussi disponible (B) (*source* : Airtraq, Prodol Meditec)

Stylet lumineux ou trans-illumination

L'intubation trachéale par trans-illumination fait appel à l'insertion d'un stylet dont l'extrémité est lumineuse dans la sonde d'intubation. La progression de la lumière, observée au travers des tissus mous du cou et du larynx, permet de confirmer la descente de la sonde dans les voies aériennes (Figure 15-17). Cette technique peut être utilisée dans les cas où l'ouverture de bouche est limitée puisque seul le diamètre de la sonde doit y entrer. Bien qu'il existe différents modèles de stylets lumineux, les adeptes de l'intubation par trans-illumination considèrent généralement le stylet de type Tachlight™ comme l'instrument de choix. Ce stylet contient un fil métallique qui peut être retiré au besoin, privant ainsi le Trachlight™ de toute rigidité. Il peut alors être utilisé par voie nasotrachéale ou simplement comme indicateur de la progression de la sonde lorsque l'intubation est effectuée au travers d'un instrument supraglottique de type masque laryngé. Même si le Trachlight™ demeure disponible dans plusieurs unités de soins, le fabricant a cessé la production en 2010.

Stylet endoscopique rigide d'intubation (Bonfils™)

Il existe actuellement dans le marché quelques stylets d'intubation rigides munis ou non d'une extrémité articulée (Shikani™, Machida™, Video RIFL™, etc.). Le stylet de type Bonfils™ est cependant le plus connu et celui ayant fait l'objet du plus d'études (Figure 15-18). Il est constitué d'une longue tige droite rigide à l'extrémité légèrement courbée et sur laquelle on glisse la sonde d'intubation. C'est l'image relayée par un système d'optique qui guide l'opérateur. L'apprentissage de l'intubation avec le stylet



Figure 15-17 Lors de l'intubation par transillumination, la progression de la sonde est guidée par la lueur observée au niveau du cou et des structures laryngées.

Bonfils™ s'avère plus complexe que celui de la vidéolaryngoscopie pour la majorité des novices ou des anesthésistes rompus aux nuances de la laryngoscopie traditionnelle. Ses adeptes soulignent cependant qu'entre des mains expérimentées, il peut être utile dans de nombreuses situations d'intubation difficile. L'approche suggérée, qualifiée de rétromolaire, vise à diriger le Bonfils™ vers l'orifice glottique en repoussant délicatement, mais fermement, les tissus mous susceptibles d'entraver sa progression. La rigidité du stylet permet en effet de soulever l'épiglotte si besoin. L'ouverture buccale essentielle à l'utilisation du Bonfils™ est généralement moindre que celle nécessaire pour la laryngoscopie directe.



Figure 15-18 Le Bonfils™ est un exemple de stylet optique rigide d'intubation. Il sert de guide à la sonde et peut être utilisé dans plusieurs circonstances où la laryngoscopie directe s'avère difficile.

Masque laryngé d'intubation (Fastrach™, CTrach™)

Bien qu'il soit possible de procéder à l'insertion d'une sonde trachéale au travers d'une multitude d'instruments de ventilation supraglottiques, les masques laryngés de type Fastrach™ et CTrach™ sont parmi les seuls outils de ce type à être conçus essentiellement pour maximiser le succès de l'intubation (Figure 15-19). Le Fastrach™ est sans doute le plus répandu de ces outils et son concepteur, Archibald Brain, en a défini la forme en se basant sur l'analyse de nombreuses images radiologiques des voies aériennes supérieures. Notons que, contrairement au masque laryngé original ou classique, le conduit permettant l'insertion de la sonde est en métal. Sa courbure est donc immuable. Un clapet situé à l'orifice distal du Fastrach™ a pour but de relever l'épiglotte afin d'éviter que celle-ci ne nuise au passage de la sonde d'intubation. Le Fastrach™ peut évidemment être mis à profit afin de ventiler et d'oxygéner le patient avant de procéder à l'intubation [15]. Si l'insertion de la sonde au travers du Fastrach™ s'avère difficile, plusieurs manœuvres sont décrites afin d'en optimiser la position. Parmi celles-ci, on retient le retrait partiel du masque de quelques centimètres, suivi de sa réinsertion sans dégonfler la manchette. Il est aussi suggéré d'imprimer au Fastrach™ un mouvement de rotation passant par les plans coronal et sagittal pour ensuite le soulever afin de l'éloigner du mur pharyngé postérieur (manœuvre de Chandy). Même si le Fastrach™ a été conçu pour y insérer la sonde de manière aveugle, beaucoup d'anesthésistes préfèrent procéder avec l'aide d'un fibroscope flexible afin de s'assurer visuellement de sa progression vers la trachée. Une sonde flexible spécialement conçue pour l'intubation avec Fastrah™ et dont l'extrémité est moins susceptible de s'accrocher aux cordes vocales peut être utilisée. Notons que si une sonde conventionnelle est employée, il est suggéré de l'insérer dans le Fastrach™ alors que le côté concave de sa courbure fait face à l'anesthésiste, soit de manière inverse à la technique utilisée en laryngoscopie directe. Ceci a pour but d'éviter que la sonde n'aille buter sur la partie antérieure de l'orifice laryngé. Un instrument destiné à maintenir la sonde en place au moment du retrait du Fastrach™ est aussi disponible. Un cathéter destiné au remplacement des sondes (« échangeur de sondes ») peut aussi être inséré dans la sonde avant le retrait du Fastrach™. Il peut alors servir de guide, si besoin, pour la réintubation.

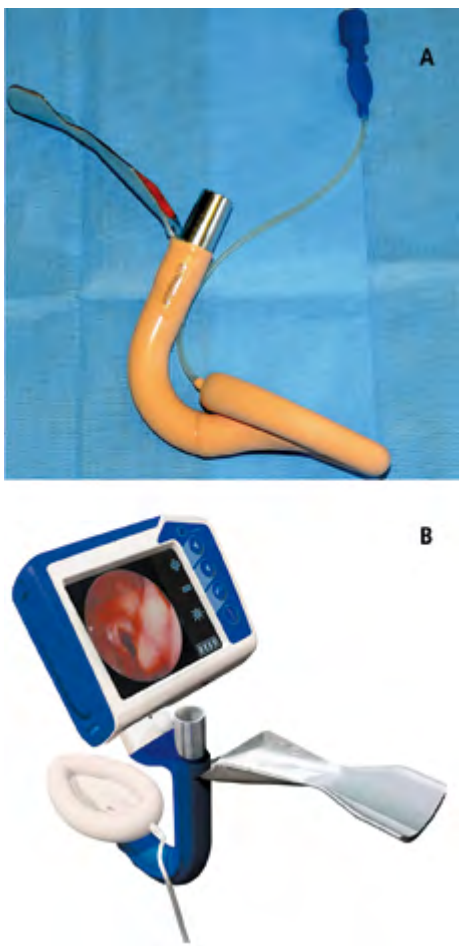


Figure 15-19 Masque laryngé d'intubation Fastrach™ (A) et CTrach™ (B). Le masque CTrach™ possède un écran vidéo monté à même le manche qui permet de visualiser le passage de la sonde entre les cordes vocales (*source* : LMA - North America).

Le CTrach™ est essentiellement un Fastrach™ muni d'une caméra à son extrémité distale. Celle-ci permet d'apercevoir le passage de la sonde entre les cordes vocales. Ce dispositif, qui combine la technologie vidéo à celle du masque laryngé d'intubation, a fait l'objet de peu d'études.

Intubation rétrograde

Bien qu'elle soit tombée quelque peu dans l'oubli avec l'arrivée d'une panoplie d'instruments aptes à être utilisés dans les cas d'intubations difficiles, l'intubation rétrograde peut toujours être mise à profit dans certaines situations [16]. Une ouverture de bouche très limitée combinée à la présence d'abondantes sécrétions rendant la fibroscopie difficile représente l'une de ces situations. L'intubation rétrograde consiste à insérer, via une effraction infraglottique, un guide qui est alors poussé vers le haut afin de faciliter l'insertion de la sonde trachéale. L'effraction sous-glottique nécessaire à l'insertion du guide est effectuée à l'aide d'une aiguille au niveau de la membrane cricothyroïdienne, ou encore de la membrane cricotrachéale. Un long guide métallique avec une extrémité en forme de J peut alors être inséré jusqu'à ce qu'il apparaisse au niveau du pharynx. La sonde trachéale est ensuite chargée et poussée sur le guide qui est maintenu fermement aux deux extrémités (Figure 15-20). La difficulté principale associée à cette technique survient au moment du retrait du guide afin de permettre la descente de la sonde sous le site de l'effraction. Bien que plusieurs techniques visant à assurer la bonne progression de la sonde soient rapportées, l'insertion dans cette dernière d'un fibroscope flexible représente une alternative efficace. Le fibroscope est poussé dans la trachée et sert alors à diriger la sonde après le retrait du guide.

Intubation par fibroscopie flexible

L'intubation fibroscopique est une technique polyvalente qui est souvent perçue comme l'option de choix chez le patient éveillé (*voir* paragraphe Intubation vigile). La fibroscopie est applicable aux approches oro- et nasotrachéale et elle peut être utilisée

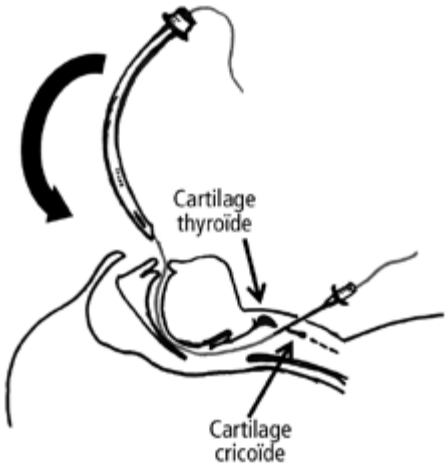


Figure 15-20 Intubation rétrograde : après l'insertion d'un guide au travers de la membrane cricothyroïdienne, ce dernier sert à diriger la sonde trachéale.

dans de nombreuses situations difficiles (ouverture de bouche limitée, obstruction partielle des voies aériennes, anomalies anatomiques). Pour être efficace, elle nécessite cependant un degré d'expertise que ne possèdent malheureusement pas tous les anesthésistes. Il existe aussi plusieurs situations, en particulier lorsque les voies aériennes sont encombrées de sécrétions abondantes ou de sang, où elle devient plus difficile à réaliser. Il faut donc éviter de la considérer comme une panacée apte à régler l'ensemble des problèmes inhérents à la gestion des voies aériennes. Puisque la qualité de l'image obtenue par fibroscopie est facilement altérée par la présence de sécrétions, il est suggéré d'administrer un antisialagogue avant de procéder. Le glycopyrrolate (0,2-0,4 mg IV) est recommandé. Si la procédure est effectuée chez le patient éveillé, la qualité de l'anesthésie topique et l'emploi d'une sédation adaptée sont des éléments primordiaux (*voir* paragraphe Intubation vigile). Une canule courte destinée à éviter que le patient ne morde le fibroscope peut s'avérer nécessaire. Chez le patient anesthésié, il est suggéré d'utiliser une canule orotrachéale de type Williams™ ou Ovassapian™ qui va éviter l'affaissement des voies aériennes supérieures associé à l'anesthésie. La sonde d'intubation, qui a préalablement été chargée sur le fibroscope, est poussée vers le bas lorsque ce dernier a traversé les cordes vocales, au moment où l'identification de la carène ou des anneaux trachéaux confirme la bonne position de l'appareil. Notez que le passage du fibroscope dans la trachée ne signifie pas nécessairement qu'il sera possible de procéder à l'insertion de la sonde. Des études confirment que dans plus de 10 % des cas, des difficultés importantes sont rencontrées au moment où la sonde doit négocier le passage glottique. On peut éviter de tels ennuis par l'emploi de lubrifiant et en minimisant l'écart entre le diamètre externe du fibroscope et le diamètre interne de la sonde. Effectuer une rotation de la sonde et du fibroscope de 90 degrés dans le sens antihoraire (Figure 15-21), de même que l'emploi de sondes à l'extrémité profilée comme la sonde de Parker™, sont aussi des moyens potentiels de réduire les accrochages au niveau de l'entrée du larynx. Le cathéter de type Aintree™ ressemble au cathéter « échangeur de sondes ». Il possède cependant un diamètre lui permettant d'être monté sur un fibroscope flexible. Il est parfois préférable d'insérer le cathéter Aintree™ à l'aide du fibroscope et de l'utiliser ensuite comme guide pour l'insertion ou le remplacement d'une sonde.

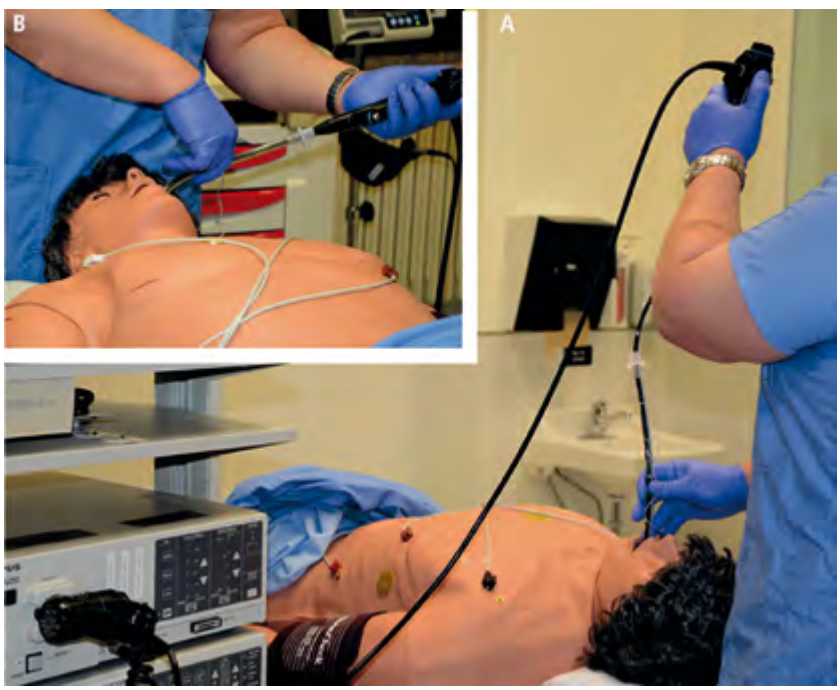


Figure 15-21 Intubation avec fibroscope flexible (A). Une rotation de 90 degrés dans le sens antihoraire permet d'éviter que la sonde ne bute à l'entrée de l'orifice glottique (B).

Instruments de ventilation supraglottiques

Même si les vénérables canules naso- et oropharyngée (cette dernière popularisée par Guedel) peuvent légitimement être qualifiées d'outils supraglottiques, c'est l'arrivée du masque laryngé, au début des années 1980, qui donne un tout nouvel essor au concept de gestion supraglottique des voies aériennes [17]. Le but de cette section n'est pas de procéder à un inventaire exhaustif de l'ensemble des outils de ventilation supraglottiques, mais plutôt de décrire ceux qui, parmi ces instruments, sont les plus populaires ou s'inscrivent de manière particulière dans une perspective historique. Il convient cependant de noter que l'évolution de ces appareils témoigne d'un souci grandissant d'assurer aux voies aériennes une protection adéquate contre les régurgitations digestives. Ainsi, plusieurs instruments récents présentent un conduit destiné à l'expulsion du matériel régurgité (masque laryngé ProSeal™, I-Gel™, etc.) ou incorporent un réservoir ayant pour but d'en permettre la collecte (SLIPA™). Malgré ces éléments techniques, l'emploi planifié des instruments supraglottiques demeure controversé chez les malades à risque de reflux gastro-œsophagien.

Masque laryngé original

Le masque laryngé original, maintenant manufacturé sous le nom de Classic™ ou de Unique™ dans sa forme jetable, s'est imposé pendant longtemps comme l'étalon de mesure pour tous les produits subséquents en matière de ventilation supraglottique (Figure 15-22A). Encore aujourd'hui, le masque laryngé original est toujours apprécié pour sa facilité d'insertion. Il peut être employé de manière planifiée ou encore comme instrument de dépannage dans les cas où l'intubation prévue et/ou la ventilation avec masque facial s'avèrent plus difficiles que prévu. Le masque laryngé est disponible en plusieurs tailles, la taille 4 étant généralement recommandée chez la femme et la taille 5 chez l'homme. Dès sa mise en marché, les anesthésistes du Royaume-Uni ont adopté rapidement le masque laryngé, l'utilisant volontiers pour la ventilation mécanique. Aux États-Unis ainsi qu'au Canada, l'accueil initial pour le masque laryngé s'est avéré plus timide, plusieurs anesthésistes se disant préoccupés par le risque potentiel de régurgitation et d'aspiration pulmonaire [18]. Encore aujourd'hui, beaucoup d'anesthésistes continuent de limiter l'usage du masque laryngé classique aux situations où les malades respirent spontanément afin d'éviter que la ventilation mécanique ne gonfle l'estomac. Ils ne l'utilisent que chez les patients présentant un très bas potentiel de reflux gastro-œsophagien. Si la ventilation mécanique ou assistée est employée, il est recommandé de limiter les pressions d'insufflation à 20 cmH_2O. Le masque laryngé classique peut généralement être inséré sans l'apport d'un myorelaxant. Il est suggéré de ne pas gonfler sa manchette avec une pression excédant 60 cmH_2O. En effet, une pression élevée à l'intérieur de la manchette peut entraîner des lésions nerveuses, en particulier aux nerfs récurrents laryngés et hypoglosses. Il s'agit cependant là de situations rares. L'utilisation de lubrifiant est évidemment recommandée afin de faciliter la mise en place. L'insertion d'une sonde d'intubation au travers du masque laryngé classique est possible. C'est d'ailleurs cette pratique qui a incité l'inventeur du masque laryngé à mettre au point le Fastrach™ (*voir* paragraphe Masque laryngé d'intubation), un appareil conçu essentiellement pour l'intubation. Si l'intubation au travers d'un masque laryngé traditionnel est envisagée, il est recommandé d'y associer l'utilisation du fibroscope flexible. Bien que certains auteurs suggèrent de limiter la durée d'utilisation du masque laryngé à 2-3 heures, des périodes beaucoup plus longues ont été rapportées, certaines avoisinant 24 heures.

Des masques laryngés munis de conduits plus flexibles et renforcés par un fil métallique sont disponibles. Ils sont destinés à être utilisés dans les chirurgies orales ou pharyngées. Leur popularité demeure limitée.

Masque laryngé de type ProSeal™

Le masque laryngé ProSeal™ est un instrument supraglottique conçu pour mieux répondre aux exigences de la ventilation artificielle (Figure 15-22B). La présence d'une manchette comprenant une partie gonflable supplémentaire sur la face postérieure du masque lui confère une étanchéité supérieure à celle du masque laryngé traditionnel. Le masque laryngé ProSeal™ peut souvent supporter, sans fuite, des pressions d'insufflation atteignant 40 cm H_2O. En plus d'un conduit respiratoire, il présente un second canal qui communique avec l'œsophage supérieur. D'abord conçu pour permettre aux gaz inspirés de s'échapper et éviter de gonfler l'estomac lors d'un positionnement inadéquat du masque, le conduit « digestif » a vite été perçu comme un mécanisme apte à protéger le tractus respiratoire en permettant à d'éventuelles régurgitations digestives de court-circuiter l'oropharynx. Certains auteurs préconisent d'ailleurs l'insertion routinière d'une sonde gastrique dans le conduit « digestif » du masque ProSeal™ afin de s'assurer que celui-ci est correctement aligné avec l'œsophage. Si le ProSeal™ s'avère un meilleur instrument ventilatoire que le Classic™ ou l'Unique™, il est cependant difficile d'y insérer une sonde d'intubation, et ce, même avec l'aide d'un fibroscope. Il est aussi plus ardu de mettre en place le masque ProSeal™, une caractéristique qui a servi de prétexte à de nombreuses publications suggérant diverses modalités d'insertion.

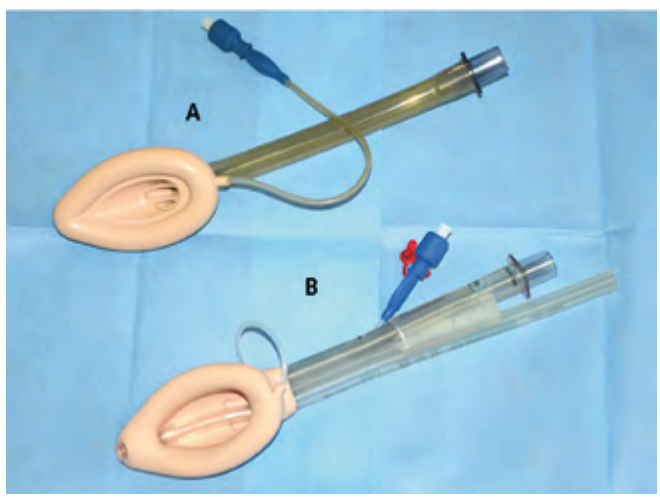


Figure 15-22 Masque laryngé de type Classic™ (A) et ProSeal™ (B). Ce dernier est muni d'un conduit qui donne accès à l'œsophage.

Il existe aussi un instrument métallique sur lequel le ProSeal™ peut être monté afin d'en faciliter la mise en place. Il existe maintenant un masque laryngé jetable possédant lui aussi un conduit « digestif » et qui a pour nom Supreme™. Il est cependant beaucoup plus rigide que le ProSeal™ et sa forme s'apparente à celle du Fastrach™, même s'il n'est pas conçu dans le but premier de procéder à l'intubation. La rigidité du masque Supreme™ facilite son insertion. Il n'existe actuellement que peu de littérature à son sujet.

Combitube™

Malgré sa taille imposante, le Combitube™ est destiné à la ventilation supraglottique (Figure 15-23). Tout comme le masque laryngé de type ProSeal™, il comporte deux conduits, l'un est destiné à l'insertion œsophagienne et l'autre à assurer la ventilation supraglottique. Il présente deux ballons, l'un a pour but de sceller l'oropharynx et l'autre l'œsophage. La taille du conduit œsophagien et le ballon gonflable qui l'entoure font du Combitube™ correctement inséré un instrument particulièrement efficace pour évacuer le contenu gastrique sans contaminer le tractus respiratoire. Le Combitube™ est généralement utilisé comme instrument de gestion des voies aériennes dans un contexte préhospitalier. Sa taille et sa rigidité en facilitent l'insertion, celle-ci n'est cependant pas exempte de complications traumatiques. Il est souvent utilisé dans des conditions difficiles et stressantes, ce qui favorise probablement la survenue de complications. Le Combitube™ est peu utilisé par les anesthésistes en général. De rares études suggèrent cependant qu'il peut être employé en salle d'opération de manière planifiée et sécuritaire sur une base régulière. Son utilisation est aussi possible à titre d'instrument de dépannage ou d'urgence lorsque, de manière imprévue, l'intubation trachéale et/ou la ventilation au masque s'avèrent difficiles. L'anesthésiste qui œuvre dans un centre qui reçoit des patients chez qui un Combitube™ a été mis en place, doit être familier avec celui-ci afin de procéder de manière sécuritaire lors de son remplacement par une sonde d'intubation.

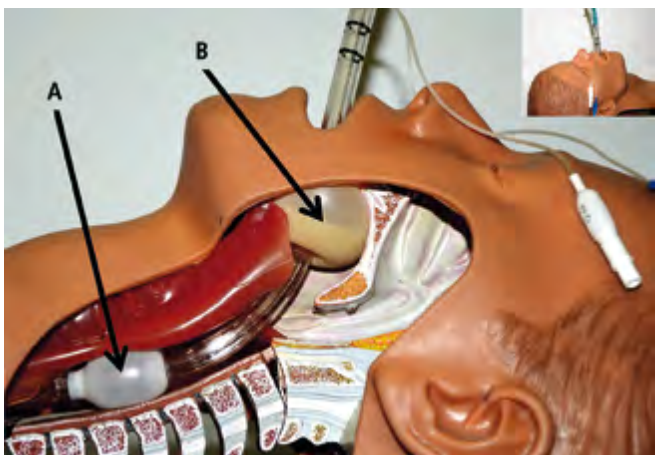


Figure 15-23 Le Combitube™ possède un conduit qui entre dans l'œsophage (ballon œsophagien : A), et un autre qui se termine dans l'oropharynx (ballon oropharyngé : B) et destiné à assurer la ventilation.

Tubes laryngés King™

Les tubes laryngés peuvent être munis d'un seul (King LT™, King LT-D™) ou de deux canaux (King LTS-D™) (Figure 15-24). Leur apparence rappelle celle d'un Combitube™ de petite taille puisqu'ils présentent aussi deux ballons, l'un situé au niveau de l'œsophage et l'autre dans l'oropharynx. Notez que les deux ballons sont gonflés simultanément par un conduit commun. Seul le tube laryngé King LTS-D™ donne accès à l'œsophage et permet d'y insérer une sonde gastrique. Les modèles LT™ et LT-D™ ne font qu'occlure l'œsophage sans y permettre l'accès. Les tubes laryngés sont généralement faciles à insérer et s'avèrent utiles pour le maintien planifié des voies aériennes pendant l'anesthésie ou dans un contexte d'urgence intra- ou extra-hospitalière. Quelques rapports font état de la possibilité d'utiliser les tubes laryngés comme conduit d'intubation. L'emploi d'un fibroscope flexible est alors suggéré.

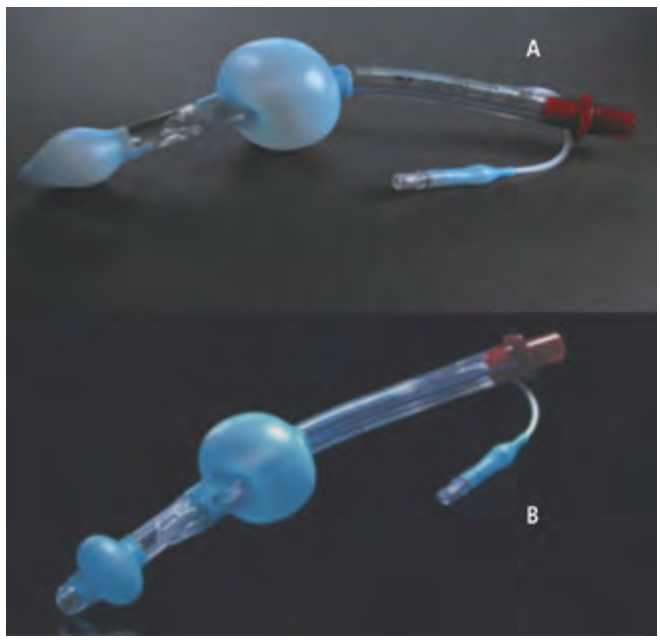


Figure 15-24 Deux exemples de tubes laryngés King™, le LT-D™ (A) et le LTS-D™ (B). Le premier ne possède qu'un conduit ventilatoire, le second donne accès à l'œsophage (*source* : Kingsystems, Ambu).

I-Gel™

Bien qu'il possède certaines des caractéristiques du masque laryngé ProSeal™, le I-Gel™ s'en distingue puisqu'il ne possède pas de manchette gonflable (Figure 15-25). Disponible en plusieurs tailles, le I-Gel™ épouse les formes de l'oropharynx par le biais d'un coussin fait de plastique malléable de texture gélatineuse. À l'image des masques ProSeal™ et Supreme™, il possède deux conduits, l'un qui se termine dans l'oropharynx et permet de procéder à la ventilation, l'autre dont l'orifice est situé sur la pointe de l'appareil et dont le but est de s'accoler à l'œsophage. Le I-Gel™ est facile à insérer et il est possible de l'utiliser comme conduit pour l'insertion d'une sonde trachéale. Quelques études suggèrent cependant qu'il procure une étanchéité légèrement inférieure à celle des masques ProSeal™ ou Supreme™ lorsqu'il est utilisé avec une ventilation mécanique.



Figure 15-25 Le I-Gel™ présente deux conduits, il est fait de plastique malléable et ne possède ni ballon, ni manchette gonflable.

SLIPA™

Le nom SLIPA™ est un acronyme pour *streamlined liner of the pharyngeal airway*. À l'image du I-Gel™, il ne possède pas de manchette gonflable (Figure 15-26). La partie du SLIPA™ qui occupe le pharynx est beaucoup plus rigide que celle du I-Gel™. Il ne comporte qu'un seul conduit, destiné à la ventilation. La forme du SLIPA™ lui permet d'épouser les structures oropharyngées. Notez que même s'il n'existe pas de conduit permettant l'accès à l'œsophage, une large part de l'appareil est constituée d'un réservoir visant à recueillir le produit des régurgitations digestives. Il existe plusieurs rapports faisant état de l'utilisation satisfaisante du SLIPA™ en salle d'opération où ses performances avoisinent celles du masque laryngé ProSeal™. Le SLIPA™ n'est pas conçu pour servir de conduit pour l'intubation trachéale.

Autres instruments de ventilation supraglottiques

Plusieurs autres instruments de ventilation supraglottiques ont fait l'objet de publications. Certains d'entre eux demeurent disponibles, d'autres non. Parmi ceux-ci, mentionnons le Cobra PLA™ et le PAXpress™, deux instruments à conduit unique qui, à l'image des tubes laryngés, possèdent un ballon qui scelle l'oropharynx, mais dont l'extrémité distale, visant à occlure l'œsophage, possède un renflement plastifié plus ou moins rigide. L'Air-Q™ présente plusieurs similitudes avec le masque laryngé original. Il est cependant plus facile d'y insérer une sonde trachéale. Le COPA™ ou *cuffed oropharyngeal airway* est essentiellement une canule oropharyngée munie d'un large ballon qui épouse les formes de l'oropharynx.



Figure 15-26 Le SLIPA™ est fait de plastique rigide, il ne possède ni ballon, ni manchette. Il est doté d'un réservoir visant à recueillir les sécrétions ou régurgitations digestives (*source* : Slipa).

Gestion invasive ou infraglottique des voies aériennes

En dehors des milieux où l'on pratique la chirurgie maxillofaciale ou otorhinolaryngologique oncologique, il est rare que l'anesthésiste soit confronté à la nécessité de procéder à une intervention visant à ventiler ou oxygéner le patient par voie transtrachéale [19]. Lorsque c'est le cas, il s'agit généralement de situations urgentes. La plus redoutée est sans doute l'impossibilité d'intuber ou de ventiler un malade anesthésié et paralysé. Les traumatismes faciaux graves nécessitant une prise en charge rapide des voies aériennes alors que l'intubation paraît impossible sont aussi des situations où il peut être nécessaire de recourir à la ventilation transtrachéale [20]. C'est pourquoi, même s'il s'agit de situations rares, l'anesthésiste doit savoir pratiquer la cricothyrotomie afin de mettre en place une aiguille ou un cathéter permettant la ventilation transtrachéale. Le cas échéant, il peut aussi être utile de savoir réaliser une « mini-trachéotomie » menant à l'insertion d'une canule au travers de la membrane cricothyroïdienne.

Cricothyrotomie à l'aiguille et ventilation transtrachéale

Puisqu'il existe peu d'opportunités de réaliser une cricothyrotomie à l'aiguille dans la pratique courante et que celle-ci peut s'avérer essentielle à la survie d'un malade, plusieurs experts recommandent de se familiariser avec cette technique et de la pratiquer sur mannequin. Plusieurs outils de simulation permettent d'acquérir l'expertise technique (repères anatomiques, matériel). La simulation à haute fidélité faisant appel à des scénarios cliniques peut aussi être mise à profit afin de recréer et d'apprivoiser le stress et la charge émotive qui accompagnent de telles situations. En effet, malgré son apparente simplicité, la cricothyrotomie

à l'aiguille pratiquée dans un contexte urgent présente un taux d'échecs ou de complications avoisinant 75 % [21].

Bien qu'il soit théoriquement possible d'accéder aux voies aériennes tout au long de la trachée cervicale, il est généralement souhaitable de procéder à l'insertion d'une aiguille au niveau de la membrane située entre les cartilages thyroïde et cricoïde. On identifie cette membrane en palpant le renflement du cartilage thyroïde et en glissant les doigts en direction caudale jusqu'à sentir la dépression où elle se trouve, juste en haut du cartilage cricoïde. Il est aussi possible d'accéder à la trachée au niveau de la membrane réunissant le cartilage cricoïde au premier anneau trachéal, le potentiel de dommage à la glande thyroïde est alors accru. L'indication de procéder à l'anesthésie locale par infiltration sous-cutanée est dictée par l'urgence de la situation et l'état de conscience du patient. Il est important de bien tenir le larynx afin d'éviter qu'il ne bouge lorsque l'aiguille reliée à une seringue pénètre la membrane. L'aspiration d'air confirme l'entrée dans la trachée. Il est possible, en urgence, de procéder à l'administration d'oxygène au travers de l'aiguille. On recommande cependant l'insertion d'une canule de type intraveineuse (calibre 16G au minimum). Certains manufacturiers, tel VBM™, proposent des kits (cathéter de jet-ventilation de Ravussin™) contenant le matériel requis. Notez qu'il est nécessaire de prévoir le type de montage qui sera utilisé pour administrer l'oxygène au travers de l'aiguille ou de la canule. Plusieurs complications peuvent survenir, elles sont souvent de nature traumatique et peuvent être reliées à l'insertion de l'aiguille ou au mode ventilatoire. Il faut, en effet, réaliser qu'il est difficile d'assurer une ventilation adéquate au travers d'une aiguille et que le but d'une telle manœuvre est d'assurer temporairement l'oxygénation et la survie du patient jusqu'à la mise en place d'une canule ou d'une sonde de plus grand diamètre. Il est possible d'accroître la ventilation au travers de canules de petit diamètre avec l'emploi de la jet-ventilation. Il faut alors s'assurer d'éviter le barotrauma. Ceci est crucial en présence d'une obstruction expiratoire. Certains auteurs favorisent alors l'utilisation d'un appareil comme le Enk *flow modulator*™ avec lequel il est plus facile d'éviter les surpressions en raison des orifices qu'il faut occlure pour produire l'inspiration et qui permettent ensuite l'expiration.

Minitrachéotomie

Bien qu'il ne soit généralement pas du ressort de l'anesthésiste de procéder à la trachéomie chirurgicale conventionnelle, ce dernier peut être appelé à réaliser une minitrachéotomie par dilatation à l'unité de soins intensifs ou encore pour remplacer une aiguille ou une canule de petit calibre mise en place afin de procéder à l'oxygénation urgente d'un malade. Certains fabricants proposent des kits contenant tout le matériel nécessaire à la réalisation d'une telle technique. C'est le cas du kit Mini-Trach II™ de la compagnie Portex qui permet la mise en place rapide, au travers de la membrane cricothyroïdienne, d'une canule d'un diamètre interne de 4 mm via la technique de Seldinger. C'est aussi le cas des kits Quicktrach I™ et Quicktrach II™ de VBM qui permettent l'installation de canules avec et sans ballonnet. Ce type de matériel peut s'avérer extrêmement utile. Il est cependant souhaitable que l'utilisateur en connaisse les particularités avant de l'utiliser. Notez aussi qu'une canule de 4 mm n'est pas en mesure de permettre une ventilation adéquate chez beaucoup d'adultes. L'accent doit être mis sur l'oxygénation.

Difficultés de gestion des voies aériennes

Les difficultés liées à la gestion des voies aériennes peuvent être source de mortalité et de morbidité significative [22, 23]. Ces difficultés peuvent souvent être anticipées. Dans certains cas, elles surviennent cependant de manière imprévue, après l'induction de l'anesthésie générale, au moment où l'anesthésiste réalise que la laryngoscopie directe ne lui permet pas de visualiser l'orifice glottique et de procéder à l'intubation. Dans les deux cas, l'anesthésiste doit approcher la situation de manière systématique et établir un plan d'action. Il doit aussi avoir à sa disposition le matériel nécessaire pour faire face à de telles situations, matériel avec lequel il doit être familier.

Stratégies de gestion lorsque des difficultés sont anticipées

Les paragraphes « Anticiper les difficultés lors de la laryngoscopie directe » et « Anticiper la ventilation difficile au masque facial » mentionnent l'importance de procéder à l'examen pré-opératoire des voies aériennes. Ils font aussi état des limites des différents tests ou indices visant à prévoir les difficultés susceptibles de survenir lors de la laryngoscopie directe ou de la ventilation au masque. Il est inévitable que l'interprétation des résultats de ces tests et examens soit teintée par l'expérience et l'expertise de l'anesthésiste concerné. Nous n'abordons pas ici les cas pour lesquels une anesthésie régionale, sans nécessité d'une prise en charge active des voies aériennes, peut être réalisée. Pour les cas où l'anesthésie générale est le choix retenu, l'anesthésiste soucieux d'éviter les problèmes liés à la gestion des voies aériennes divise les patients en deux catégories. Il y a d'abord ceux pour qui aucune difficulté significative n'est envisagée lors de la laryngoscopie directe. Nous ne nous y attarderons pas à ce stade-ci. Viennent ensuite ceux pour qui l'anesthésiste estime que la laryngoscopie directe risque de s'avérer difficile. Notons que c'est ici que l'expérience de l'anesthésiologiste entre en jeu, car si certains cas font l'unanimité (les tumeurs obstruant le passage vers le larynx, les anomalies sévères de la colonne cervicale, les ouvertures de bouche de moins de deux centimètres, etc.), il existe en revanche des situations moins nettes (classe III de Mallampati) qui sont perçues différemment selon les anesthésistes impliqués.

Il est possible d'approcher de manière systématique les cas où la laryngoscopie directe risque de s'avérer difficile en se posant les questions suivantes. D'abord, est-il nécessaire de procéder à l'intubation trachéale pour des motifs d'ordre chirurgical (chirurgie majeure, position du malade, etc.) ou parce que le malade présente un risque important de régurgitation digestive et d'aspiration pulmonaire ? Si la réponse à ces questions est non, il est ainsi possible de procéder selon l'algorithme suggéré à la Figure 15-27. La question suivante est alors : quelles sont les probabilités que la ventilation au masque facial ou à l'aide d'un instrument supraglottique s'avère inefficace ? De nouveau, la réponse à cette question sera influencée, non seulement par l'évaluation pré-opératoire, mais aussi par l'expérience de l'anesthésiologiste et sa connaissance des instruments supraglottiques (masques laryngés, tubes laryngés, I-Gel™, etc.). Dans l'éventualité où le recours à un appareil supraglottique ne laisse présager aucune difficulté significative,

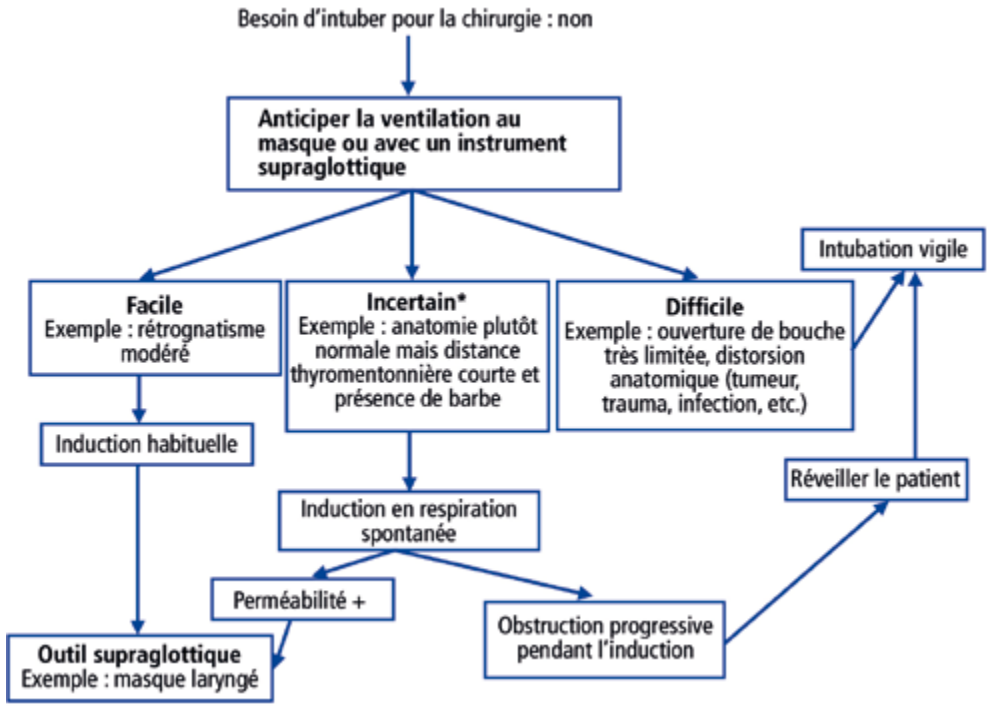


Figure 15-27 Difficultés anticipées pour la laryngoscopie directe : conduite suggérée lorsque l'intubation trachéale n'est pas requise pour des raisons chirurgicales (site chirurgical, position du patient, etc.) ou par crainte de régurgitations digestives (d'après [2]).

l'anesthésiste peut procéder à la technique anesthésique de son choix et à l'insertion d'un masque laryngé ou d'un appareil du même type. À l'inverse, si l'utilisation d'un tel instrument paraît vouée à l'échec, il est alors indiqué de procéder avec une intubation vigile (*voir* paragraphe Intubation vigile). Il est possible que l'anesthésiste identifie quelques rares malades pour lesquels il a bon espoir que la ventilation à l'aide d'un appareil supraglottique sera efficace, sans cependant en être certain. Dans de tels cas, l'anesthésiste qui maîtrise bien l'induction par inhalation avec sévoflurane et oxygène en respiration spontanée, pourra envisager d'y recourir. Si la perméabilité des voies aériennes se détériore au décours de l'induction, on cesse l'administration de sévoflurane afin de permettre le réveil du patient. On continue ensuite avec une intubation vigile. En revanche, si les voies aériennes demeurent perméables pendant l'induction, on peut procéder à l'insertion d'un appareil supraglottique (masque laryngé, I-Gel™, etc.), toujours en privilégiant le maintien de la ventilation spontanée. Il est alors possible de tester la possibilité de ventiler manuellement le patient au travers de l'outil supraglottique choisi, confirmant ainsi l'efficacité de celui-ci. Il est important de noter de nouveau que seul l'anesthésiste familier à la fois avec l'induction au masque chez l'adulte et avec le maniement des instruments supraglottiques devrait recourir à cette technique.

Pour les patients chez qui la laryngoscopie directe ne peut être envisagée avec confiance, mais chez qui l'intubation trachéale est souhaitée, la Figure 15-28 propose une stratégie faisant aussi appel à l'emploi d'outils supraglottiques, mais de manière temporaire. Notons que si le malade présente un risque de régurgitation digestive qui contre-indique la ventilation à l'aide d'appareils supraglottiques, il est conseillé de procéder d'emblée à une intubation vigile. Pour les autres, si l'utilisation d'appareils supraglottiques ne laisse présager aucune difficulté, il est possible de procéder à une induction conventionnelle, d'insérer un masque laryngé et d'utiliser une technique d'intubation autre que la laryngoscopie directe (retrait du masque et vidéolaryngoscopie, intubation au travers du masque à l'aide d'un fibroscope flexible, etc.). L'intubation vigile est privilégiée d'emblée chez les patients pour qui la ventilation supraglottique paraît vouée à l'échec. De nouveau, l'anesthésiste familier avec l'induction par inhalation de sévoflurane et oxygène en respiration spontanée peut y avoir recours si l'efficacité d'un appareil supraglottique paraît probable, sans toutefois être certaine. La présence d'une obstruction croissante lors de l'induction doit alors inciter l'anesthésiste à cesser l'administration du sévoflurane et à permettre le réveil du patient suivi d'une intubation vigile. Si la perméabilité des voies aériennes demeure satisfaisante, l'insertion temporaire d'un masque laryngé ou d'un autre appareil supraglottique permet de faire le pont vers une intubation reposant sur une technique autre que la laryngoscopie directe. L'anesthésiste peu familier avec les nuances de l'induction au masque chez l'adulte ou encore avec l'utilisation des masques laryngés ou autres appareils supraglottiques doit s'abstenir d'utiliser cette approche.

Notez que, quelle que soit l'approche utilisée pour faire face aux difficultés d'intubation, il est impératif d'éviter des tentatives répétées, en particulier par laryngoscopie directe. Le traumatisme infligé aux voies aériennes supérieures dans de telles circonstances risque de réduire l'efficacité des appareils ventilatoires supraglottiques. Il est préférable de permettre le réveil d'un malade non opéré avec un masque laryngé qui fonctionne efficacement que de s'entêter à vouloir procéder à l'intubation jusqu'à provoquer l'obstruction respiratoire complète.

La vidéolaryngoscopie (en particulier le Glidescope™) est utilisée de manière routinière par un nombre grandissant d'anesthésistes qui croient ainsi réduire le nombre de cas où la visualisation

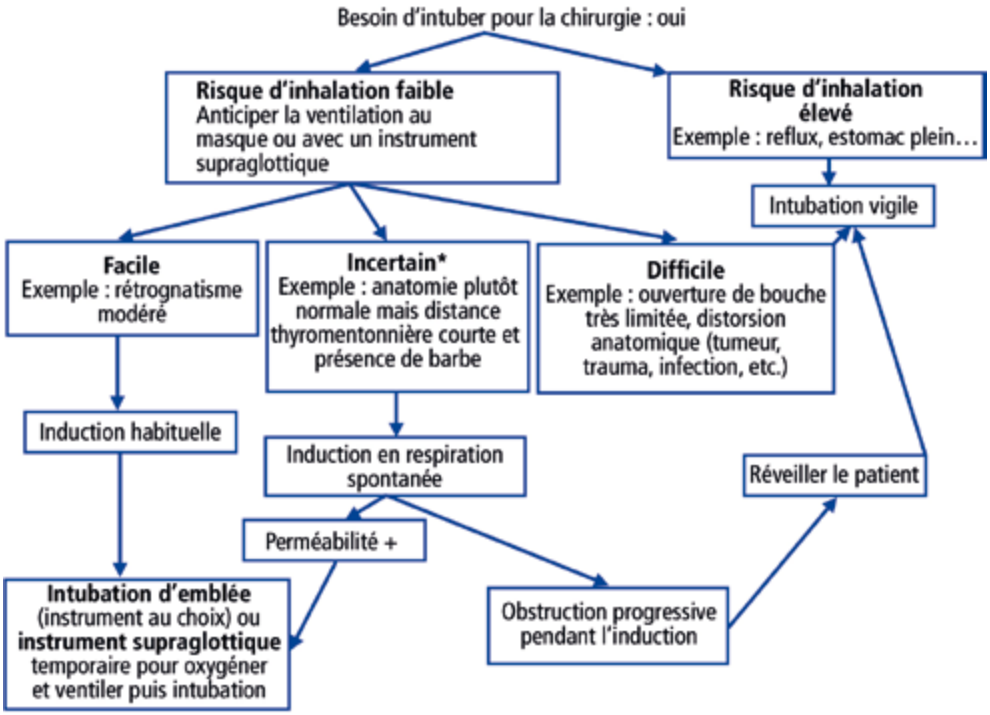


Figure 15-28 Difficultés anticipées pour la laryngoscopie directe : conduite suggérée lorsque l'intubation trachéale est préférable (d'après [2]).

des cordes vocales et l'intubation s'avèrent difficiles. Une telle conduite invite les chercheurs à mieux définir les limites de la vidéolaryngoscopie, laquelle est susceptible de modifier de manière significative le paradigme de la prise en charge des voies aériennes [24, 25].

Stratégies de gestion en cas de difficultés imprévues

Beaucoup de sociétés savantes nationales et de groupes d'experts se sont intéressés aux difficultés de gestion des voies aériennes et ont émis des directives ou recommandations plus ou moins fermes sur le sujet [26, 27]. La situation qui a suscité le plus de réflexions est sans doute celle où l'anesthésiste s'avère incapable d'effectuer l'intubation par laryngoscopie directe d'un malade anesthésié et apnéique. C'est là la situation décrite dans la partie B de l'algorithme de l'ASA publié en 2003 (Figure 15-29). On y suggère de demander de l'aide et d'envisager le réveil du malade, ou au moins de favoriser le retour de la ventilation spontanée. Il existe évidemment des cas où de telles propositions ne peuvent être envisagées de manière réaliste avant plusieurs minutes. La qualité de la ventilation au masque dicte alors l'urgence et la nature de l'intervention nécessaire. Si la ventilation au masque est adéquate, une autre technique d'intubation et/ou l'insertion d'un appareil ventilatoire supraglottique peuvent être utilisées sans précipitation. Cependant, si la ventilation au masque facial s'avère peu satisfaisante, il est suggéré de procéder rapidement à l'insertion d'un masque laryngé. En effet, il existe dans la littérature des exemples éloquents où l'utilisation d'appareils supraglottiques s'est avérée efficace dans de telles circonstances. Notons néanmoins que l'efficacité de la ventilation au masque facial peut être accrue lorsqu'elle est effectuée par deux opérateurs qui conjuguent leurs efforts, l'un tenant le masque à deux mains tout en tirant au maximum la mandibule vers le haut, et l'autre comprimant le ballon. Évidemment, si elle peut être identifiée, la cause des difficultés d'intubation ou de ventilation permet d'orienter la conduite subséquente. Par exemple, si une telle situation est attribuable à l'hyperplasie linguale folliculaire, la littérature suggère que l'utilisation d'un masque laryngé de type Fastrach™ ou CTrach™, ou encore d'un tube laryngé, peut permettre la ventilation, et ce, même si l'intubation au travers de ces instruments s'avère ensuite difficile, voire impossible. Dans l'éventualité où la ventilation au masque ou la ventilation à l'aide d'autres instruments supraglottiques est impossible, il faut rapidement envisager une approche invasive faisant appel à la cricothyrotomie et à la ventilation transtrachéale ou à la réalisation d'une effraction chirurgicale. La technique et le matériel nécessaire dans de telles circonstances sont décrits aux paragraphes « Cricothyrotomie à l'aiguille et ventilation transtrachéale » et « Minitrachéotomie ». Évidemment, appeler à l'aide et permettre, si possible, le retour de la ventilation spontanée et le réveil du patient demeurent des options valides.

Pour pouvoir agir efficacement en cas de difficultés imprévues dans la gestion des voies aériennes, le matériel nécessaire doit être rapidement disponible. Là encore, des groupes d'experts ont tenté de déterminer les instruments devant faire partie d'un kit destiné à affronter ces situations [29, 30]. Évidemment, le matériel apte à optimiser la laryngoscopie directe et la ventilation au masque (différentes lames, plusieurs tailles de sondes, canules oro- et nasopharyngées, stylet, bougie d'Eschmann, etc.) doit être rapidement disponible. Il en est de même des masques laryngés (régulier ou Fastrach™) et/ou d'autres instruments de ventilation supraglottiques avec lesquels les anesthésistes sont familiers. Le matériel nécessaire à la cricothyrotomie et à la ventilation transtrachéale devrait aussi être à portée de main. La rapidité avec laquelle

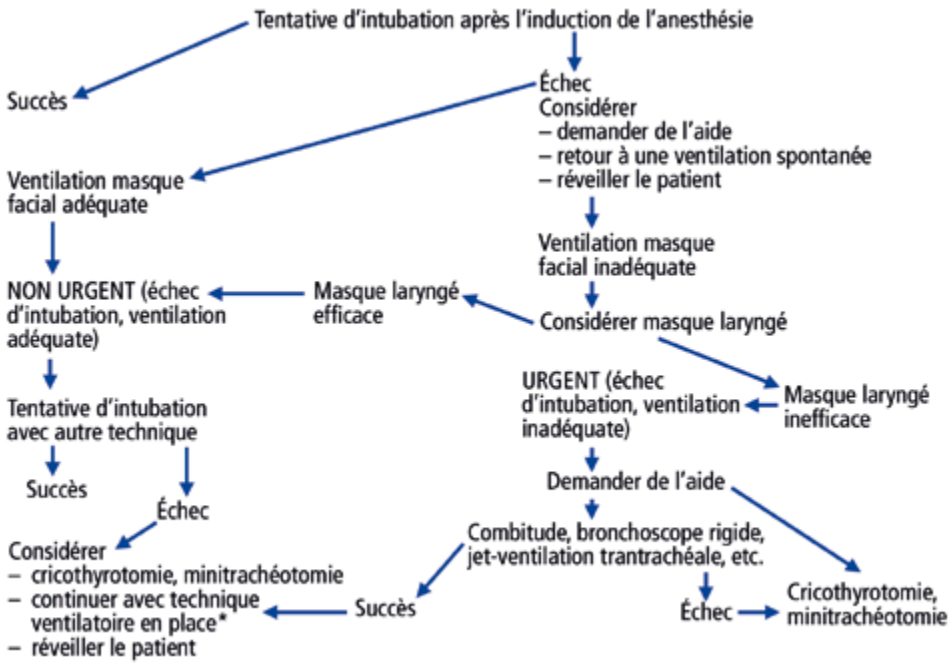


Figure 15-29 Traduction et adaptation de l'algorithme de l'ASA pour les cas où des difficultés d'intubation imprévues surviennent (*ne s'applique généralement qu'aux techniques de ventilation utilisant les outils supraglottiques) (d'après [28]).

les autres instruments destinés à la gestion des voies aériennes peuvent être disponibles (fibroscope, stylet lumineux, etc.) est souvent dictée par des considérations propres à chaque milieu. Plusieurs anesthésistes insistent maintenant pour avoir un accès quasi immédiat à un appareil de vidéolaryngoscopie. Il en est de même des cathéters de type « échangeur de sondes » qui peuvent parfois être insérés plus facilement qu'une sonde d'intubation dans les voies aériennes (Figure 15-30). Un tel cathéter peut servir de guide à l'insertion de la sonde ou encore de conduit afin d'oxygéner le patient. En effet, ces cathéters peuvent être branchés au circuit d'anesthésie.

Il est recommandé d'informer le patient des difficultés d'intubation rencontrées et de consigner la description de celles-ci au dossier médical. L'anesthésiste qui sera responsable d'une anesthésie subséquente pourra ainsi établir une stratégie adaptée.

Intubation vigile

Chez les patients pour qui l'anesthésiste appréhende des difficultés importantes d'intubation et de ventilation, il est souvent préférable de procéder à l'intubation vigile. Même si cette technique est souvent réalisée à l'aide d'un fibroscope flexible, plusieurs autres instruments peuvent être utilisés selon les raisons qui motivent la décision d'intuber le malade éveillé. Quel que soit le choix de l'instrument, le succès de l'intubation vigile repose en grande partie sur l'efficacité de la technique employée pour procéder à l'anesthésie topique ou régionale des voies aériennes, ainsi que sur l'emploi judicieux de médicaments sédatifs [31]. Lorsque le fibroscope flexible est utilisé, il est aussi important de réduire au minimum les sécrétions par l'emploi d'un antisialagogue (glycopyrrolate 0,2-0,4 mg). L'administration d'un antisialagogue est recommandée quel que soit l'outil utilisé puisque l'assèchement

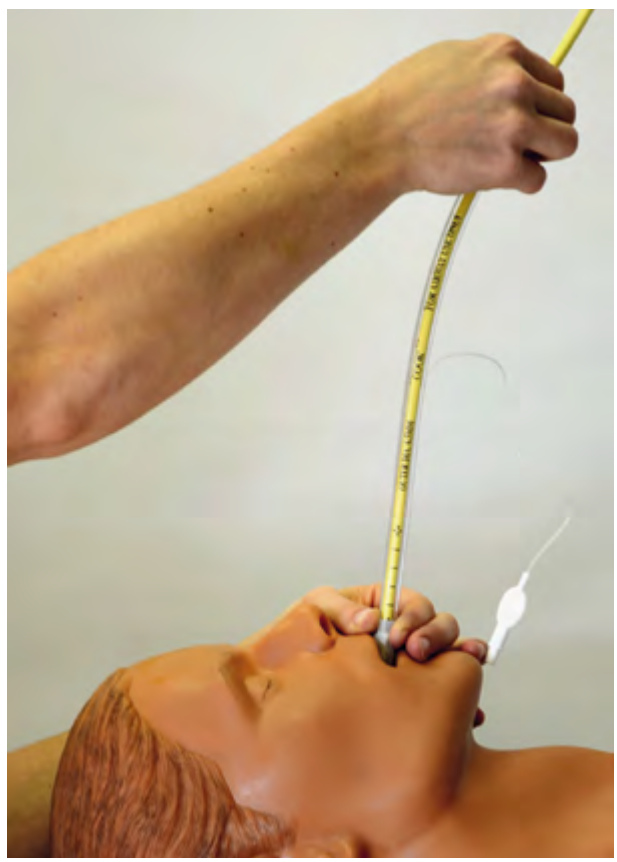


Figure 15-30 Cathéter de la société Cook conçu pour servir de guide lors du changement de sondes trachéales. Il peut être branché au circuit d'anesthésie pour oxygéner le patient dans les situations urgentes. On voit ici le cathéter qui sert de guide pour l'insertion d'une sonde.

muqueux favorise ensuite l'efficacité de l'application d'anesthésique local. L'emploi de vasoconstricteurs (oxymétozaline 0,05 %) est aussi nécessaire si la voie nasotrachéale est envisagée.

De manière pragmatique, on retient qu'il existe trois territoires qu'il faut anesthésier pour procéder à l'intubation vigile. Ces trois territoires, soit les fosses nasales, l'oropharynx et le larynx, sont innervés en grandes parties ou en totalité par des branches émanant des nerfs trijumeau (nez), glossopharyngien (oropharynx) et vague (larynx). Parmi les anesthésiques locaux qui peuvent être employés, la cocaïne a l'avantage de posséder des propriétés vasoconstrictrices. Plusieurs optent cependant pour la lidocaïne puisque celle-ci peut être administrée à doses élevées allant de 300 mg (par administration topique) jusqu'à 500 mg (lorsqu'elle est utilisée aussi pour procéder à des blocs nerveux spécifiques). L'anesthésie peut être réalisée par l'administration d'anesthésique en vaporisateur, par le gargarisme ou par la nébulisation de 4 mL de lidocaïne 4 %. La technique est facilitée si on bloque plus spécifiquement les nerfs des régions intéressées. Les branches des nerfs ethmoïdaux et trijumeaux innervant les fosses nasales peuvent être anesthésiées par l'introduction de cotons-tiges imbibés de lidocaïne dans la région postérieure et supérieure des fosses nasales. Les cotons-tiges sont insérés lentement et laissés en place plusieurs minutes (Figure 15-31). Si l'anesthésie topique de l'oropharynx ne réduit pas suffisamment le réflexe nauséeux, il est possible de bloquer les nerfs glossopharyngiens en appliquant des cotons-tiges imbibés d'anesthésique local sur la région caudale des piliers amygdaliens postérieurs. Le nerf glossopharyngien est situé juste sous la muqueuse à cet endroit. Les cotons-tiges sont placés alors que le malade a la bouche ouverte et que la langue, préalablement anesthésiée par l'application de lidocaïne, est tirée ou repoussée afin de permettre l'accès aux loges amygdaliennes (Figure 15-32). Le patient ferme alors la bouche sur les cotons-tiges afin de les maintenir en place pendant plusieurs minutes. La région glottique supérieure peut être anesthésiée par le bloc des nerfs laryngés supérieurs. Pour cette technique, le larynx est poussé du côté à bloquer et l'aiguille de calibre 25G est enfoncée directement afin de prendre contact avec la grande corne de l'os hyoïde. On « marche » alors vers le bas, en direction du cartilage thyroïde, jusqu'au moment où la pointe de l'aiguille perd le contact avec l'os hyoïde et rejoint ainsi la membrane thyrohyoïdienne, là où le nerf la traverse (Figure 15-33). L'aiguille est ainsi avancée de 2 ou 3 mm et on procède à l'injection de 2 à 3 mL de solution anesthésique après un test d'aspiration négatif. Une injection transtrachéale (3 à 5 mL de solution anesthésique), effectuée à travers la membrane cricothyroïdienne, assure l'anesthésie du larynx inférieur et de la trachée. Certains anesthésistes omettent l'anesthésie laryngée préalable, préférant y substituer l'administration d'anesthésique local, via le fibroscope, lorsque les cordes vocales sont en vue. L'insertion d'un cathéter épidural dans le conduit du fibroscope permet l'injection à distance de la lentille, évitant ainsi d'embrouiller l'image lorsque la solution anesthésique est administrée. Cette technique peut être utile chez les patients qui présentent un risque accru d'aspiration bronchique et chez qui l'anesthésie trachéale prolongée, précédant l'intubation, paraît peu souhaitable.

Plusieurs médicaments à visée sédative peuvent être employés afin de faciliter l'intubation vigile. Les médicaments qui sont actuellement les plus recommandés sont le rémifentanil et la dexmédétomidine [32, 33]. Le premier procure à la fois sédation et analgésie. Il doit cependant être titré de manière prudente en raison du potentiel de dépression, voire d'arrêt respiratoire. Des doses allant de 0,2 à 0,5 µg/kg/min sont préconisées, mais celles-ci peuvent varier de manière significative. Quant à la dexmédétomidine, une infusion de 0,4 à 0,7 µg/kg/h est suggérée. Elle peut être précédée d'un bolus de 1,0 µg/kg administré sur une période de 10 minutes. Les effets respiratoires de la dexmédétomidine sont minimes. Il est cependant souvent nécessaire d'y ajouter le midazolam afin d'assurer le confort du patient.



Figure 15-31 L'insertion progressive de cotons-tiges imbibés de lidocaïne 4 % jusque dans la région postérieure des fosses nasales permet d'obtenir une anesthésie adéquate de celles-ci. Il est préférable de les laisser en place pendant quelques minutes.

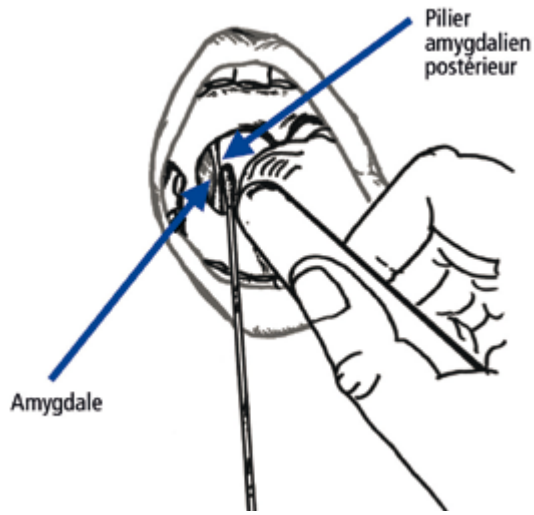


Figure 15-32 Le contact entre les cotons-tiges imbibés de lidocaïne 4 % et la région caudale des piliers amygdaliens postérieurs permet d'obtenir une anesthésie de l'oropharynx et une réduction importante du réflexe nauséeux. Les cotons-tiges peuvent être maintenus en place quelques minutes en demandant au malade de fermer la bouche afin qu'ils ne bougent pas.

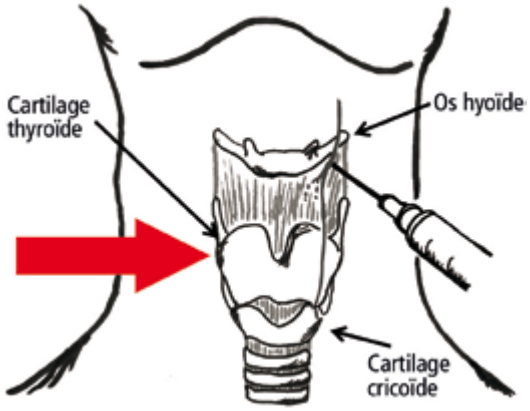


Figure 15-33 Bloc du nerf laryngé supérieur : on déplace le larynx vers le côté du bloc (flèche rouge). Au moment où l'aiguille quitte le rebord inférieur de la grande corne de l'os hyoïde, elle est enfoncée de 2 à 3 mm, pénétrant ainsi la membrane hyothyroïdienne à proximité du nerf. Après un test d'aspiration négatif, 2 à 3 mL de solution anesthésique sont injectés.

Retrait de la sonde d'intubation ou de l'instrument ventilatoire supraglottique

On observe parfois une obstruction significative des voies aériennes supérieures au moment du réveil de l'anesthésie et du retrait de la sonde trachéale ou du masque laryngé. L'obstruction est généralement de courte durée, le laryngospasme en étant souvent la cause. Des dysfonctions transitoires du mouvement des cordes vocales sont aussi rapportées. L'administration d'oxygène, avec masque et ballon au besoin, est généralement suffisante pour régler ces situations. De rares cas nécessitent cependant une prise en charge plus agressive allant même jusqu'à la réintubation. Notez que les cas d'obstruction des voies respiratoires au réveil sont souvent associés au retrait trop précoce de la sonde ou de l'instrument supraglottique. On retrouve néanmoins dans la littérature plusieurs cas d'œdème pulmonaire précédant le retrait du masque laryngé. Ces épisodes surviennent lorsque les efforts respiratoires du patient émergeant de l'anesthésie se butent à l'obstruction des voies aériennes supérieures, engendrant ainsi une pression négative. L'obstruction peut être causée par un laryngospasme, un déplacement du masque ou l'occlusion de son conduit ventilatoire. L'œdème peut ainsi apparaître chez de jeunes patients, aptes à générer les pressions requises. De manière générale, il est conseillé de procéder au retrait du masque laryngé ou de la sonde trachéale au moment où le malade présente des signes d'éveil suffisants.

Même si l'incidence de complications graves reliées à la gestion des voies aériennes par les anesthésistes demeure rare, une étude récente menée au Royaume-Uni suggère que près de 30 % des problèmes sérieux surviennent à la fin de l'anesthésie ou dans la période postopératoire rapprochée [34]. Dans une étude parue en 2003, Lee et al. ont répertorié 191 cas de réintubations à la suite de 107 317 chirurgies réalisées sous anesthésie générale pendant une période de cinq ans [35]. Les auteurs ont constaté que la majorité de ces réintubations (58 %) étaient motivées par des problèmes d'ordre respiratoire. Parmi ceux-ci, 19 % étaient attribuables soit au laryngospasme, au bronchospasme ou à une combinaison des deux. La curarisation résiduelle et l'administration excessive d'opiacées n'étaient respectivement mises en cause que dans 6 % et 5 % de l'ensemble des cas de réintubations.

Il existe quelques recommandations afin d'affronter les difficultés anticipées lors du retrait de la sonde trachéale. Parmi les situations les plus préoccupantes, mentionnons les cas où une éventuelle réintubation risque de s'avérer difficile. C'est le cas, notamment, des chirurgies maxillofaciales à la suite desquelles l'œdème ou certaines manœuvres chirurgicales (fixation intermaxillaire) risquent d'interférer avec la réinsertion d'une sonde trachéale si celle-ci s'avère nécessaire. Un cathéter de type « échangeur de sondes » peut alors être inséré dans la sonde avant le retrait de celle-ci et ainsi servir de guide lors d'une éventuelle réintubation [36] (*voir* Figure 15-30). Même s'ils en offrent la possibilité, l'administration routinière d'oxygène en continu via de tels cathéters n'est pas conseillée lorsqu'ils sont en place dans la trachée. En effet, cette pratique a été associée à des complications graves de type barotrauma. Ceci est particulièrement préoccupant lorsqu'une obstruction partielle ou totale des voies respiratoires entrave l'expiration. Le « test de fuite » consiste à vérifier s'il est possible au malade de respirer après avoir dégonflé le ballonnet de la sonde trachéale et avoir occlus cette dernière. Cette manœuvre vise à détecter les patients chez qui le retrait de la sonde trachéale est susceptible de provoquer une obstruction significative des voies aériennes. La valeur prédictive du test demeure cependant incertaine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abernathy JH, 3rd, Reeves ST. Airway catastrophes. Curr Opin Anaesthesiol. 2010;23:41-6.
2. American society of anesthesiologists task force on management of the difficult A. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American society of anesthesiologists task force on management of the difficult airway. Anesthesiology. 2003;98:1269-77.
3. Arne J, Descoins P, Fusciardi J, et al. Preoperative assessment for difficult intubation in general and ENT surgery: predictive value of a clinical multivariate risk index. Br J Anaesth. 1998;80:140-6.
4. Baker PA, Flanagan BT, Greenland KB, et al. Equipment to manage a difficult airway during anaesthesia. Anaesth Intensive Care. 2011;39:16-34.
5. Bourgain JL, Chollet M, Fischler M, Gueret G, Mayne A, membres du conseil du club en anesthesie en ORL. Guide for the use of jet-ventilation during ENT and oral surgery. Ann Fr Anesth Réanim. 2010;29:720-7.
6. Brain AI. The laryngeal mask--a new concept in airway management. Br J Anaesth. 1983;55:801-5.
7. Braz LG, Braz DG, Cruz DS, Fernandes LA, Modolo NS, Braz JR. Mortality in anesthesia: a systematic review. Sao Paulo: Clinics 2009;64:999-1006.
8. Cattano D, Melnikov V, Khalil Y, Sridhar S, Hagberg CA. An evaluation of the rapid airway management positioner in obese patients undergoing gastric bypass or laparoscopic gastric banding surgery. Obes Surg. 2010;20:1436-41.
9. Combes X, Pean D, Lenfant F, Francon D, Marciniak B, Legras A. Difficult airway-management devices. Establishment and maintenance: question 4. Société française d'anesthésie et de réanimation. Ann Fr Anesth Réanim. 2008;27:33-40.

10. Cook TM, Woodall N, Harper J, Benger J, on behalf of the fourth national audit P. Major complications of airway management in the UK: results of the fourth national audit project of the Royal college of anaesthetists and the difficult airway society. Part 2: intensive care and emergency departments. Br J Anaesth. 2011.
11. Cormack RS, Lehane J. Difficult tracheal intubation in obstetrics. Anaesthesia. 1984;39:1105-11.
12. Crosby E, Lane A. Innovations in anesthesia education: the development and implementation of a resident rotation for advanced airway management. Can J Anaesth. 2009;56:939-59.
13. Dhara SS. Retrograde tracheal intubation. Anaesthesia. 2009;64:1094-104.
14. Drolet P. Management of the anticipated difficult airway-a systematic approach: continuing Professional Development. Can J Anaesth. 2009;56:683-701.
15. Dupanovic M, Fox H, Kovac A. Management of the airway in multitrauma. Curr Opin Anaesthesiol. 2010;23:276-82.
16. Eberhart LH, Arndt C, Cierpka T, Schwanekamp J, Wulf H, Putzke C. The reliability and validity of the upper lip bite test compared with the Mallampati classification to predict difficult laryngoscopy: an external prospective evaluation. Anesth Analg. 2005;101:284-9.
17. El-Ganzouri AR, McCarthy RJ, Tuman KJ, Tanck EN, Ivankovich AD. Preoperative airway assessment: predictive value of a multivariate risk index. Anesth Analg 1996;82:1197-204.
18. El-Orbany M, Connolly LA. Rapid sequence induction and intubation: current controversy. Anesth Analg. 2010;110:1318-25.
19. Frova G, Sorbello M. Algorithms for difficult airway management: a review. Minerva Anestesiol. 2009;75:201-9.
20. Gerstein NS, Braude DA, Hung O, Sanders JC, Murphy MF. The fastrach intubating laryngeal mask airway: an overview and update. Can J Anaesth. 2010;57:588-601.
21. Goldszmidt E. Principles and practices of obstetric airway management. Anesthesiol Clin. 2008;26:109-25, vii.
22. Henderson JJ. The use of paraglossal straight blade laryngoscopy in difficult tracheal intubation. Anaesthesia. 1997;52:552-60.
23. Huh J, Shin HY, Kim SH, Yoon TK, Kim DK. Diagnostic predictor of difficult laryngoscopy: the hyomental distance ratio. Anesth Analg. 2009;108:544-8.
24. Jensen AG, Callesen T, Hagemo JS, et al. Scandinavian clinical practice guidelines on general anaesthesia for emergency situations. Acta Anaesthesiol Scand. 2010;54:922-50.
25. Khan ZH, Kashfi A, Ebrahimkhani E. A comparison of the upper lip bite test (a simple new technique) with modified Mallampati classification in predicting difficulty in endotracheal intubation: a prospective blinded study. Anesth Analg. 2003;96:595-9, table of contents.
26. Kheterpal S, Han R, Tremper KK, et al. Incidence and predictors of difficult and impossible mask ventilation. Anesthesiology. 2006;105:885-91.
27. Kheterpal S, Martin L, Shanks AM, Tremper KK. Prediction and outcomes of impossible mask ventilation: a review of 50,000 anesthetics. Anesthesiology. 2009;110:891-7.
28. Krobbuaban B, Diregpoke S, Kumkeaw S, Tanomsat M. The predictive value of the height ratio and thyromental distance: four predictive tests for difficult laryngoscopy. Anesth Analg. 2005;101:1542-5.
29. Langeron O, Masso E, Huraux C, et al. Prediction of difficult mask ventilation. Anesthesiology. 2000;92:1229-36.
30. Lavery GG, McCloskey BV. The difficult airway in adult critical care. Crit Care Med. 2008;36:2163-73.
31. Lee PJ, MacLennan A, Naughton NN, O'Reilly M. An analysis of reintubations from a quality assurance database of 152,000 cases. J Clin Anesth 2003;15:575-81.
32. Lundstrom LH, Moller AM, Rosenstock C, Astrup G, Wetterslev J. High body mass index is a weak predictor for difficult and failed tracheal intubation: a cohort study of 91,332 consecutive patients scheduled for direct laryngoscopy registered in the Danish anesthesia database. Anesthesiology. 2009;110:266-74.
33. Mihai R, Blair E, Kay H, Cook TM. A quantitative review and meta-analysis of performance of non-standard laryngoscopes and rigid fibreoptic intubation aids. Anaesthesia. 2008;63:745-60.
34. Naguib M, Scamman FL, O'Sullivan C, et al. Predictive performance of three multivariate difficult tracheal intubation models: a double-blind, case-controlled study. Anesth Analg. 2006;102:818-24.
35. O'Sullivan E, Laffey J, Pandit JJ. A rude awakening after our fourth 'NAP': lessons for airway management. Anaesthesia. 2011;66:331-4.
36. Ovassapian A, Glassenberg R, Randel GI, Klock A, Mesnick PS, Klafta JM. The unexpected difficult airway and lingual tonsil hyperplasia: a case series and a review of the literature. Anesthesiology. 2002;97:124-32.
37. Pott LM, Murray WB. Review of video laryngoscopy and rigid fiberoptic laryngoscopy. Curr Opin Anaesthesiol. 2008;21:750-8.
38. Rosenblatt W, Ianus AI, Sukhupragarn W, Fickenscher A, Sasaki C. Preoperative endoscopic airway examination (PEAE) provides superior airway information and may reduce the use of unnecessary awake intubation. Anesth Analg. 2011;112:602-7.
39. Samsoon GL, Young JR. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. Anaesthesia. 1987;42:487-90.
40. Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Sakamoto A. Predicting difficult intubation in apparently normal patients: a meta-analysis of bedside screening test performance. Anesthesiology. 2005;103:429-37.
41. Simmons ST, Schleich AR. Airway regional anesthesia for awake fiberoptic intubation. Reg Anesth Pain Med. 2002;27:180-92.
42. Sztark F, Francon D, Combes X, Herve Y, Marciniak B, Cros AM. Which anaesthesia techniques for difficult intubation? Particular situations: question 3. Société française d'anesthésie et de réanimation. Ann Fr Anesth Réanim. 2008;27:26-32.
43. Takenaka I, Iwagaki T, Aoyama K, Ishimura H, Kadoya T. Preoperative evaluation of extension capacity of the occipitoatlantoaxial complex in patients with rheumatoid arthritis: comparison between the Bellhouse test and a new method, hyomental distance ratio. Anesthesiology. 2006;104:680-5.
44. Tanoubi I, Drolet P, Donati F. Optimizing preoxygenation in adults. Can J Anaesth. 2009;56:449-66.
45. Tse JC, Rimm EB, Hussain A. Predicting difficult endotracheal intubation in surgical patients scheduled for general anesthesia: a prospective blind study. Anesth Analg. 1995;81:254-8.
46. Vennila R, Hall A, Ali M, Bhuiyan N, Pirotta D, Raw DA. Remifentanil as single agent to facilitate awake fibreoptic intubation in the absence of premedication*. Anaesthesia. 2011;66:368-72.
47. Wilson ME, Spiegelhalter D, Robertson JA, Lesser P. Predicting difficult intubation. Br J Anaesth. 1988;61:211-6.
48. Yildiz TS, Solak M, Toker K. The incidence and risk factors of difficult mask ventilation. J Anesth. 2005;19:7-11.
49. Yu SH, Beirne OR. Laryngeal mask airways have a lower risk of airway complications compared with endotracheal intubation: a systematic review. J Oral Maxillofac Surg. 2010;68:2359-76.

RÉPERCUSSIONS DES POSTURES EN ANESTHÉSIE

16

Jesus DIAZ, Serge MOLLIEX,
Laurent MATTATIA et Jacques RIPART

La position opératoire est un compromis entre les impératifs de l'abord chirurgical et la tolérance physique du patient. Cette tolérance est rendue maximale par l'anesthésie générale, alors qu'elle est limitée à la zone anesthésiée/analgésiée sous anesthésie locorégionale. Les complications liées aux installations des patients sur la table opératoire peuvent avoir des conséquences fonctionnelles mais également vitales. Malgré une connaissance de ces complications relativement ancienne, et un effort de formation plus récent, leur fréquence reste détectable, représentant 2 à 6 % des déclarations des médecins [17]. L'origine de ces complications est multifactorielle. Elles résultent quasiment toutes de la conjugaison des effets de la pesanteur, du maintien prolongé de la posture (rendu possible par l'anesthésie, sans le « signal d'alarme » que représente la douleur), d'effets indirects de l'anesthésie (hypotension artérielle par exemple) et d'une susceptibilité individuelle, difficile à identifier : ces complications peuvent paraître imprévisibles, pouvant survenir lors d'une installation qui ne poserait pas de problème chez un autre patient. Une installation imparfaite et un défaut de surveillance sont parfois mis en cause, mais leur causalité est rarement confirmée avec certitude. Une connaissance des mécanismes physiopathologiques de ces complications est indispensable afin d'appliquer des mesures préventives efficaces.

Répercussions respiratoires

Physiopathologie : principes généraux

La position du patient modifie les volumes pulmonaires, la distribution intrapulmonaire des gaz inspirés et le débit sanguin pulmonaire [1]. La gravité joue un rôle essentiel dans les variations positionnelles de la ventilation par les modifications hémodynamiques et respiratoires qu'elle induit. Les agents anesthésiques ont un effet restrictif sur les volumes pulmonaires avec diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). Cette diminution de la CRF peut être expliquée par l'induction de l'anesthésie et la constitution d'atélectasies précoces qui prédominent dans les zones pulmonaires déclives [2]. Le risque respiratoire postural est multifactoriel. Le rôle direct de la posture est démontré dans les mécanismes de l'hypoxémie peropératoire. Cependant, ces mécanismes font appel à des modifications hémodynamiques générales, pulmonaires et respiratoires propres qu'il est impossible de dissocier pour expliquer l'apparition d'une hypoxémie peropératoire.

Impact des différentes positions

En décubitus dorsal, la baisse de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) est d'environ 1 litre par rapport à la position debout. La position de lithotomie et les positions déclives aggravent cette baisse de la CRF, tout comme la pré-oxygénation (atélectasies de résorption) (Figures 16-1 et 16-2).

Les positions proclives et assises sont plus favorables à la mécanique respiratoire, permettant une meilleure cinétique diaphragmatique et une meilleure ventilation des bases. En position assise, les volumes pulmonaires (capacité vitale et CRF) sont significativement plus élevés par rapport au décubitus dorsal chez le sujet sain anesthésié (Figure 16-3).

En décubitus latéral, la CRF augmente au poumon supérieur et diminue au poumon inférieur, sans retentissement clinique majeur chez le sujet sain (Figure 16-4). En revanche, de véritables atélectasies hypoxémiantes du poumon déclive ont été décrites, en décubitus latéral, chez des patients ayants des troubles ventilatoires pré-opératoires.

Les effets du décubitus ventral sur la CRF et la compliance pulmonaire sont variables selon les études, en fonction des méthodes de mesure et des enregistrements des paramètres. Il apparaît cependant que le décubitus ventral n'aggrave pas systématiquement la fonction respiratoire, par rapport au décubitus dorsal, et pourrait même l'améliorer. L'importance de l'installation est capitale et les appuis doivent être placés correctement afin d'éviter la compression abdominale sur la table opératoire et permettre l'ampliation thoracique maximale (Figure 16-5). La position genupectorale s'accompagne d'un retentissement respiratoire nul, par rapport au décubitus ventral, notamment chez le sujet obèse.

Enfin, toute modification posturale, même limitée à la tête, impose une auscultation systématique et une analyse du capnogramme à la recherche d'une intubation sélective ou d'une extubation. L'extrémité de la sonde d'intubation peut être mobilisée notamment lors des mouvements d'extension et flexion de la tête provoquant respectivement une extubation ou une intubation sélective.

Prévention des complications

La prévention des complications respiratoires repose principalement sur une détection pré-opératoire des sujets à risque, afin de détecter précocement une mauvaise tolérance respiratoire peropératoire. Les complications positionnelles respiratoires sont directement dues à l'anesthésie générale et à la posture choisie, nécessaires

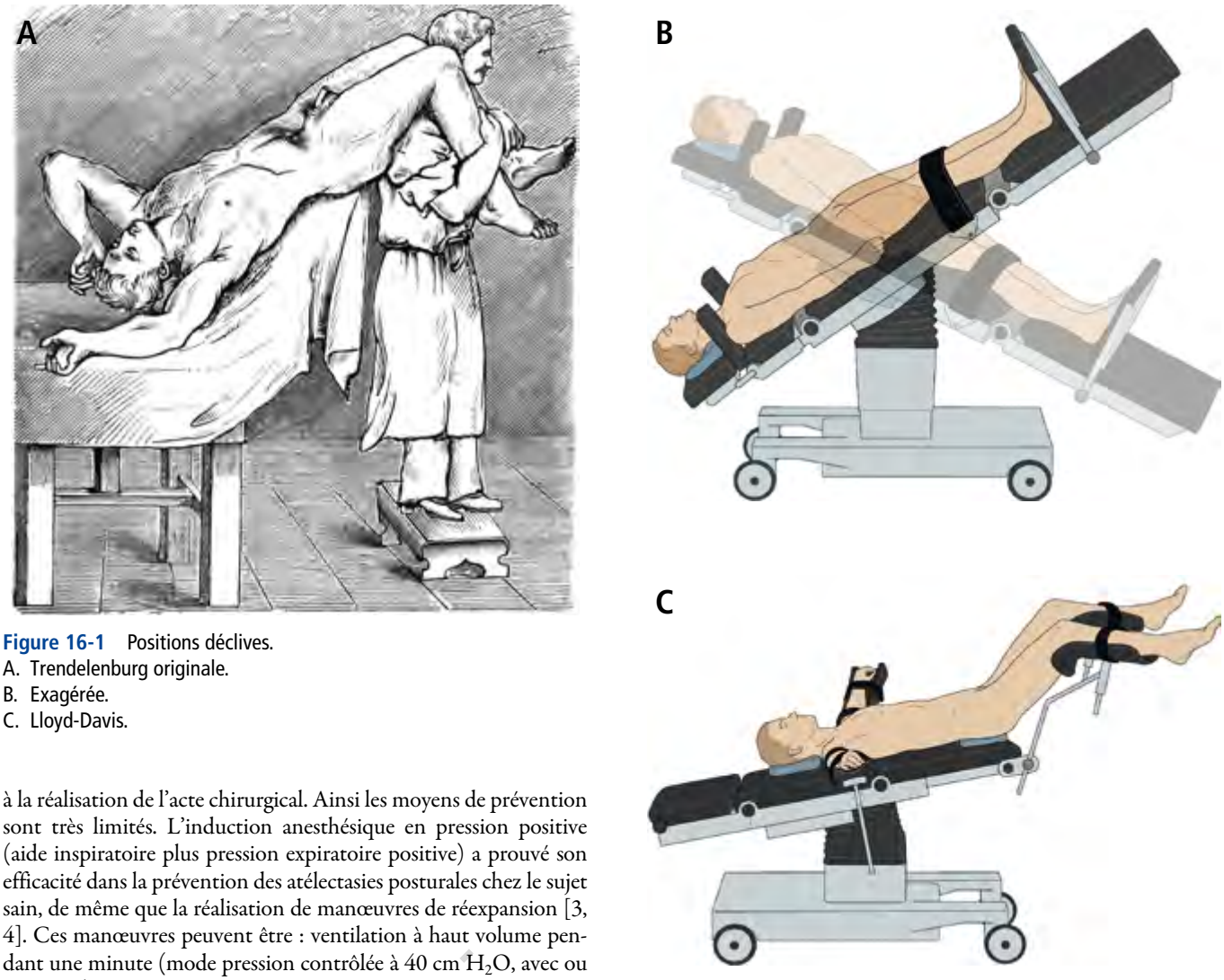


Figure 16-1 Positions déclives.
A. Trendelenburg originale.
B. Exagérée.
C. Lloyd-Davis.

à la réalisation de l'acte chirurgical. Ainsi les moyens de prévention sont très limités. L'induction anesthésique en pression positive (aide inspiratoire plus pression expiratoire positive) a prouvé son efficacité dans la prévention des atélectasies posturales chez le sujet sain, de même que la réalisation de manœuvres de réexpansion [3, 4]. Ces manœuvres peuvent être : ventilation à haut volume pendant une minute (mode pression contrôlée à 40 cm H_2O, avec ou sans PEP) ou application d'une pression positive continue à 40 cm H_2O pendant une minute, plus reproductibles qu'une hyperventilation manuelle. Le maintien d'une FiO_2 inférieure à 1 concourt également à limiter l'apparition d'atélectasies de résorption quelque soit la position [5]. Chez le patient obèse, l'induction anesthésique en proclive de 30 ° a prouvé son efficacité dans la limitation des hypoxémies liées à des atélectasies [6]. Chez l'obèse, il est également recommandé de réaliser la pré-oxygénation en mode aide inspiratoire plus pression expiratoire positive [7] et de ventiler avec une pression expiratoire positive avant l'intubation pour limiter la formation d'atélectasies de résorption lors de l'induction. Enfin en peropératoire quand c'est possible, il est bénéfique de ventiler en aide inspiratoire plutôt qu'en pression contrôlée [8].

Répercussions hémodynamiques

Physiopathologie : principes généraux

Les complications hémodynamiques liées au positionnement du patient sont dues aux variations plus ou moins brutales de la répartition de la masse sanguine sous l'effet de la pesanteur. Le facteur essentiel intervenant dans les modifications hémodynamiques posturales est la pression hydrostatique. La pression hydrostatique est comparable en tous points de la circulation chez le sujet en décubitus dorsal mais elle varie d'environ 2 mmHg tous les 2,5 cm en orthostatisme.

Chez le patient éveillé, l'adaptation aux effets de la pesanteur met en jeu deux compartiments circulatoires sanguins. Le système artériel est un système à haute pression, faible compliance et capacitance limitée. Il est doté d'une importante réactivité, liée à l'activité du système neurovégétatif et donc relativement résistant aux variations posturales. Le système veineux est un système à basse pression et haute capacitance. Il renferme 75 % de la masse sanguine. Il est très sensible aux variations posturales. Le passage en station debout entraîne une augmentation de 400 à 800 mL du volume de sang contenu dans les membres inférieurs chez un sujet éveillé dont le baroréflexe n'est pas altéré par l'anesthésie. Enfin, l'augmentation de pression hydrostatique dans le système capillaire du fait d'une posture exagérée (par exemple tête en position de Trendelenburg), peut entraîner une extravasation sanguine responsable d'œdèmes, qui provoque une augmentation de la pression interstitielle. L'adaptation physiologique aux variations de position permet de maintenir la pression de perfusion et fait appel à des mécanismes réflexes et humoraux (baroréflexe principalement).

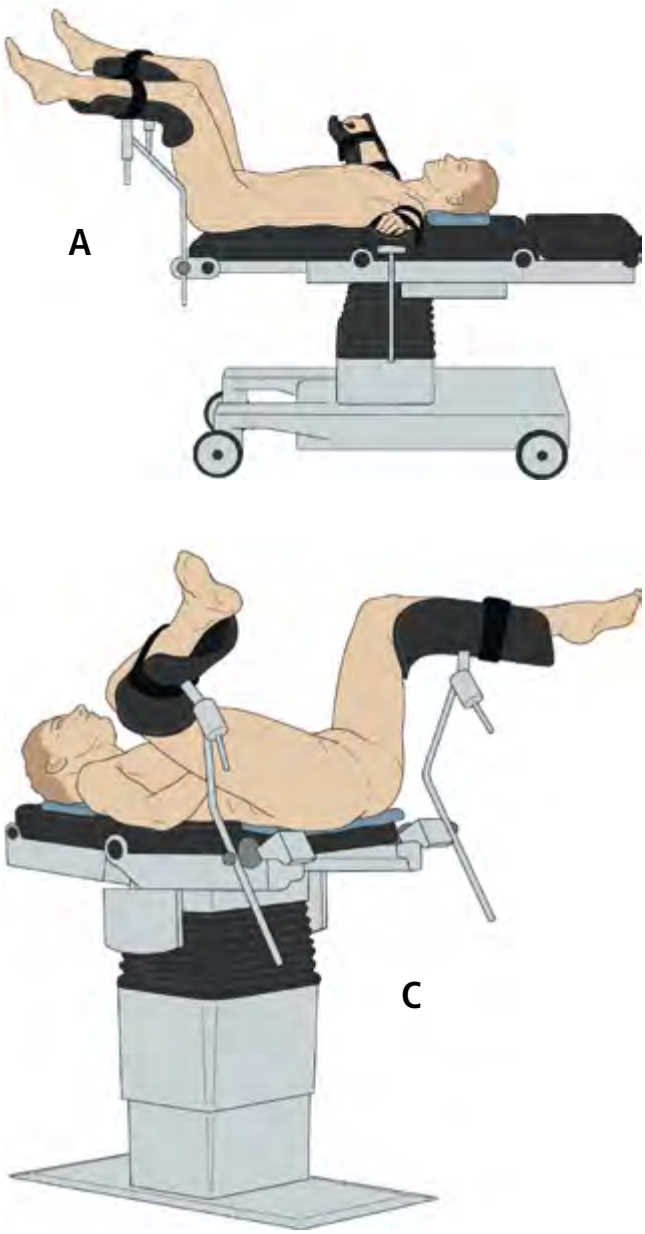


Figure 16-2 Positions de lithotomie ou position gynécologique.
A. Classique (noter le positionnement spontané de la main en pronation, avec un risque de compression ulnaire).
B. Avec étriers (noter le risque de compression du nerf fibulaire au col de la fibula, d'où sa faible utilisation en France. Noter le positionnement spontané de la main en pronation, avec un risque de compression ulnaire).
C. Lithothomie exagérée (noter l'hyperflexion de hanches, les compression des mollets, et le risque de compression des creux poplités).

L'anesthésie générale altère cette capacité de l'organisme à s'adapter aux changements de positions. La plupart des agents anesthésiques ont des effets inotrope négatif, vasodilatateurs et antagoniste du système sympathique. La ventilation mécanique associée majore le retentissement hémodynamique des agents anesthésiques par inversion du régime de pression intrathoracique.

Impact des différentes positions

En décubitus dorsal, la stabilité hémodynamique est rarement compromise du seul fait de la posture. La pression hydrostatique s'exerçant sur les axes vasculaires est approximativement la même aux différents points de l'organisme. En chirurgie digestive, l'utilisation d'un billot peut entraîner un étirement de la veine cave inférieure gênant le retour veineux et une chute importante du débit cardiaque. La dextrorotation de l'utérus gravide lors du positionnement en décubitus dorsal strict peut également entraîner une chute du débit cardiaque maternofœtal par compression aortocave.

En position de lithotomie et en position de Trendelenburg, le retour veineux est favorisé et le volume sanguin intrathoracique augmenté (*voir* Figures 16-1 et 16-2). Cette amélioration du retour veineux se fait aux dépens des territoires splanchniques et des membres inférieurs. En pratique, le volume sanguin central n'augmente que de 1,8 % à partir d'une position de décubitus dorsal pour une inclinaison déclive de 15 °. Au-delà de 20 ° d'inclinaison, le retour veineux provoque un engorgement thoracique et le poids des viscères compromet l'index cardiaque par hyperpression intrathoracique. Le territoire cave supérieur est soumis à un régime de pression gênant le retour veineux cérébral, source d'élévation de pression intracrânienne qui peut compromettre la pression de perfusion cérébrale. La position de Trendelenburg est contre-indiquée chez le patient souffrant d'hypertension intracrânienne.

En décubitus ventral, un appui abdominal est cause d'élévation de pression abdominale et de compression de la veine cave inférieures qui peut être source d'instabilité hémodynamique (*voir* Figure 16-5). Le bon positionnement par la mise

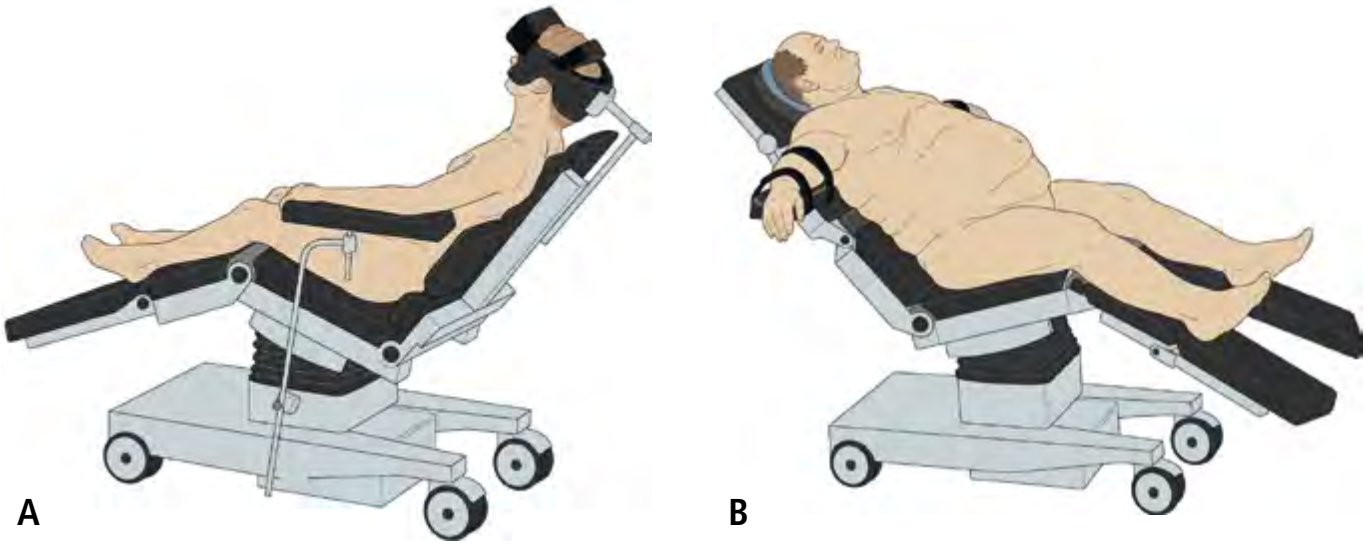


Figure 16-3 Positions demi-assises ou en « chaise longue ».
A. Demi assis pour chirurgie de l'épaule. Noter la mauvaise installation de l'avant bras gauche menaçant le nerf ulnaire au coude (coude fléchi, appui sur la face mediale).
B. Pour laparoscopie sus mésocolique chez un obèse (gastroplastie par exemple).

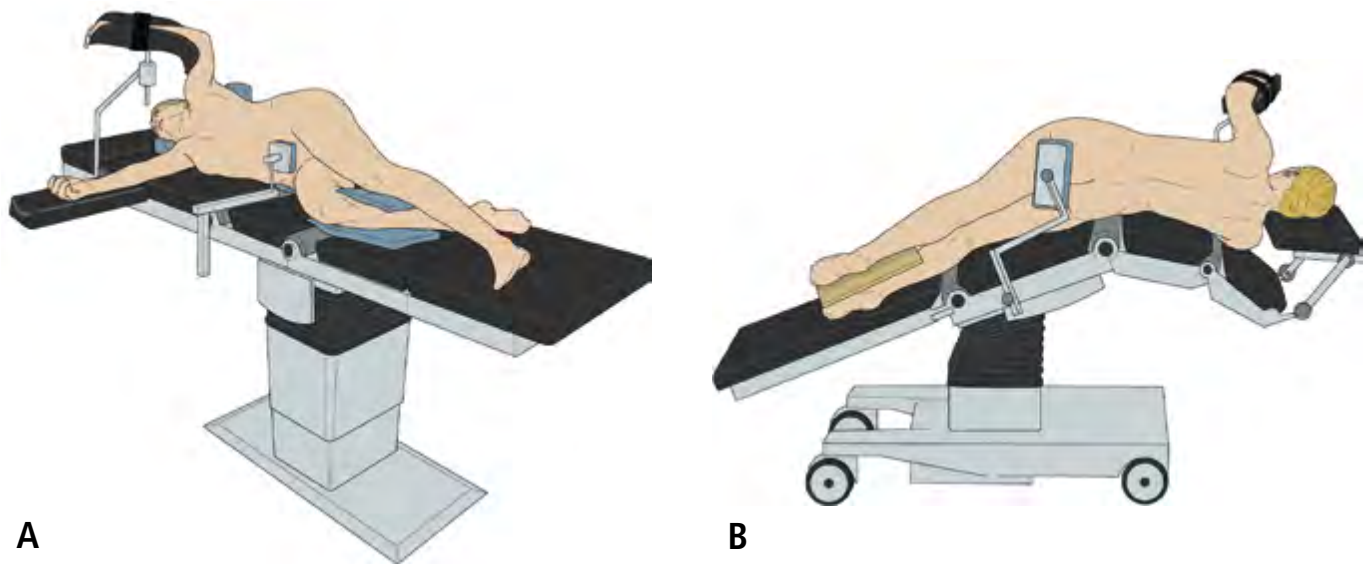


Figure 16-4 Décubitus latéral.
A. Classique (noter l'installation des membres supérieurs).
B. Position de néphrectomie, décubitus latéral avec appui en regard de l'aile iliaque.

en place de billots placés transversalement sous le thorax et les crêtes iliaques permet de réduire la contrainte abdominale. Le même résultat peut être obtenu en plaçant les billots longitudinalement entre clavicule et aile iliaque. Le passage du décubitus dorsal en décubitus ventral s'accompagne d'une diminution de l'index cardiaque dont les conséquences sont cliniquement silencieuses si des appuis soigneux sont réalisés. Chez les sujets obèses la compression abdominale ne peut pas toujours être évitée malgré un positionnement correct. La position genupectorale permet de dégager l'abdomen en répartissant les appuis sur le thorax et les membres inférieurs. Il en existe plusieurs variétés dont le point commun est la position déclive des membres inférieurs (Figure 16-6). Le risque positionnel hémodynamique n'est cependant pas totalement écarté du fait d'une séquestration sanguine déclive dans les membres inférieurs pouvant atteindre 700 mL chez le sujet anesthésié.

En décubitus latéral, les paramètres hémodynamiques sont peu modifiés. Seule la position de néphrectomie peut s'accompagner d'un retentissement hémodynamique sévère par malposition du billot qui peut comprimer la veine cave inférieure. La mise en position déclive des membres inférieurs diminue également le retour veineux.

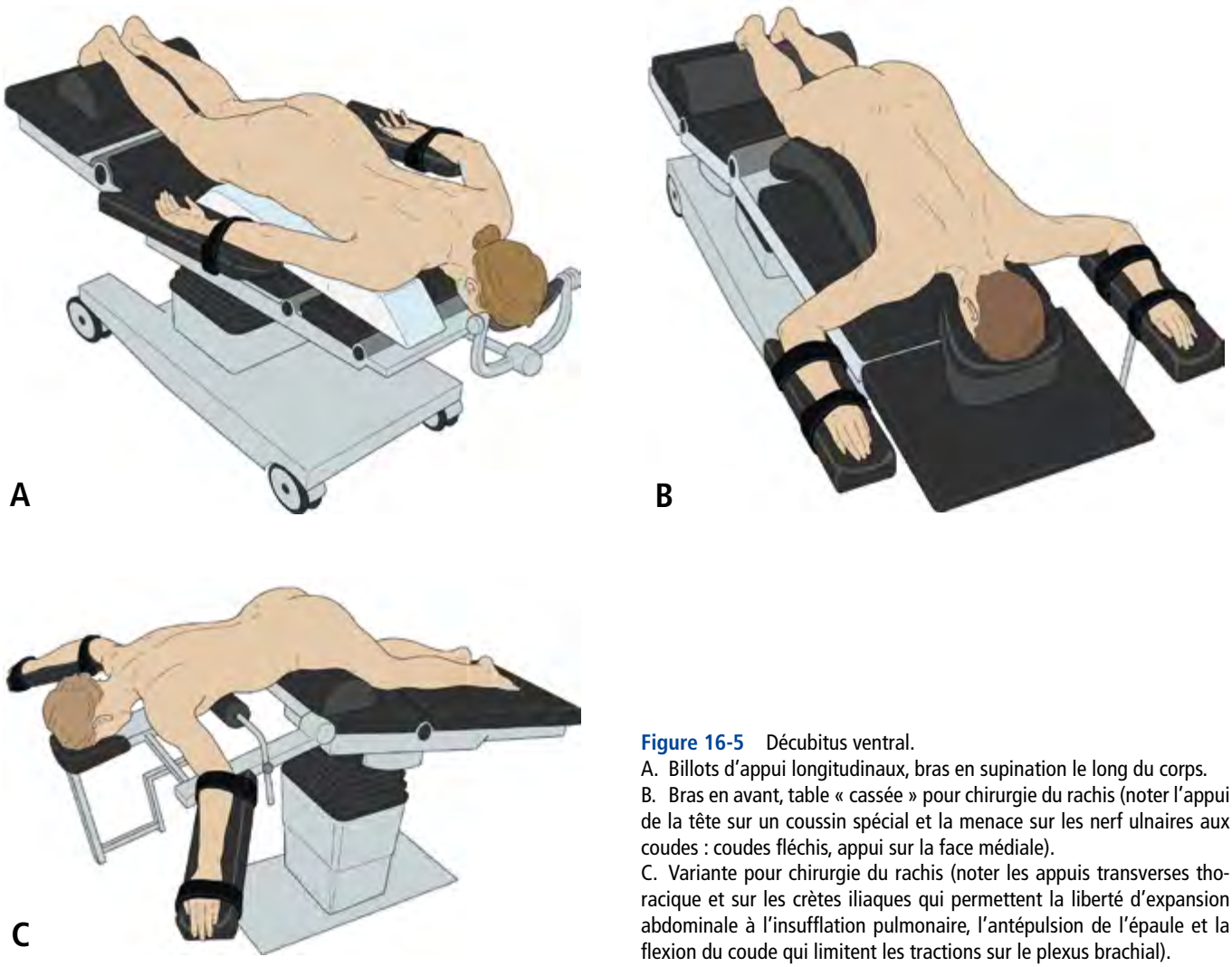


Figure 16-5 Décubitus ventral.
A. Billots d'appui longitudinaux, bras en supination le long du corps.
B. Bras en avant, table « cassée » pour chirurgie du rachis (noter l'appui de la tête sur un coussin spécial et la menace sur les nerf ulnaires aux coudes : coudes fléchis, appui sur la face médiale).
C. Variante pour chirurgie du rachis (noter les appuis transverses thoracique et sur les crêtes iliaques qui permettent la liberté d'expansion abdominale à l'insufflation pulmonaire, l'antépulsion de l'épaule et la flexion du coude qui limitent les tractions sur le plexus brachial).

La mise en position proclive et en position assise provoquent une séquestration sanguine dans les membres inférieurs déclives avec diminution du retour veineux, du débit cardiaque donc de la pression artérielle, partiellement compensée par une augmentation des résistances vasculaires périphériques. Le retentissement de ces postures dépend du degré d'inclinaison, des techniques d'anesthésie et du remplissage vasculaire concomitant. Chez les patients à réserve cardiaque limitée, la position proclive peut suffire à provoquer un état de choc. En cas de sténose carotidienne associée le proclive peut être responsable d'accidents cérébral ischémiques. La position assise en chaise longue est responsable d'insuffisance de débit sanguin cérébral, mis en évidence par une désaturation régionale en oxygène [9]. L'installation en position assise en neurochirurgie s'accompagne également d'un risque accru d'embolie gazeuse. En effet, le gradient de pression hydrostatique entre le site opératoire et le cœur devient négatif. L'incidence de ces complications varie largement selon les moyens de détection, témoignant du passage inaperçu de bon nombre d'épisodes. En cas de foramen interauriculaire perméable, l'inversion de pression induite par l'embolie gazeuse peut être cause d'embolies paradoxales, avec accidents vasculaires ischémiques cérébraux ou coronariens. Plus généralement, ces complications se rencontrent pour toutes les postures pour lesquelles le site opératoire est plus élevé que l'oreillette gauche.

Pour toutes les postures imposant une élévation d'une partie du corps au-dessus du niveau de référence de l'oreillette gauche, la pression artérielle est diminuée par le gradient de pression hydrostatique. En position de lithothomie exagérée, pour une pression artérielle moyenne (PAM) mesurée au bras posé sur le plan du lit à 90 mmHg, la PAM au niveau du pied n'est plus que de 18 mmHg environ, source potentiel d'ischémie en cas d'hypotension. Ce point est également vrai au niveau céphalique dans les positions proclives et semi-assises (chirurgie de fosse postérieur, chirurgie d'épaule, laparoscopie sus mésocolique). Ainsi, une PAM rassurante au niveau du bras, peut correspondre à une hypotension artérielle au niveau cérébral, source d'accident ischémique. Dans ces dernières positions, cette hypotension artérielle « régionale » peut être majorée par une hypotension artérielle « globale » soit volontaire (hypotension « contrôlée » à proscrire), soit du fait de la baisse du débit cardiaque induite par la séquestration veineuse dans les membres inférieurs déclives.

Enfin, tous ces mécanismes expliquent les effets « en miroir » lors du retour au décubitus dorsal en fin d'intervention, qui doit être réalisé progressivement.



Figure 16-6 Position génupectorale pour chirurgie du rachis. Classique (noter l'appui thoracique transverse qui ne doit pas être situé trop haut pour éviter une compression ni être trop large pour ne pas comprimer les creux axillaires).

Prévention

Les complications posturales hémodynamiques affectent principalement les sujets à réserve cardiaque limitée. Cependant, les sujets sains ne sont pas à l'abri d'un collapsus en cas d'hypovolémie majeure ou dans l'exagération de l'angulation de certaines positions. Éviter une inclinaison excessive dans certaines postures (proclive, demi-assis, Trendelenburg...) est parfois difficile, mais un positionnement lent et progressif peut limiter les variations hémodynamiques posturales. L'utilisation de vasopresseurs ou un remplissage vasculaire peuvent être requis avant l'installation du patient pour ne réaliser celle-ci qu'après correction de l'hypovolémie relative induite par l'anesthésie.

Plus spécifiquement, le respect de l'équilibre hémodynamique chez la femme enceinte, lors de la mise en décubitus dorsal, passe par une mise en décubitus latéral gauche du bassin à l'aide d'un support souple. Une inclinaison à 30 % serait suffisante pour lever la compression cave.

Une contention veineuse élastique « bas à varices », ou mieux, une compression veineuse pneumatique intermittente peuvent limiter la séquestration sanguine déclive dans les positions proclives (*voir* Figure 16-3) [10]. À l'inverse, la mise en place d'une contention élastique veineuse en fin d'intervention en position de lithotomie exagérée, limite les risques de collapsus lors de l'abaissement des membres inférieurs.

Le positionnement des billots doit être soigneux. En effet, des appuis mal positionnés peuvent entraîner des défaillances hémodynamiques par compression ou étirement vasculaire (étirement–compression de veine cave en décubitus latéral plus angulation pour néphrectomie, billon pelvien comprimant l'abdomen en décubitus ventral).

Complications oculaires

Physiopathologie et épidémiologie

Une incidence de 0,056 % est rapportée rétrospectivement sur un collectif de plus de 60 000 patients de chirurgie non ophtalmologique [11].

Les lésions cornéennes représentent la plus grande part des des lésions ophtalmologiques postopératoires de chirurgie non ophtalmologique avec une incidence qui diminue dans les meilleures séries jusqu'à 0,047 % [10]. Elles sont à tort réputées banales, alors que 16 % d'entre elles donnent lieu à des séquelles visuelles définitives (taies cornéennes). Le défaut d'occlusion palpébral est probablement le facteur principal [12]. Un traumatisme direct du fait de la posture y participe dans 20 % des cas (chirurgie céphalique, décubitus ventral ou latéral). Les principaux facteurs de risque sont la durée de l'intervention, la chirurgie céphalique, l'inexpérience du personnel anesthésie et le faible score ASA (qui peut expliquer le précédent) [12]. Un déplacement peropératoire de la tête peut également être mis en cause.

L'occlusion de l'artère centrale de la rétine (OACR) est généralement due à une compression oculaire directe et provoque une cécité définitive, généralement unilatérale. Le mécanisme est l'annulation de la pression de perfusion rétinienne par l'augmentation de pression intra-oculaire. La responsabilité posturale (compression oculaire directe) est fortement suggérée car ce type d'atteinte unilatérale s'associe fréquemment à des stigmates cutanés de traumatismes oculaires ipsilatéraux à la perte de vision. En décubitus ventral, l'utilisation de têtières à prise osseuse directe est un moyen de prévention efficace [13].

Une perte de vision peuvent également survenir par névrite optique ischémique aiguë (NOIA), moins connue mais plus fréquente (0,013 %) [14]. La physiopathologie de ces pertes de vision postopératoire est complexe, s'apparentant à un accident vasculaire ischémique d'une zone fragile « à risque » du nerf optique. Il faut souligner qu'en situation à risque (hypotension, hypovolémie ou anémie, ou leur association) les zones fragiles du nerf optique ne sont pas protégées par une autorégulation efficace de leur débit sanguin comme l'autorégulation du débit sanguin cérébral [15]. Ces accidents sont le plus souvent bilatéraux, entraînant une cécité complète. De multiples facteurs de risque ont été évoqués, mais tous ne sont pas confirmés : hypotension artérielle prolongée, remplissage excessif par cristalloïdes, chirurgie de longue durée, pertes sanguines élevées, transfusion massive, décubitus ventral. La chirurgie cardiaque et surtout la chirurgie hémorragique du rachis sont les plus grands pourvoyeurs, mais des situations beaucoup plus simple sont décrites : hypotension après rachianesthésie pour arthroscopie, césarienne...

Positions à risque

En décubitus dorsal simple et position de lithotomie, le risque ophtalmologique concerne surtout la cornée. Ce risque se retrouve principalement en chirurgie céphalique où la cornée peut être lésée directement par l'opérateur ou lors d'un déplacement secondaire de la tête, surtout si des champs opératoires rendent impossible la surveillance peropératoire. En chirurgie générale le risque de lésion oculaire augmente significativement avec la durée d'anesthésie au-delà de 1 heure.

En décubitus latéral, l'œil inférieur est exposé aux lésions de compression responsables d'atteinte cornéenne et surtout d'OACR. Le décubitus latéral est d'ailleurs la principale position qui ressort comme facteur de risque indépendant de lésion oculaire en chirurgie non ophtalmique.

En décubitus ventral, l'unilatéralité lésionnelle associée à la présence fréquente de stigmates cutanés de compression permettent un diagnostic de compression directe dans les OACR. Mais le décubitus ventral majore le risque en augmentant la pression intra-oculaire, d'autant plus qu'il est associé à une position de Trendelenburg [13] et que cette position est prolongée. En ce qui concerne les NOIA, la gêne au retour veineux, source d'augmentation de la pression tissulaire est mise en cause. La durée et l'exagération de la posture majorent le risque.

Prévention

Quelle que soit la position opératoire, la prévention mécanique des lésions cornéennes et conjonctivales est indispensable. Elle repose sur la fermeture manuelle des paupières dès la perte de connaissance suivie de l'occlusion palpébrale à l'aide de bandes adhésives. Des coques rigides sont des instruments de protection efficaces contres les compression externes. Cependant, leur utilisation doit être rigoureuse afin de les appliquer uniformément sur les reliefs osseux orbitaires sans que leur déplacement soit lui-même source de compression oculaire directe. La prévention par substitution lacrymale lutte contre la déshydratation cornéenne. Les pommades grasses ne sont pas recommandées. Une protection mécanique efficace sans substitution lacrymale peut être suffisante. L'utilisation de têtières adaptées (cadre de Mayfield) ou de coques rigides, assurant une absence complète et permanente de compression oculaire, pourraient être un bon moyen de prévention des lésions oculaires par compression directe.

La prévention des OACR repose essentiellement sur une installation soigneuse qui évite les compressions oculaires directes.

En ce qui concerne les NOIA, la prévention repose sur des présomptions de responsabilités. On évitera ainsi : hypotension artérielle, anémie profonde, hypovolémie, remplissage massif cristalloïde exclusif (les macromolécules trouvent ici une indication théorique intéressante car elles donnent lieu à moins d'extravasation vers le secteur tissulaire et donc d'œdème tissulaire pouvant contribuer à la baisse de pression de perfusion et donc aux NOIA), durée opératoire en décubitus ventral supérieure à 6 heures, position de Trendelenburg [16]. Mais il est impossible de donner de chiffre seuil d'anémie ou de pression artérielle à respecter. Un strict respect de l'ensemble des paramètres physiologiques apparaît comme une attitude préventive logique, sans pour autant mettre le patient à l'abri d'incidents ophtalmologiques peropératoires imprévisible (du fait d'une susceptibilité individuelle).

Complications nerveuses périphériques

Physiopathologie

Les neuropathies postopératoires provoquées par le positionnement du patient peuvent être périphériques ou centrales. Les neuropathies périphériques ont une incidence relativement stable et n'engagent que le pronostic fonctionnel. Les neuropathies centrales correspondent à des atteintes médullaires ou cérébrales, leur incidence est en régression mais le pronostic vital peut être engagé [17].

Les lésions nerveuses périphériques sont dues à deux mécanismes lésionnels : d'une part, l'étirement, lorsque le nerf chemine superficiellement entre deux points de fixation éloignées et d'autre part, la compression lorsque le nerf se trouve en rapport étroit avec un ou deux reliefs osseux et que la posture peut le comprimer directement. Dans les deux cas, il s'agit in fine d'une élévation de pression tissulaire dans le nerf au-dessus de la pression artérielle, résultant en ischémie nerveuse. Un mécanisme lésionnel direct de cisaillement des vasa nervorum est décrit lors de l'utilisation de garrot pneumatique (pression et durée d'utilisation excessives). Les lésions nerveuses peuvent se manifester diversement, d'une simple paresthésie transitoire jusqu'à une véritable paralysie définitive.

La maigreur extrême majore le risque de neuropathie posturale, lorsque le nerf est situé entre le point de compression et un relief osseux (pas de panicule adipeux « amortisseur »). De même, l'obésité est un facteur de risque, lorsque la pression tissulaire est élevée, diminuant la pression de perfusion d'autant. De plus, l'obésité majore les forces de gravité en cause. Les lésions nerveuses périphériques ont une origine multifactorielle et la position ne serait responsable que de 30 % des cas, et jusqu'à 58 % des lésions sont idiopathiques du fait d'une spécificité anatomique individuelle.

Des complications neurologiques centrales peuvent être favorisées par le positionnement du patient. Des infarctus cérébraux peuvent survenir par compression ou lésion directe des vaisseaux cervicaux. Ces atteintes prédominent dans le territoire vertébro-basilaire car les artères vertébrales peuvent être étirées ou comprimées lors des mouvements de la tête. Une hyper extension de la tête peut également provoquer une hémiplégie par dissection ou étirement de la carotide interne. Des atteintes athéromateuses ou dysplasiques vasculaires préexistantes ainsi qu'une arthrose cervicales pourraient favoriser l'apparition de telles lésions.

Situations à risque selon les nerfs concernés

Au membre supérieur, les atteintes nerveuses les plus fréquentes concernent le plexus brachial et le nerf ulnaire [17].

Neuropathie ulnaire

La neuropathie ulnaire est l'atteinte nerveuse périphérique postopératoire la plus fréquente [18]. Sa vulnérabilité est maximale au coude du fait de ses rapports anatomiques dans la gouttière épitrochléenne, fermée par le ligament épitrochléo-olécranien. En décubitus dorsal, lorsque l'avant-bras est en pronation, les contraintes mécaniques sont maximales sur le nerf car il est en contact direct avec la surface d'appui au niveau de la gouttière épitrochléenne. À l'inverse, lorsque l'avant-bras est en supination, le contact avec l'appui-bras s'effectue au niveau de l'olécrane et aucun appui ne s'exerce sur la gouttière et le nerf. Une flexion du coude supérieure à 90 ° réduit significativement le calibre de la gouttière épitrochléenne, tend à subluxer le nerf ulnaire qui entre en conflit avec et majore le risque de compression nerveuse (*voir* Figures 16-2 et 16-5).

Une prédisposition anatomique est un facteur favorisant, qui peut être parfaitement silencieux. La prédominance masculine de cette pathologie peut être expliquée par une hypertrophie

relative de l'apophyse coronoïde et par une protection interne du nerf cubital par le tissus cellulograisseux moins importante que chez la femme [18]. Cette prédisposition anatomique explique la fréquence de signes bilatéraux et la survenue spontanée de cette pathologie dehors ou à distance d'une intervention chirurgicale. L'incidence de la neuropathie ulnaire est de 1/500 patients hospitalisés en dehors de tout contexte chirurgical : chez l'homme alité, la flexion du coude et la pronation sont la position adoptée spontanément en décubitus dorsal. L'atteinte ulnaire peut ainsi survenir à distance de l'anesthésie (2 à 7 jours). Par ailleurs, chez des patients ayant subi une contrainte nerveuse peropératoire unilatérale, une atteinte ulnaire bilatérale est fréquemment retrouvée cliniquement ou en électromyographie lorsqu'on la recherche systématiquement [18]. Malgré une prise en charge optimale des points d'appui, il est impossible prévenir complètement l'apparition d'une telle neuropathie.

Atteintes du plexus brachial

Les atteintes du plexus brachial sont également relativement fréquente. Le plexus brachial est particulièrement exposé en raison de son trajet superficiel dans le creux axillaire et de son attache entre deux points fixes représentés par le fascia paravertébral et le fascia axillaire. La proximité de structures osseuses mobiles (clavicule, première côte, apophyse coracoïde, tête humérale) augmente le risque de compression. Les lésions prédominent habituellement sur les racines supérieures C5 et C6, et peuvent être prises pour une atteinte isolée du nerf musculocutané. Les lésions sont provoquées par le positionnement des bras et l'étirement du plexus entre ses deux points d'ancrage fixes.

Quelle que soit la position, l'association d'une rotation et d'une hyperxension cervicale exagérées étire le plexus brachial et est à proscrire.

En décubitus dorsal, une abduction du bras supérieure à 90 ° est une position à risque surtout si elle est associée à une rétropulsion et à une rotation controlatérale de la tête du patient. En position de Trendelenburg, des épaulières positionnées trop médialement peuvent provoquer une compression directe du plexus. Les épaulières doivent être positionnées à la jonction acromioclaviculaire. En cas de glissement minime du patient, la fixation par les poignets ou par ces épaulières peut favoriser l'abaissement du moignon de l'épaule et peut suffire à étirer le plexus. En décubitus latéral, le plexus peut être étiré par une abduction forcée de l'épaule supérieure lors de la fixation de l'avant-bras à un arceau. Une compression par absence de dégagement de l'épaule inférieure est également possible en l'absence de billot thoracique. En décubitus ventral, membres supérieurs en avant, une antépulsion excessive de l'épaule peut provoquer une fermeture de la pince costoclaviculaire (douloureuse chez le sujet éveillé ou entraînant une abolition du pouls radial) source de lésion du plexus. Les bras seront au mieux placé le long du corps paume vers le ciel (*voir* Figure 16-5).

En chirurgie cardiaque, l'écartement sternal exagéré produit une rotation supérieure de la première côte et pousse la clavicule dans l'espace rétroclaviculaire, étirant ainsi le plexus. Les lésions prédominent au niveau des racines.

Autres nerfs du membre supérieur

Les autres nerfs du membre supérieur sont plus rarement atteints. Le nerf médian peut être lésé par compression d'un lien trop serré à l'avant bras ou par une hyper extension du poignet (en décubitus dorsal, repose-bras trop court avec main pendante). Le nerf radial peut être lésé à la face postérieure de l'humérus par un arceau, un appui sur le rebord de la table, un pied à perfusion ou par un brassard à tension en mode automatique répété.

Membre inférieur

Au membre inférieur, les lésions sont plus rares, estimées autour de 1/3600.

Le nerf sciatique et sa branche terminale fibulaire commune sont les plus fréquemment atteints. En décubitus dorsal, les positions de lithotomie ou gynécologiques, sont responsables de la majorité de ces lésions [27]. Ce nerf est particulièrement exposé à une compression directe par l'angle d'une atelle de jambe en regard du col de la fibula, par un support d'accessoire, un pied de table d'instrumentation ou un pied à perfusion (*voir* Figure 16-2). Le nerf fémoral peut être étiré en cas d'abduction extrême du fémur associée à une rotation externe de la hanche, ou comprimé dans l'arcade fémorale en flexion exagérée des cuisses.

En décubitus dorsal, sur table orthopédique, le contre-appui pelvien positionné trop près de la ligne médiane expose aux lésions du nerf pudendal source de troubles sexuels voire sphinctériens (Figure 16-7). Le nerf cutané latéral de cuisse peut être atteint par compression directe au nibeau de la hanche. Un étirement sciatique est possible en position de lithotomie exagérée (genou étendu, hanche à 90 °), qui correspond au classique signe de Lasègue.

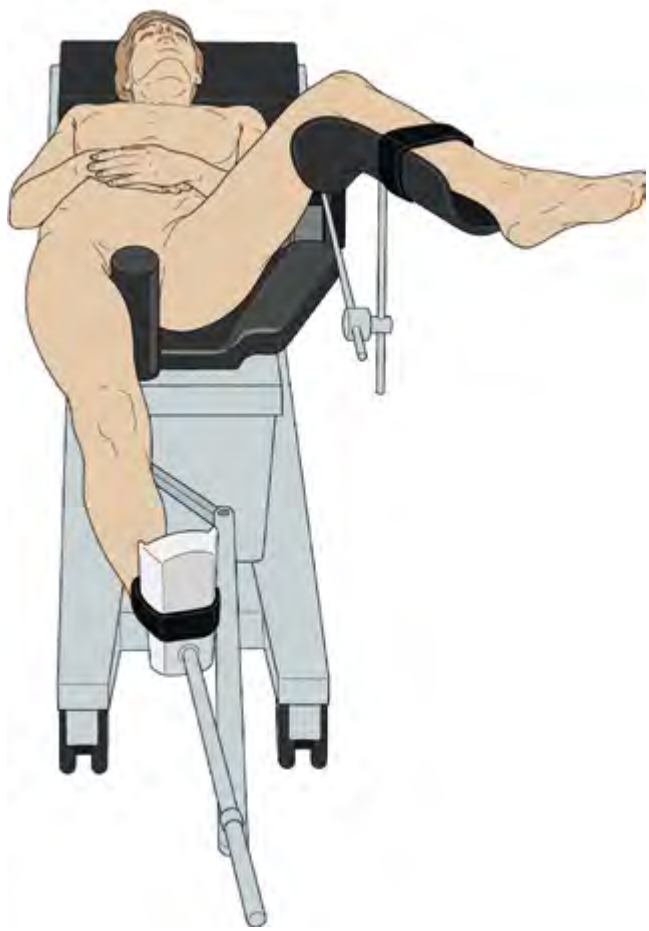


Figure 16-7 Décubitus dorsal sur table orthopédique (noter l'appui pubien avec risque de compression du nerf pudendal).

Prévention

L'*Américan Society of Anesthesiology* (ASA) a édicté des recommandations concernent l'installation et la prévention des neuropathies périphériques [19].

En décubitus dorsal, les bras peuvent être placés le long du corps. Ils doivent être maintenus par enroulement dans des draps ou par des gouttières afin d'éviter tout déplacement secondaire. La position neutre reste recommandée du fait des faibles contraintes mécaniques qu'elle induit sur le nerf ulnaire. La main est, autant que possible, en supination, « paume vers le ciel ». À défaut, une position neutre reste justifiée même si il est impossible de prévenir totalement la survenue d'une neuropathie ulnaire Si le membre supérieur repose sur une tablette spécifique, l'abduction doit être limitée à 90 %. Une protection souple au niveau des bras et avant bras pourrait diminuer le risque de neuropathie.

En décubitus ventral, le positionnement des bras en supination le long du corps est la plus sûre. Les bras « en avant » sur des appuis-bras latéraux exposent au risque de fermeture de la pince costoclaviculaire (compression du plexus et/ou de l'artère axillaire) chez les patients à risque. Cette position « coude fléchi » est également dangereuse pour le nerf ulnaire (appui sur les faces antérieure et médiale). Il est recommandé de limiter l'abduction et la rétropulsion de l'épaule à 90 °, la flexion du coude à 90 ° et d'éviter une compression ulnaire directe par le rebord de la tablette. Les bras sont installés obligatoirement le long du corps si le patient présente des symptômes évocateurs d'un syndrome de la pince costoclaviculaire tels que des paresthésies ou une abolition du pouls radial lors de l'extension des bras. La tête ne doit pas être en rotation ou inclinaison latérale excessive afin de prévenir un étirement du plexus brachial de l'épaule opposée.

Les impératifs de l'installation en position de lithotomie ou gynécologique reposent sur l'emploi de protections particulières du nerf fibulaire commun au col de la fibula, par la vérification des appuis des supports d'étriers et par une limitation des amplitudes articulaires [27]. La présence d'un pouls périphérique n'élimine pas le risque de lésion nerveuse. La survenue de neuropathies périphériques en position de lithotomie est liée à la durée de maintien de la position.

La survenue d'une lésion neurologique est rarement imputable à la seule posture, la susceptibilité individuelle rentre en cause également, expliquant le caractère apparemment aléatoire de la survenue de complication. Le respect des positions naturelles, le test de tolérance de la posture éveillé (2 minutes minimum), ainsi qu'une protection des appuis sont des mesures préventives reconnues mais ne garantissent pas totalement l'absence de survenue de complication neurologique. En cas de complication avérée, un examen neurologique et musculaire précoces et bilatéraux sont indispensables au diagnostic et au suivi de l'évolution. Il en va de même pour l'exploration neurologique électrophysiologique complète, plus large qu'un simple électromyogramme qui doit être réalisée précocement (les signes de dénervation mettent plusieurs jours à s'installer ; s'ils sont présents dans les 48 premières heures, la lésion préexistait à la chirurgie). Aucun traitement causal n'est efficace. Seul le traitement symptomatique est utile (rééducation, traitement de la douleur).

Atteintes neurologiques centrales

Lésions médullaires

Des lésions médullaires posturales ont été décrites en position assise, ventrale ainsi qu'en décubitus dorsal. Une susceptibilité individuelle est fréquemment retrouvée, principalement un rétrécissement canalaire constitutionnel ou dégénératif (arthrose, hernies discales multiples), mais peut être silencieuse et méconnue jusqu'à l'intervention. De nombreux facteurs dont l'hypotension artérielle, l'anémie peuvent participer à ces lésions d'infarctus médulaire. La position peut contribuer à leur survenue du fait des modifications hémodynamiques qu'elle entraîne. Une hyperflexion ou une hyperextension de la tête peuvent provoquer une atteinte directe par compression-étirement de la moelle cervicale résultant en paraplégies. Une hyperflexion cervicale peut également entraîner une perte de l'autorégulation du débit sanguin cérébral par étirement des vaisseaux spinaux. L'installation en hyperlordose lombaire sur un canal étroit méconnu est cause de paraplégie.

Lésions cérébrales

Une compression, un étirement ou une lésion des vaisseaux cervicaux est à l'origine de la plupart des lésions. Les atteintes prédominent dans le territoire vertébrobasilaire car les artères vertébrales cheminent dans un canal osseux formé par les procès vertébraux transverses et peuvent être étirées ou comprimées lors des mouvements de la tête. Des lésions artérielles (athérome, dysplasie) ou de cervicarthrose pourraient favoriser l'apparition de tels accidents. Des hémiplégies par dissection de la carotide interne ont été associées à une hyperextension et une rotation axiale de la tête au cours d'une anesthésie générale. La prévention de ces lésions repose donc sur la limitation de la flexion et de la rotation de la tête, mais également de l'hyperextension. Les sujets à risques n'étant pas toujours connus, cette précaution s'applique à tous. Le test de tolérance de la posture pendant 2 minutes par le patient éveillé peut être utile. Le respect d'une distance menton-sternum de deux travers de doigt est recommandé.

En position de Trendelenburg et déclive, comme en hyperflexion de la tête, la diminution du retour veineux cérébral est responsable d'un engorgement veineux cérébral, source d'augmentation de pression intracrânienne, qui peut contribuer à l'apparition de déficits neurologiques. Des épaulières positionnées trop médialement peuvent comprimer les veines jugulaires et également contribuer à une élévation de pression intracrânienne.

Complications cutanéomuqueuses

Physiopathologie

La genèse des lésions cutanéomuqueuses est multifactorielle. Toutes les positions opératoires sont susceptibles de provoquer des lésions cutanées. En effet, quelle que soit la position

opératoire, le corps du patient repose sur le plan dur de la table au niveau d'un reliefs osseux. Cette répartition du poids corporel provoque une compression directe des téguments et des tissus sous-cutanés où cheminent les structures vasculaires. La pression capillaire moyenne est de 35mmHg, une pression tissulaire supérieure entraîne une atteinte ischémique. Une atteinte tissulaire peut également être observée par lésion de cisaillement du fait de glissement même minime lors de changements de positions peropératoire. Aux contraintes mécaniques s'ajoutent des facteurs liés au patient tels que l'âge, l'indice de masse corporelle, l'état nutritionnel et la trophicité cutané, ainsi que des facteurs liés à l'intervention comme l'hypothermie, l'hypotension artérielle et l'utilisation de vasoconstricteurs. Dans tous les cas, les éléments favorisant la survenue de lésions cutanées sont la durée et l'hypotension artérielle.

La survenue d'un œdème cervicocéphalique peut provoquer l'obstruction de la filière aérienne après l'extubation trachéale. Les facteurs en cause sont une position de Trendelenburg prolongée, le remplissage vasculaire cristalloïde excessif et une gêne au retour veineux céphalique (flexion ou rotation du cou, compression directe voire ligature jugulaire). Un tel œdème peut favoriser la survenue d'ulcération de langue par le tube trachéal [20].

Positions à risque

En décubitus dorsal, les territoires à risque d'escarres sont l'occiput, les omoplates, l'olécrane, le sacrum et les talons. D'une façon générale, tous les appuis sur un relief osseux sont problématiques.

Prévention

En décubitus ventral, le poids du corps doit être réparti sur une surface maximale. Des coussins sont placés sous les chevilles. Chez la femme, l'installation des appuis doit tenir compte des glandes mammaires et chez l'homme, la position de l'appareil génital externe est systématiquement vérifiée. En décubitus latéral, un coussin entre les deux membres inférieurs et une protection du grand trochanter dépendant sont souvent nécessaires notamment chez le sujet maigre. Pour l'ensemble des positions, l'utilisation d'appuis ou gel de silicone permet une diminution des pressions locales et un élargissement des surfaces d'appui.

Rhabdomyolyses et syndromes des loges

Physiopathologie

La survenue de rhabdomyolyses et/ou de syndrome des loges posturaux est classique. Les avant-bras et les jambes sont particulièrement exposés. La posture peut intervenir par biais d'une compression directe (liens trop serrés, compression sur un angle de support, appui trop ferme sans coussin pour répartir les pressions, effet de la pesanteur majoré chez les obèses). Cette compression provoque une élévation de la pression tissulaire, qui diminue voire annule la pression de perfusion dans la loge. L'atteinte ischémique locale libère des médiateurs inflammatoires, source d'œdème local qui élève la pression tissulaire et diminue d'autant la pression de perfusion locale. Le cercle vicieux du syndrome de loge est ainsi amorcé. Une hypotension artérielle absolue ou relative (élévation du membre concerné) peut participer à ces complications, qui sont également favorisées par une longue durée d'intervention. Une rhabdomyloyse posturale peut être responsable d'insuffisance rénale (nécrose tubulaire aiguë).

Position à risque

Les positions de lithothomie ou « gynécologique » sont les plus grandes pourvoyeuses car elles associent surélévation du membre et risque de compression du mollet (*voir* Figure 16-2) [21]. La position de Lloyd-Davis (*voir* Figure 16-1) est une variante de celle de Trendelenburg qui y associe un appui en cuisse, source potentielle de compression des vaisseaux fémoraux, elle a été également mise en cause [22]. Des atteintes glutéales sont également décrites [23]. En ce qui concerne les avant-bras, des liens trop serrés, éventuellement sollicités par un glissement lors d'un proclive exagéré peuvent être mis en cause. Pour la chirurgie de l'aorte, une installation en hyperlordose peut être à l'origine d'une rhabdomyolyse lombaire. En décubitus ventral, des compressions abdominales avec rhabdomyolyses ont été décrites. En position genu-pectorale, la loge antérieure de la jambe est particulièrement exposée puisque les pressions interstitielles peuvent atteindre 100 à 240 mmHg alors que la pression de repos est de l'ordre de 4 mmHg.

Parmi les facteurs aggravant la posture, on note l'hypotension artérielle et la surélévation du membre. La pression interstitielle, pouvant être majorée dans les zones déclives, est du fait de la stase veineuse, diminuant d'autant la pression de perfusion. La prolongation de la posture apparaît encore comme un facteur déterminant. La chirurgie robotique a donné lieu à la publication de cas cliniques de rhabdomyolyse [24, 25, 26]. De fait, elle associe fréquemment postures exagérées et longue durée.

Prévention et traitement

Les postures exagérées sont à éviter, et en particulier leur association à une hypotension artérielle et une durée prolongée. L'appui et les liens des membres concernés doivent être soigneusement vérifiés.

Le traitement est symptomatique. Une surveillance postopératoire rapprochée est indispensable, qui peut faire porter l'indication d'incisions de décharges en urgence avant la survenue de séquelles neurologiques.

Complications ostéo-articulaires

Physiopathologie

Il n'existe pas de position articulaire idéale qui soit applicable dans toutes les positions opératoires. Chaque articulation a une position de repos pour laquelle la capsule articulaire est la plus lâche. Dans cette position de repos, les contraintes sur l'articulation sont minimales. Les pathologies dégénératives osseuses et l'arthrose favorisent l'apparition de lésions, qui sont rares, et de douleurs ostéo-articulaires posturales plus fréquentes.

Positions à risque

En décubitus dorsal, les plaintes fonctionnelles les plus fréquentes concernent l'axe rachidien aux niveaux dorsolombaire et cervical. Le relâchement musculaire engendré par l'anesthésie générale provoque la perte de la lordose physiologique responsable de lombalgies postopératoires. La position dite de la « chaise longue » en décubitus dorsal permet de répartir uniformément la surface d'appui du corps sur la table opératoire et de diminuer le risque de douleurs lombaires postopératoires. La tête doit reposer sur un appui permettant de respecter l'axe tête-cou-thorax.

En décubitus latéral, l'installation doit conserver l'axe tête-cou-thorax pendant la mobilisation et après l'obtention de la posture finale. Le relâchement musculaire induit par les curares favorise les luxations articulaires lors du positionnement du malade.

En décubitus ventral, le rachis cervical doit être positionné avec précaution. La colonne cervicale doit rester rectiligne et la tête reposer sur un appui adapté. Elle peut être tournée latéralement ou reposer sans rotation sur un appui en fer a cheval ou dans une têtière à prise osseuse en neurochirurgie cervicale.

Prévention

Quand elles sont possibles, l'installation vigile et le contrôle de la tolérance et du confort de la position, avant l'anesthésie, représentent un moyen simple de trouver la position optimale d'un patient.

Conclusion

Le risque de survenue d'une complication positionnelle est constant quelle que soit la position opératoire. Les conséquences fonctionnelles et parfois vitales de ces complications nous interdisent de banaliser l'installation de l'opéré. Des mesures simples associées à une surveillance constante et orientée permettent d'en diminuer l'incidence. Le chirurgien et l'anesthésiste installent ensemble le malade sur la table opératoire. L'anesthésiste doit veiller à ce que les grandes fonctions vitales ne soient pas perturbées par l'installation demandée par le chirurgien. L'ensemble représente une gestion de contraintes contradictoires d'autant plus difficile que la survenue des complications est rare, et que la susceptibilité interindividuelle la fait apparaître comme imprévisible et aléatoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Deleuze M, Molliex S, Ripart J. Complications des positions opératoires. EMC (Elsevier Masson SAS); Anesthésie-Réanimation, 36-400-A-10,2009.
2. Hedensternia G, Edmark l. The effects of anesthesia and muscle paralysis on the respiratory system. Intensive Care Med 2005;31:1327-35.
3. Futier E, Constantin JM, Pelosi P, et al. Intraoperative recruitment maneuver reverses detrimental pneumoperitoneum-induced respiratory effects in healthy weight and obese patients undergoing lapa-roscopy. Anesthesiology. 2010;113:1310-9.
4. Yu G, Yang K, Baker AB, Young I. The effect of bilevel positive airway pressure mechanical ventilation on gas exchange during general anaesthesia. Br J Anaesth. 2006;96:522-32.
5. Zoremba M, Dette F, Hunecke T, Braunecker S, Wulf H. The influence of perioperative oxygen concentration on postoperative lung function in moderately obese adults. Eur J Anaesthesiol. 2010;27:501-7.
6. Dixon BJ, Dixon JB, Carden JR, O'Brien PE. Preoxygenation is more effective in the 25 degrees head-up position than in the supine position in severely obese patients: a randomized controlled study. Anesthesiology. 2005;102:1110-5.
7. Delay JM, Sebbane M, Jung B, et al. The effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation to enhance preoxygenation in morbidly obese patients: a randomized controlled study. Anesth Analg. 2008;107:1707-13.
8. Zoremba M, Kalmus G, Dette F, Kuhn C, Wulf H. Effect of intraoperative pressure support vs pressure controlled ventilation on oxygenation and lung function in moderately obese adults. Anaesthesia. 2010;65:124-9.
9. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, et al. Cerebral oxygen desaturation events assessed by near-infrared spectroscopy during shoulder arthroscopy in the beach chair and lateral decubitus positions. Anesth Analg. 2010;111:496-505.
10. Kwak HJ, Lee JS, Lee DC, Kim HS, Kim JY. The effect of a sequential compression device on hemodynamics in arthroscopic shoulder surgery using beach-chair position. Arthroscopy 2010;26:729-33.
11. Roth S, Thisted RA, Ericksson JP, Black S, Schreider BD. Eye injuries after nonocular surgery. A study of 60965 anesthetics from 1988 to 1992. Anesthesiology. 1996;85:1020-7.
12. Martin DP, Weingarten TN, Gunn PW, et al. Performance improvement system and postoperative corneal injuries: incidence and risk factors. Anesthesiology. 2009;111:320-6.
13. Lee LA, Roth S, Posner KL, Cheney FW, Caplan RA, Newman NJ, et al. The American society of anesthesiologists postoperative visual loss registry: analysis of 93 spine surgery cases with postoperative visual loss. Anesthesiology. 2006;105:652-9.
14. Holy, Sarah E. Tsai, et al. Perioperative ischemic optic neuropathy: a case control analysis of 126,666 surgical procedures at a single institution. Anesthesiology. 2009;110:246-53.
15. Lee LA, Deem S, Glenny RW, Townsend I, et al. Effects of anemia and hypotension on porcine optic nerve blood flow and oxygen delivery. Anesthesiology. 2008;108:864-72.
16. American society of anesthesiologists task force on perioperative blindness: practice advisory for perioperative visual loss associated with spine surgery: a report by the American society of anesthesiologists task force on perioperative blindness. Anesthesiology. 2006;104:1319-28.
17. MACSF. Le risque des professions de santé en 2009 : « http://www.macsf.fr/file/docficsite/pj/59/c2/8a/be/hors-serie-responsabilite novembre6565093689846418913.pdf »
18. Warner MA, Warner DO, Matsumoto JY, Harper CM, Schroeder DR, Maxson PM. Ulnar neuropathy in surgical patients. Anesthesiology. 1999;90:54-9.
19. Practice advisory for the prevention of perioperative peripheral neuropathies. A report by the American society of anesthesiologists task force on prevention of perioperative peripheral neuropathies. Anesthesiology. 2000;92:1168-82.
20. Kuhn MA, Zeitler DM, Myssiorek DJ. Tongue necrosis: a rare complication of oral intubation. Laryngoscope. 2010;120:S4-159.
21. Tomassetti C, Meuleman C, Vanacker B, D'Hooghe T. Lower limb compartment syndrome as a complication of laparoscopic laser surgery for severe endometriosis. Fertil Steril. 2009;92: 9-12.
22. Turnbull D, Mills GH. Compartment syndrome associated with the Lloyd Davies position. Three case reports and review of the literature. Anaesthesia. 2001;56:980-7.
23. Heyn J, Ladurner R, Ozimek A, et al. Gluteal compartment syndrome after prostatectomy caused by incorrect positioning. Eur J Med Res. 2006;28:170-3.

24. Deras P, Amraoui J, Boutin C, Laporte S, Ripart J. Rhabdomyolysis and compartment syndrome of two forearms after robotic assisted prolonged surgery. Ann Fr Anesth Réanim. 2010;29:301-3.
25. Galyon SW, Richards KA, Pettus JA, Bodin SG. Three-limb compartment syndrome and rhabdomyolysis after robotic cystoprostatectomy. J Clin Anesth. 2011;23:75-8.
26. Keene R, Froelich JM, Milbrandt JC, Idusuyi OB. Bilateral gluteal compartment syndrome following robotic-assisted prostatectomy. Orthopedics. 2010;33:852.
27. Warner MA, Warner DO, Harper CM, et al. Lower extremity neuropathies associated with lithotomy positions. Anesthesiology. 2000;93:938-42.

LA MACHINE D'ANESTHÉSIE 17

Jean-Louis BOURGAIN

Les fabricants mettent en circulation des machines de plus en plus performantes. Ils utilisent des outils puissants (informatique, analyse de risque, ergonomie...) qui les rendent plus fiables et plus faciles à utiliser (du moins en apparence). Les avantages portent sur la sécurité globale de l'appareillage, les nouveaux modes de ventilation et d'administration des halogénés. Le monitorage est également l'objet de développements réguliers améliorant la sécurité du patient et affinant le diagnostic des équipes soignantes.

L'anesthésiste doit s'adapter à ce nouvel environnement et adopter une démarche de sécurité à la hauteur des enjeux. La gestion de l'information représente un point incontournable de la démarche qualité et la machine d'anesthésie est un des supports de la transmission des messages : événements indésirables, courbe de tendance entre autres. Ce dernier point s'intègre dans une stratégie d'informatisation du dossier d'anesthésie qui fait l'objet d'une évaluation continue de la qualité. Elle est basée sur des indicateurs qui sont utilisés par la HAS pour produire une évaluation globale de la qualité dont les résultats sont disponibles sur le site « onglet platines » (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_970481/fr/ipaqss-recueils-des-indicateurs).

Sécurité d'utilisation de l'appareillage

À l'instar de l'automobile, le temps de l'anesthésiste « bricoleur » sachant réparer lui-même sa machine est révolu. Les appareils ont des contrôles électroniques qui rendent vaines toutes tentatives de réparation sur place. La sécurité des machines est portée par le contrôle avant utilisation (autotest inclus dans la *check-list* d'ouverture de salle), la maintenance obligatoire et la standardisation des procédures portées par le référent matériel. Ce clinicien (infirmier ou médecin) reçoit une formation particulière qui permet d'organiser la sécurité d'utilisation des machines en étroite liaison avec les biomédicaux et les industriels. Il participe à la rédaction des procédures de qualité, à la configuration et à la formation. Les détails de ces actions seront prochainement (en 2014) précisés dans un référentiel coordonné par la Sfar.

Check-list

Dans un travail portant sur 869 483 patients, 807 cas (décès ou séquelles neurologiques liés à l'anesthésie) et 883 contrôles ont été comparés. La réalisation de la *check-list* (odds ratio : 0,64) et sa documentation (odds ratio : 0,61) apparaissent comme un facteur réduisant le risque de décès d'origine anesthésique [1]. Dans ce contexte, l'aide à la réalisation de la *check-list* d'ouverture de salle d'opération ou entre deux patients est utile. Ces contrôles ne se limitent pas à ceux de la machine en elle-même mais concernent l'équipement ancillaire et la fourniture en fluides médicaux et en courant électrique. Il est nécessaire de tenir compte des éventuels messages d'erreur affichés lors de ces contrôles. L'absence de prise en compte de ces informations gêne l'utilisation de ces machines dans toutes leurs fonctionnalités et altère la sécurité. La présence de matériel de rechange immédiatement disponible permet de maintenir l'activité et de ne pas perdre de temps à résoudre des problèmes techniques sur site [2]. Ce matériel doit fournir les mêmes performances techniques pour que la sécurité du patient ne pâtisse pas du problème technique. En pratique, l'achat d'une ou de deux machines supplémentaires permet d'assurer ce même niveau de sécurité pendant les opérations de maintenance et les pannes des machines.

Le contrôle de l'exécution de la *check-list* est un point important : il permet de révéler que le facteur humain est un point important [3] dans la non-réalisation de ces contrôles. La prise de risque prise par ces personnes en ne faisant pas la *check-list* est partagée involontairement par les collègues qui ne s'aperçoivent pas forcément de l'impasse.

Les machines modernes ont un autotest qui réduit au minimum l'intervention des cliniciens pendant les contrôles. Il suffit de valider à la fin des tests qu'ils sont tous bien passés. Si tel n'est pas le cas, il faut s'obstiner à trouver la solution ou à changer la machine par celle de réserve qui possède bien entendu les mêmes performances. Les cliniciens qui ont des machines sans autotest doivent appliquer les recommandations de la Sfar telles qu'indiquées en 1994 (http://www.sfar.org/article/10/recommandations-concernant-l-appareil-d-anesthesie-et-sa-verification-avant-utilisation).

La durée de validité des autotests est précisée dans le manuel d'utilisation et varie d'un modèle à l'autre : 12 ou 24 heures ou lors de chaque allumage de la station. Le choix est difficile quand le matériel est hétérogène.

Analyse de risque

Depuis la fin des années 1990, ce concept a été intégré dans les logiciels qui équipent les nouvelles machines. Le principe en est simple : des dysfonctionnements potentiels ont été listés pour

chaque fonctionnalité et une conduite à tenir est suggérée au clinicien. Par exemple, si l'analyseur d'O_2 vient à défaillir, un message d'alarme est affiché et la machine propose de ne plus utiliser le mélangeur. Cette gestion élaborée des alarmes est un facteur de sécurité très important.

Ce point fondamental de sécurité n'est pas (ou mal) enseigné. Lorsque des pannes simples comme un défaut d'approvisionnement est simulé, les internes d'anesthésie dans leur majorité n'identifient pas le problème et ne savent pas alimenter la machine avec la bouteille d'O_2 de secours [4, 5]. Cette dimension sécuritaire doit être intégrée comme une priorité ainsi que l'a définie la Sfar lors des États généraux de l'anesthésie-réanimation en juin 2010.

Un questionnaire est rempli pour chaque fluide (Tableau 17-I) et les réponses détaillent les procédures de secours, leur mise en place et la formation des acteurs.

Pannes de la machine

Le taux de pannes des anciennes machines et les coûts de maintenance annuelle sont loin d'être négligeables puisque ces derniers sont de l'ordre de 10 % du prix d'achat [6]. Dans notre expérience, le taux de pannes des nouvelles machines (date de mise en circulation > 2000) est nettement plus faible qu'auparavant. Le taux de pannes n'est pas majoré par le vieillissement de la machine si la maintenance est correctement assurée ; l'achat de nouveau matériel permet potentiellement de diminuer les coûts d'entretien. Les coûts de maintenance doivent être pris en compte dès l'achat des machines pour ne pas être considérés comme un facteur d'épargne ultérieurement. Rapportés à un acte d'anesthésie, les coûts de maintenance ne représentent qu'un euro environ ; rapportée à l'enjeu sécuritaire, l'étape de la maintenance ne peut être omise puisque règlementairement obligatoire (décret 2001-1154 du 5 décembre 2001 relatif à l'obligation de maintenance).

Effectuer la *check-list* ne supprime pas l'occurrence de pannes pendant l'anesthésie ; ces pannes sont le plus souvent électroniques. Régler ces pannes justifie d'avoir un stock de matériel de remplacement sur place et des personnes pour effectuer cette tâche. Deux schémas de fonctionnement sont possibles :

Tableau 17-I Exemple de questionnaire illustrant ce qu'est une analyse de risque. L'exemple pris (analyse de risque sur les gaz médicaux) est simple à décrire et à mettre en œuvre.

Comment le système peut-il défaillir ?	Définition du type de panne
Quel personnel est principalement concerné ?	Définition du personnel cible
Comment prévenir les acteurs concernés ?	Définition des moyens d'alerte
Quelle(s) procédure(s) mettre en œuvre ?	Définition des méthodes correctives
Mesures palliatives	Définition des méthodes palliatives
Mesures correctives	Définition des méthodes correctives
Qui organise la formation et pour qui ?	Définition des objectifs de formation

1) changement complet de la station avec l'aide d'un manutentionnaire : ceci veut dire qu'il faut plusieurs machines complètes pour assurer la sécurité ;

2) stock de pièces détachées surtout pour les capteurs : ceci veut dire une personne compétente pour faire le diagnostic et le traitement de la panne. Ce peut être un des rôles du référent technique dans un bloc.

Alimentation des machines en gaz et en électricité

C'est un sujet peu enseigné parce que les incidents sont exceptionnels ; néanmoins, ils sont porteurs de risque majeur parfois collectif quand le défaut s'étend à l'ensemble de l'unité.

Distribution des gaz

Habituellement lez gaz proviennent d'une centrale de distribution approvisionnée par une société selon des procédures validées par les services techniques et le pharmacien. Les gaz subissent deux détentes, l'une en sortie de centrale et l'autre à l'entrée de l'unité de soin. Des manomètres mesurent en amont et en aval la pression. Les systèmes modernes sont équipés d'alarme qu'il est utile de transférer aux services de sécurité pour raccourcir leur délai d'intervention en cas de problème. Le système de distribution doit être maintenu par les services techniques ou par le fournisseur. Le pharmacien doit régulièrement contrôler la nature du gaz sortant de chaque prise. De tels contrôles doivent être répétés au décours de travaux sur l'installation. Les procédures et les contrôles sont effectués sous couvert de la commission des gaz à usage médicaux (circulaire DGS/3A/667 bis du 10 octobre 1985).

Risques liés à l'usage de gaz médicaux

- La rupture d'alimentation en O_2 est l'incident le plus grave. Elle doit faire l'objet d'une analyse de risque très précise qui inclut l'avertissement des cliniciens, la mise en œuvre des secours (Figure 17-1) et de la correction du défaut initial. Dans cette procédure, chacun a son rôle (Figure 17-2). Peu de services organisent une formation sur ce type d'incident. Les simulateurs permettent de faire des scénari très simples qui mettent en situation les cliniciens. La législation impose qu'il faut calculer la capacité des réserves pour mener à leurs termes les procédures en cours. Ceci suppose une stratégie d'épargne d'O_2 dès que l'incident survient.
- Une baisse de la pression d'alimentation peut altérer les performances de la machine. Les conditions limites d'utilisation sont précisées sur le mode d'emploi. Il appartient aux utilisateurs d'envisager la conduite à tenir en fonction des machines. Le plus souvent, la machine est capable de changer de gaz moteur automatiquement. Il est inutile de secourir l'alimentation en protoxyde d'azote.
- Les débitmètres rotamétriques exposent au risque d'administration d'un mélange hypoxique si l'on stoppe malencontreusement le débit d'O_2. En principe, les débits d'O_2 et de N_2O sont asservis ; le contrôle du bon fonctionnement se fait automatiquement pour les débitmètres électroniques et manuellement pour les rotamétriques selon les préconisations de la Sfar en 1994 (http://www.sfar.org/article/10/recommandations-concernant-l-appareil-d-anesthesie-et-sa-verification-avant-utilisation).
- Pour qu'une rétropollution survienne, il faut une défaillance d'un clapet anti-retour qui empêche le gaz de s'écouler à l'envers

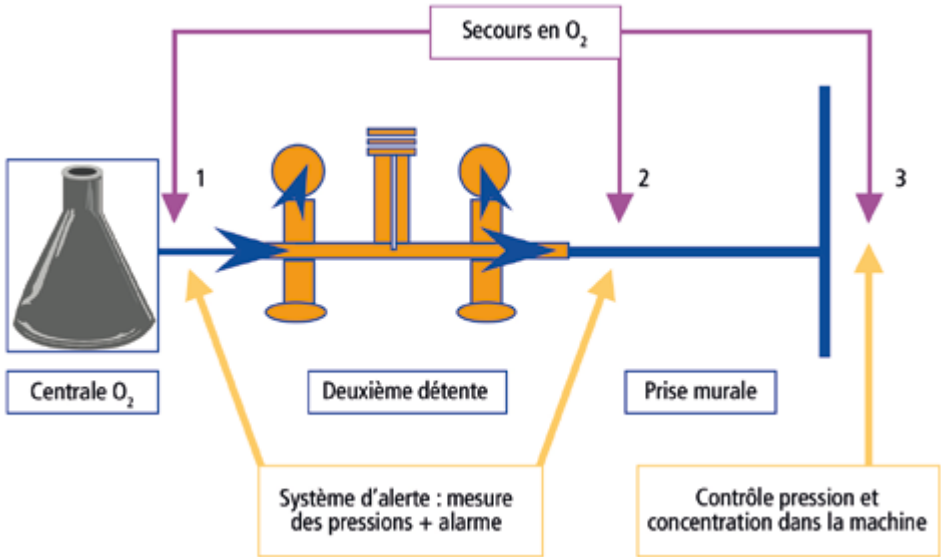


Figure 17-1 Schéma de l'installation de gaz médical et scénario de mise à disposition des secours. En 1, la centrale est secourue par le fournisseur ; en 2 une rupture d'approvisionnement peut être secourue par un système de bascule automatique sur une réserve décentralisée (ce système sera inopérant s'il existe une fuite entre 2 et 3 puisque les réserves se videront immédiatement dans la fuite) ; en 3 le secours est dans la salle d'opération immédiatement disponible. La solution 3 est très souvent choisie car elle est opérationnelle dans tous les cas et les procédures de contrôle et de mise en œuvre sont très simples.

(Figure 17-3). Dans cette situation, le gaz dont la pression est la plus élevée va contaminer l'alimentation des autres salles [7]. Si la pression du N_2O est supérieure à celle de l'O_2, les patients dont la machine est connectée à cette partie du réseau recevront du N_2O à la place de l'O_2. On conçoit aisément la gravité de cette situation qui peut entraîner plusieurs décès simultanément. Tester cette fonctionnalité lors de la *check-list* d'ouverture de salle est très compliqué et probablement jamais fait selon les préconisations de la Sfar en 1994. Fort heureusement, les nouvelles machines sont équipées de système à double clapet qui réduit considérablement l'incidence de cette panne. Il convient néanmoins de veiller à ce que la pression du réseau d'O_2 soit toujours supérieure à celle de l'air et du N_2O et à débrancher l'alimentation en gaz des machines à la fermeture de la salle.

- Le *by-pass* d'O_2 est une fonction utilisée quotidiennement qui assure la délivrance d'O_2 à un débit de l'ordre de 30 L/min. Elle doit être vérifiée manuellement. Ce gaz ne passe pas par l'évaporateur ou l'injecteur d'halogéné ; trop l'actionner revient à diluer les gaz inspirés. Pour certaines machines, l'utilisation du *by-pass* expose à des accidents de surpression thoracique lorsqu'il est actionné pendant l'inspiration lors de la ventilation contrôlée sur certaines machines.

Panne électrique

Une panne de courant peut avoir des conséquences dramatiques lorsqu'elle concerne des respirateurs ou des machines d'anesthésie. Certains respirateurs anciens fonctionnent de façon pneumatique et conservent leur potentiel même en cas de coupure électrique. Le clinicien ne peut se fier à une batterie dont l'autonomie n'est pas systématiquement vérifiée. Les nouvelles machines d'anesthésie sont équipées d'une batterie dont la capacité est testée lors de la mise en route.

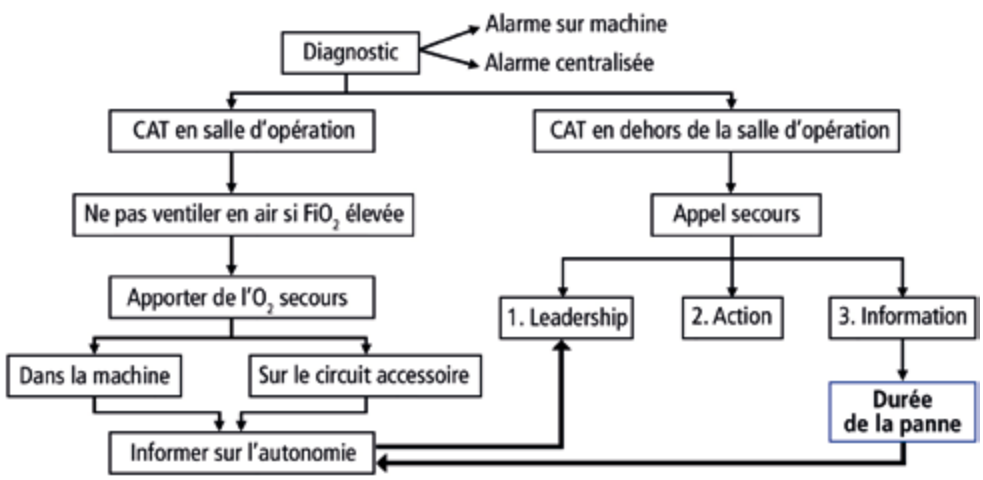


Figure 17-2 Analyse de risque de coupure en oxygène. Ceci est un exemple et doit être adapté aux conditions locales.
CAT : conduite à tenir.

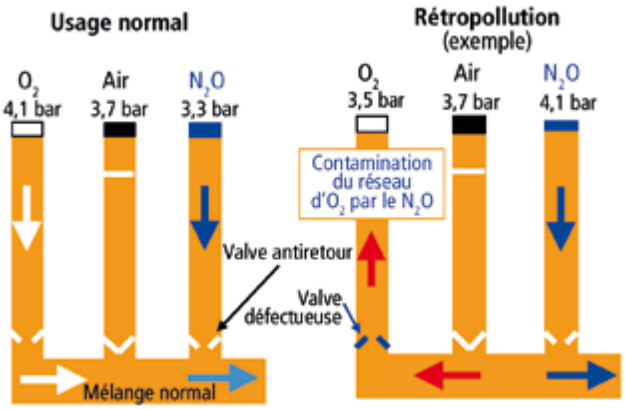


Figure 17-3 Schéma du mécanisme de rétropollution de gaz médicaux.

Les onduleurs fournissent immédiatement du courant. Leur autonomie dépend de leur capacité et de la puissance des appareils qui lui sont connectés mais est rarement suffisante pour assurer la continuité des soins jusqu'à leur terme. Le prix de ces appareils est directement en relation avec leur puissance. Les réchauffeurs sont gros consommateurs d'énergie et doivent être exclus de la procédure.

Les groupes électrogènes ont une autonomie plus longue mais ne fournissent une puissance efficace qu'après une ou deux minutes. Les groupes électrogènes et les onduleurs sont complémentaires et donnent un haut niveau de sécurité quelle que soit la coupure électrique.

Il est logique d'installer dans chaque salle une prise directement branchée sur le réseau EDF, sans connexion avec le réseau protégé. Cette prise, dûment identifiée, sera utilisée en cas de court-circuit sur le réseau ondulé.

Fonctionnalités du circuit d'anesthésie

Elles concernent le circuit de ventilation, le ventilateur et l'administration des agents halogénés.

Circuit de ventilation ouvert ou semi-ouvert

Il permet d'apporter l'O_2, d'éliminer le CO_2 et d'administrer des gaz anesthésiques.

Selon le type de circuit, le CO_2 est éliminé soit à travers une valve de non-réinhalation (circuit ouvert comme le circuit accessoire), soit en gardant le même conduit pour l'inspiration et l'expiration mais en rinçant cet espace par un haut débit de gaz frais (circuit semi-ouvert ou à réinhalation partielle) soit en absorbant le CO_2 par de la chaux sodée (circuit fermé ou semi-fermé).

Circuit accessoire

Ces systèmes sont munis d'une valve qui sépare les gaz frais lors de l'inspiration des gaz expirés qui sont dirigés à l'extérieur. Chez l'adulte, les valves les plus utilisées sont la valve d'Ambu E™ ou la valve de Ruben et, chez l'enfant, la valve de Digby-Leigh™ (Figure 17-4). Elles sont réputées avoir un faible espace mort et une faible résistance. Ces performances s'effondrent après stérilisation et lors d'utilisation fréquente [8]. Le débat circuit principal versus circuit accessoire a été mené il y a plus de dix ans [9] et il peut être considéré comme clos. L'intérêt du circuit accessoire à l'induction et au réveil se résume à l'aspect ergonomique et à la puissance des habitudes acquises précocement... Il n'apporte aucun avantage du point de vue mécanique (résistance du circuit, fiabilité) ni cinétique puisque la rapidité de l'induction et du réveil n'est pas meilleure avec ces circuits comparés au circuit filtre à haut débit de gaz frais. La vérification du circuit accessoire avant utilisation pose souvent des problèmes du fait de l'absence de procédures validées et de la difficulté des mesures objectives sur ces appareils rudimentaires. Comme pour tout circuit d'anesthésie, ils doivent être monitorés tant au plan de la composition des gaz inspirés et expirés qu'au plan mécanique (volume et pression

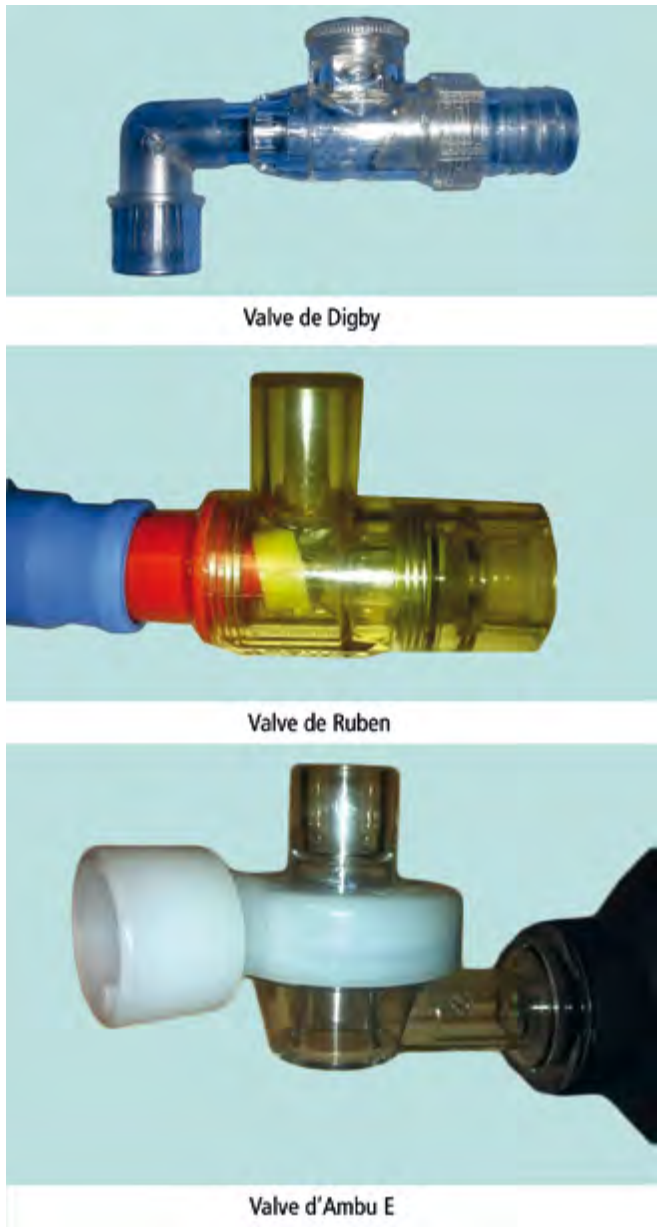


Figure 17-4 Photos des valves de non-réinhalation les plus utilisées.

des voies aériennes). Ceci n'est pas possible en ce qui concerne les pressions et le volume courant. Enfin, les performances des valves des circuits accessoires s'altèrent avec la stérilisation : apparition de fuites et surtout augmentation des résistances.

L'utilisation d'un circuit accessoire est indiquée quand le circuit principal est défaillant. Le monitorage prévient le clinicien de l'anomalie de fonctionnement du circuit principal et lui permet de prendre la décision de passer sur le circuit accessoire. Sa présence est donc obligatoire dans la machine ou fixée dessus selon les cas.

Circuits à réinhalation partielle

Ces circuits ont été classés par Mapleson en fonction de la disposition de leurs constituants. Leur description et leur mode d'emploi ont largement été expliqués dans la littérature [10]. La difficulté du monitorage, la consommation élevée de gaz frais, la pollution, les risques d'hypercapnie sont les raisons de leur mise en désuétude.

Circuit filtre

Le circuit filtre s'oppose point par point : il est facile de le contrôler avant utilisation selon des procédures validées, il dispose de l'ensemble du monitorage, il est plus économique et moins polluant, sa maintenance peut être parfaitement standardisée.

Les composants sont schématisés en Figure 17-5. Les gaz expirés et les gaz frais sont recueillis dans un ballon ou dans un soufflet accordéon, ou un cylindre avec piston ou une chambre à membrane déformable. Le réservoir se distend à l'expiration pour se remplir du mélange gazeux destiné au patient (gaz expirés et/ou gaz frais). Une fois rempli de gaz, il est comprimé pour insuffler le volume courant.

Le recueil des gaz s'effectue selon deux modalités :

– ou le réservoir se distend sous l'effet de la poussée des gaz expirés « expansion passive » et la pression de fin d'expiration est proche de 2 cmH_2O (correspondant à la pression d'ouverture de la valve d'échappement automatique) ; en cas de fuite, le réservoir se remplit de façon incomplète et le Vt peut ne pas pouvoir être délivré ;

– ou le réservoir se distend sous l'effet de la pesanteur (élément lesté) ou du dispositif moteur « expansion active » et il génère une pression négative. Dans ce cas, le dispositif de recueil des gaz est associé à un ballon réservoir qui fait office de collecteur préalable de gaz expirés et de gaz frais. L'appareil comporte une valve d'admission d'air qui entre en fonction quand le ballon réservoir est vide pour éviter que la pression expiratoire ne devienne négative. En cas de fuite, l'alarme est donnée par une baisse de la FiO_2.

Propriétés des circuits selon le réservoir de gaz

AVEC UN SOUFFLET DESCENDANT

– La ventilation est maintenue même en cas de fuite.

– En position de repos, le soufflet est rempli et il n'est pas nécessaire de le remplir lorsque l'on débute la ventilation mécanique.

– L'aspiration d'air additionnel étant possible, la concentration des gaz dans la machine n'est pas garantie et la présence d'un mélange 3 gaz doit alarmer.

– En cas de fuites, la pression du circuit devient légèrement négative.

AVEC UN SOUFFLET ASCENDANT

– En position de repos, le soufflet est vide et il est nécessaire de le remplir avant le début de la ventilation mécanique.

– La composition des gaz dans le circuit est stable, d'autant plus que sur certains appareils, le remplissage rapide peut se faire à partir des gaz frais réglés par le clinicien.

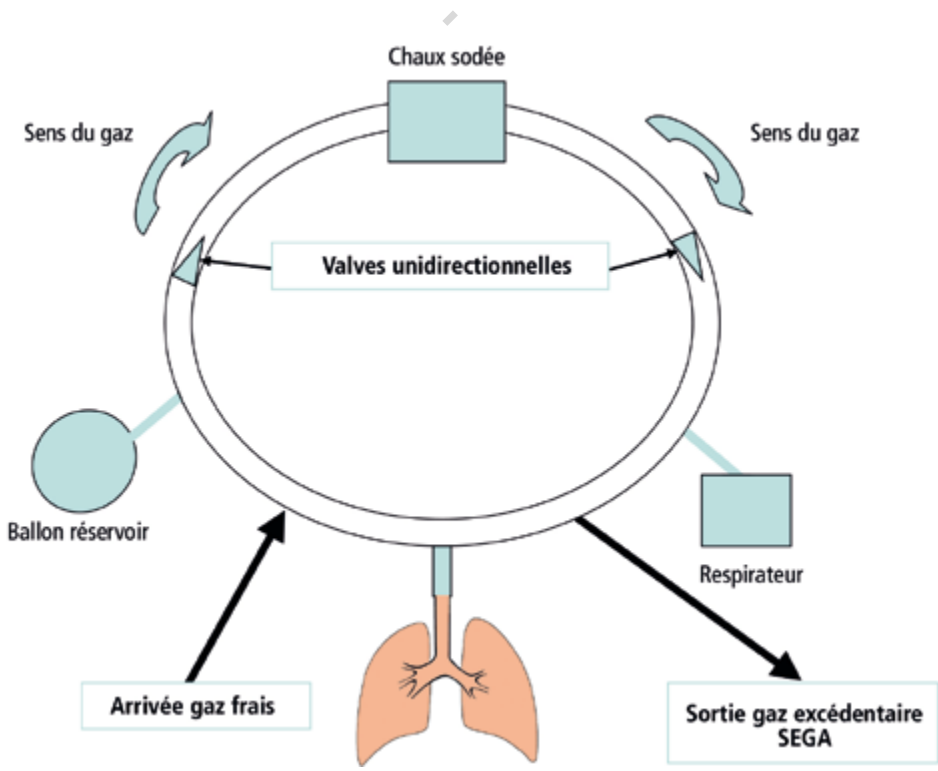


Figure 17-5 Composants du circuit filtre. Ils sont tous présents mais à un emplacement qui change d'une machine à l'autre.

AVEC UN MOTEUR

Les deux modes de réaction s'observent et il faut bien étudier ce point spécifique avant la première utilisation de la machine.

Ballon réservoir

Le ballon réservoir a diverses fonctions : recueillir les gaz frais et les gaz expirés, empêcher la constitution d'une pression négative dans le circuit, permettre la ventilation manuelle et spontanée. Le ballon réservoir est raccordé au circuit par une valve dite d'isolement qui se ferme à l'insufflation, pour empêcher les gaz insufflés d'y pénétrer et s'ouvre à l'expiration pour permettre le recueil des gaz expirés. Son volume est adapté au poids du patient.

Valves

Les ventilateurs comportent des valves passives et des valves actives, pour régler la circulation des gaz en ventilation automatique, manuelle et spontanée. Elles sont situées au niveau du ventilateur et/ou de son circuit.

VALVES PASSIVES

- Valves unidirectionnelles (inspiratoire et expiratoire). Elles imposent le trajet des gaz dans le ventilateur et le circuit. Il s'agit de valves à dôme ou de valves à clapet.
- Valve d'échappement de gaz excédentaires. Elle laisse sortir des gaz, quand une pression critique d'ouverture de valve est atteinte dans le circuit. Elle s'ouvre notamment en fin d'expiration, quand l'entrée de gaz frais est supérieure à la sortie des gaz par captation ou fuite. Elle est située sur le segment expiratoire. En mode manuel, cette valve s'appelle la « valve APL » ou *adjusted pressure limit*. Attention, dans la plupart des machines, cette valve n'est pas calibrée et elle autorise parfois des ventilations à des niveaux de pression dangereux ; c'est la raison pour laquelle il faut toujours surveiller la pression des voies aériennes lors de l'utilisation de cette valve : ventilation manuelle, manœuvre de recrutement par exemple.

Elle permet généralement deux modes de fonctionnement (automatique et manuel spontané), par bascule d'un levier ou par une commande à l'écran. En ventilation mécanique, elle est maintenue fermée. La valve s'ouvre en fin d'expiration pour une pression positive fixe de 2 cmH_2O pour permettre le remplissage du réservoir (ballon ou soufflet). La valve d'échappement établit donc une légère pression positive, égale à sa pression d'ouverture, soit 2 cmH_2O.

VALVE DE PEP RÉGLABLE

En ventilation contrôlée, il s'agit d'une valve classique comme pour tous les respirateurs. En ventilation manuelle et spontanée, la valve s'ouvre chaque fois qu'est atteinte une pression réglable comprise entre 2 et 20 cmH_2O, quel que soit le moment du cycle ventilatoire.

VALVE DE SÉCURITÉ

Elle équipe tous les ventilateurs et s'ouvre à une pression fixe, le plus souvent comprise entre 30 et 40 cmH_2O.

VALVES ACTIVES

Télécommandées ou pilotées par l'appareil, elles commandent le passage des gaz à la manière d'un robinet actionné à distance. En règle générale, elles sont fermées à l'insufflation et ouvertes à l'expiration :

– valve télécommandée expiratoire, faisant office de valve séparatrice de circuit en empêchant la pénétration des gaz dans le segment expiratoire au moment de l'insufflation et vice versa ; certaines assurent aussi la fonction de valve de PEP ;

– valve télécommandée d'isolement de la valve d'échappement de gaz excédentaires, empêchant la sortie des gaz au moment de l'insufflation ;

– valve télécommandée d'isolement du ballon réservoir, empêchant la pénétration du volume courant dans le ballon réservoir au moment de l'insufflation.

Absorption du CO_2

De gros progrès ont été réalisés dans la conception et la fabrication de la chaux sodée. Même si ces nouveaux produits sont plus coûteux, ils sont plus fiables et moins toxiques. Les granules doivent être résistants pour être performants et limiter l'apparition de poussières qui favorise la dégradation du canister.

Il est habituel de surveiller la couleur de la chaux sodée pour décider de son éventuel remplacement. De fait, le changement de couleur de la chaux varie en intensité et en durée, rendant ce paramètre peu fiable. La surveillance de la $PICO_2$ apparaît plus simple et plus fiable.

Le danger de la chaux sodée survient lorsqu'elle est déshydratée. Dans ce contexte, il y a production de monoxyde de carbone à des niveaux qui dépendent du débit de gaz frais et de la qualité de la chaux [11].

Le sévoflurane peut se dégrader en composé A sous certaines conditions : anesthésie très longue, bas débit de gaz frais, forte concentration de sévoflurane, chaux de mauvaise qualité et température du canister élevée. Il semble bien que la toxicité de ce composé A chez l'homme n'est pas observée car les concentrations atteintes ne sont pas assez élevées.

De fait le vrai risque est dans l'utilisation d'une chaux déshydratée avec pour conséquences :

– une élévation de la température du canister exceptionnellement tenu comme responsable de brûlures ;

– un risque de libération de monoxyde de carbone voire de composé A.

Dès lors, des mesures de précautions doivent être prises :

– stockage de la chaux dans des bidons fermés ou utilisation de bac à usage unique ;

– remplacer la chaux lorsqu'elle a été exposée à l'air et ne pas tenter de l'arroser ;

– éviter le passage de tout débit de gaz frais à travers le bac entre deux patients ;

– débrancher les tuyaux de gaz de la machine en fin de programme ;

– vérifier régulièrement la température du canister ;

– vérifier la corrélation entre le pourcentage affiché par l'évaporateur et celui mesuré par le moniteur.

Administration de gaz halogéné

Elle est réalisée par des évaporateurs ou des injecteurs sous contrôle de la mesure de la concentration inspirée et expirée du gaz en question. Ce matériel est faible mais doit être maintenu selon les préconisations du fabricant. Il n'y a pas d'études cliniques ayant comparées les évaporateurs aux injecteurs à ma connaissance.

Le point fondamental est d'adapter le débit de gaz frais aux conditions cliniques. L'utilisation d'un bas débit de gaz frais à l'induction et au réveil présente de fortes justifications

physiopathologiques et cliniques [12]. L'apprentissage sur les logiciels comme Gasman® est très utile pour acquérir la maîtrise des concepts d'administration des gaz halogénés.

Plusieurs machines délivrent les halogénés à objectif de concentration expirée [13]. Ces systèmes sont fiables à condition que la *check-list* soit passée correctement. Il semble qu'ils permettent de réduire la quantité totale de gaz halogénés administrés lors des anesthésies durant plus de 90 minutes.

Réchauffement et humidité

L'absorption du CO_2 par la chaux sodée génère de la chaleur et de l'humidité. Ceci est bénéfique par la limitation des pertes thermiques liées à l'humidification des gaz inspirés et l'absence de dessèchement des sécrétions trachéobronchiques. Cette humidité est gênante pour la machine qui peut être noyée dans certaines circonstances : absence de réchauffement du bloc patient, basse température de la salle d'opération, utilisation d'un filtre antibactérien (pourtant indispensable). En cas de problèmes, il est nécessaire de développer une procédure spécifique : ouverture du circuit patient après utilisation, changement de tuyau, vidange des pièges à eau, réchauffement des tuyaux patients par exemple.

Pollution et gaz anesthésiques

Les gaz anesthésiques sont réputés comme étant polluants. La pollution concerne le personnel soignant d'une part et l'atmosphère. Le N_2O semble jouer un rôle prépondérant, soit directement, soit par des interactions avec les gaz halogénés.

Impact des gaz anesthésiques sur le personnel

En dépit de résultats conflictuels, la littérature laisse supposer que les gaz anesthésiques sont responsables d'un risque génotoxique. Ces gaz étant le plus souvent administrés en association, il est difficile de faire la part entre l'action individuelle de chaque agent et leurs effets synergiques [14]. Cet effet est proportionnel au degré d'exposition du personnel qui dépend des pratiques et des moyens de prévention [15].

Impact sur l'écologie atmosphérique

Le N_2O détruit la couche d'ozone comme le font les chlorofluorocarbones, mais avec une moindre importance [16]. L'action du sévoflurane et du desflurane sur la couche d'ozone est négligeable.

Les gaz anesthésiques majorent également l'effet de serre par le même mécanisme que le CO_2. À l'horizon de 20 ans, cet effet est particulièrement marqué pour le desflurane. L'importance quantitative du N_2O s'accroît avec le temps du fait de sa longue demi-vie dans l'atmosphère.

Moyens de prévention

Diminuer voire arrêter l'administration des gaz anesthésiques est une méthode immédiatement efficace. Si l'arrêt de l'administration du N_2O est facile à réaliser et peu contraignant, l'arrêt des gaz halogénés n'est pas réaliste du fait d'indications électives incontournables. L'utilisation de très bas débit de gaz frais est donc fortement recommandée. Il convient de limiter les fuites, en particulier lors de l'induction et n'introduire les gaz anesthésiques que lorsque le circuit de ventilation est à peu près étanche. L'absorption des gaz halogénés par un filtre à charbon activé est efficace mais présente deux inconvénients : budgétaire car ceci représente un coût réel non financé et logistique car ces filtres doivent être incinérés pour éviter qu'ils ne relarguent le gaz absorbé.

Pour limiter l'impact sur le personnel, il convient de correctement ventiler la salle d'opération et d'éliminer ces gaz à travers un système d'évacuation des gaz anesthésiques (SEGA). Ceci est réglementaire. Ces SEGA doivent être contrôlés et maintenus pour conserver leur efficacité.

Respirateurs d'anesthésie

La compression des gaz pendant l'insufflation est effectuée dans une enceinte de compression par un gaz comprimé ou par un moteur pneumatique ou électrique. Dans le premier cas, il s'agit de ventilateurs à circuit double (le circuit patient et le circuit moteur) et, dans le second, de ventilateurs à circuit unique (le circuit patient).

Ventilateurs à circuit double

Les appareils de ce type comportent un circuit primaire comprimant un circuit secondaire, inclus dans le premier ou situé à son contact (Figure 17-6). Ils sont aussi appelés « compresseurs pneumatiques de ballon ou de soufflet » (*pneumatical bag* ou *bellows squeezers*).

Le circuit primaire (ou circuit moteur) est constitué d'une enceinte de compression, étanche, le plus souvent transparente, alimentée en gaz moteur. Le gaz moteur est l'O_2 ou l'air comprimé ou l'air ambiant.

Le circuit secondaire (ou circuit patient) est constitué par un élément de recueil et d'insufflation consistant en un ballon, un soufflet accordéon ou une chambre à membrane déformable. Ballon et soufflet sont inclus dans le circuit primaire alors que la membrane déformable est mitoyenne aux deux circuits.

Tous les ventilateurs ayant un élément d'insufflation « à expansion passive » sont à circuit double. Mais certains ventilateurs à double circuit ont un élément d'insufflation « à expansion active ». Il s'agit de ceux comportant un soufflet lesté descendant à l'expiration.

Ventilateurs de type « soufflet dans l'enceinte »

Selon le mode de fixation du soufflet accordéon, celui-ci est soit descendant, soit ascendant à l'expiration.

Ventilateurs à soufflet descendant à l'expiration

Ce sont des appareils à soufflet descendant à l'expiration et ascendant à l'insufflation. Pour faciliter le déplissement du soufflet, son fond est lesté. Ce lest peut d'ailleurs augmenter en cours d'utilisation par suite de l'accumulation d'eau de condensation.

En l'absence d'un ballon réservoir dans lequel le soufflet peut puiser, avec présence d'une entrée d'air ambiant ou d'un défaut d'étanchéité du circuit ou du ballonnet de la sonde d'intubation, de l'air ambiant est alors aspiré et un mélange hypoxique peut se constituer, ou le patient se réveiller. De plus, en cas de débranchement

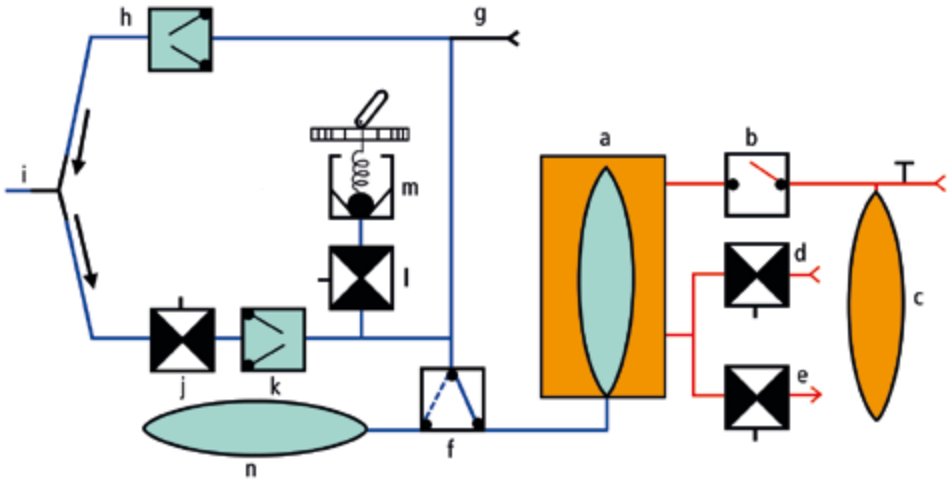


Figure 17-6 Représentation schématique du montage d'un ventilateur de type *bag in a box*. (D'après Otteni JC, Steib A, Galani M, et al. Appareils d'anesthésie-ventilateurs. Disponible sur http://urgencetaysir.over-blog.com/article-appareils-d-anesthesie-ventilateurs-61477653.html).
a : soufflet et *bag in a box* ; b, d, e : circuit gaz moteur ; c : circuit de secours ; f : sélecteur ventilation manuelle et mécanique ; g : arrivée de gaz frais ; h, k : valves unidirectionnelles ; i : segment de raccordement au patient ; j : valve expiratoire du respirateur ; l : valve APL ; m : valve d'échappement des gaz excédentaires en ventilation mécanique.

accidentel du patient, de l'air ambiant est aspiré qui leurre le spiromètre expiratoire et son alarme, le soufflet continuant à se distendre et à être comprimé « normalement ». De ce fait, une alarme de débranchement de type volumétrique ne convient pas à ce type de ventilateur quand son soufflet n'est pas associé à un ballon.

Le fonctionnement des respirateurs à piston se rapproche de ceux à soufflet descendant.

Ventilateurs à soufflet ascendant à l'expiration

Ce sont des appareils à soufflet ascendant à l'expiration et descendant à l'insufflation. Ils ne disposent pas de ballon recueillant les gaz expirés et les gaz frais. Ceux-ci vont directement au soufflet qu'ils déplissent en générant une légère pression positive de fin d'expiration (PEP). Ils permettent une bonne détection d'une fuite au niveau du circuit (la hauteur d'ascension du soufflet à l'expiration diminue progressivement) et du débranchement accidentel du patient (le soufflet ne se soulève plus).

Ventilateur de type « enceinte à membrane »

Le ventilateur Zeus™ (Drager) comporte plusieurs enceintes de ventilation. Chacune est divisée par une membrane mobile mitoyenne en deux compartiments, l'un moteur (circuit primaire), l'autre appartenant au circuit patient (circuit secondaire). Le nombre d'enceintes en fonction dépend du volume courant réglé, de façon à limiter le volume compressible. La membrane en caoutchouc comporte, sur son versant circuit moteur, un disque en aluminium à partir duquel un capteur de déplacement détermine le volume et le débit des gaz dans le compartiment patient. L'enceinte fait donc aussi office de spiromètre. Les compartiments moteurs sont actionnés par un dispositif pneumatique automatique ou un ballon. Le déplacement des membranes génère le volume courant.

Le circuit patient proprement dit est dépourvu de valves unidirectionnelles. Le sens unique de circulation est imposé par une turbine assurant un débit continu des gaz présents dans le circuit de 70 L/min. Elle homogénéise le mélange gazeux et améliore l'absorption du CO_2.

Compte tenu de la présence de la turbine, il n'existe pas de véritables segments, inspiratoire et expiratoire, puisque dans l'ensemble du circuit circule un mélange gazeux à composition homogène. Ainsi, le segment « expiratoire » sert aussi de segment inspiratoire si le patient inspire avec un débit de pointe supérieur à 70 L/min. Il en est de même du segment « inspiratoire » pour l'expiration. En définitive, avec les débits inspiratoires et expiratoires élevés, les deux segments entrent simultanément en fonction. Ceci diminue considérablement les résistances, qui correspondent alors au quart de celles opposées par un seul tuyau.

Les débits et volumes mesurés dans les enceintes servent de rétrocontrôle du fonctionnement du ventilateur. Quand le volume des gaz contenus dans le système augmente, l'excédent est évacué par la valve d'échappement. Quand il diminue, des gaz (O_2, N_2O, air) et/ou des vapeurs anesthésiques s'ajoutent automatiquement en fonction des concentrations mesurées par les analyseurs et celles qui sont souhaitées.

Le ventilateur Flow-I™ (Maquet) est équipé d'un système de réinhalation appelé *Maquet Volume refector*. Son volume est de 1,2 L, ce qui est très faible comparé à la concurrence. Il présente une ouverture à chaque extrémité. Le mélange de gaz expiré est introduit à une extrémité du système en serpentin. Celui-ci pousse littéralement le gaz à l'autre extrémité pour l'insuffler au patient en y ajoutant de l'O_2. Il n'y a pas mélange de gaz inspiré et expiré, le serpentin étant suffisamment long. Le volume exhalé passe à travers l'absorbeur de CO_2 ; le volume courant étant calculé par le rapport entre la ventilation minute et le débit de gaz frais. Une éventuelle fuite est compensée par de l'O_2 automatiquement pour maintenir le volume interne.

Comparaison de la performance des respirateurs d'anesthésie

L'inconvénient majeur de ce type de respirateur est le volume important du circuit d'anesthésie. Ceci concourt à l'allongement de la constante de temps du circuit et à la majoration de l'espace mort compressible en cas de ventilation en pression positive. Les appareils modernes sont équipés de systèmes de correction automatique de compliance interne ; ce système mesure la compliance du circuit lors de la vérification systématique avant utilisation. Plus la pression du circuit est élevée plus la quantité de gaz comprimé est importante. Le ventilateur tient compte de ce phénomène et adapte le volume délivré à la pression dans le circuit. Ces systèmes de correction sont efficaces et autorisent l'utilisation de la même machine pour les enfants et les adultes à condition d'adapter les tuyaux et les capteurs (éventuellement) au poids de l'enfant. Elle est effectuée régulièrement par l'équipe de S. Jaber. Depuis 2000, tous les respirateurs d'anesthésie ont les mêmes performances que ceux de réanimation. Ceci concerne la délivrance des volumes, l'exactitude des mesures, la compensation de compliance et la dynamique des triggers [17]. Ceci a été confirmé très récemment par un large travail montré lors du congrès de la Sfar en 2011. Que la commande du soufflet soit électrique ou pneumatique, les ventilateurs sont tous capables de délivrer, en mode volume, le volume courant souhaité par le clinicien dans les limites physiologiques.

Ventilation mécanique et circuit filtre

Fait important et récent : la ventilation dans le circuit principal après l'induction permet de contrôler réellement la ventilation en mettant en route le respirateur [18]. Ceci permet de réduire considérablement les pressions d'insufflation surtout lorsqu'une ventilation en mode pression a été débutée. Il est ainsi possible de ventiler de façon satisfaisante pour des pressions d'insufflation de l'ordre de 10 cmH_2O [18]. Cette recommandation a été incluse dans les recommandations de la conférence d'experts sur l'intubation difficile parues en 2007 pour le texte court et en 2008 pour le texte long [19]. La pression d'insufflation à partir de laquelle le risque d'insufflation gastrique devient significatif est d'environ 20 cmH_2O chez l'adulte [20]. Il est d'autant plus faible que l'enfant est jeune, atteignant 10 cmH_2O chez le nourrisson [21].

Réglages classiques du ventilateur

En ventilation à pression contrôlée, les réglages utiles se limitent à ceux du volume courant, de la fréquence respiratoire et de la PEP. L'hypoxémie peropératoire est largement dépendante de la présence de micro-atélectasies. Les variations importantes du volume pulmonaire induites par des grands Vt sont délétères pour le poumon et il est indispensable de régler le Vt autour de 6 à 8 mL/kg du poids idéal. Ceci a été montré clairement dans des conditions cliniques très variées :

– en ventilation unipulmonaire pendant la chirurgie œsophagienne (protective ventilation 5 mL/kg PEEP 5 versus ventilation conventionnelle 9 mL/kg ZEEP). Amélioration de l'oxygénation, diminution de la durée de ventilation mécanique postopératoire, diminution des marqueurs de l'inflammation pulmonaire [22] ;

– chez le vieillard : manœuvre de recrutement + Vt 6 mL/kg poids idéal, + 12 cmH_2O PEEP versus pas de manœuvre de recrutement + Vt 10 mL/kg poids idéal + ZEEP. Amélioration de l'oxygénation et de la mécanique respiratoire mais pas de modification des marqueurs pulmonaires [23] ;

– chez l'obèse morbide : recommandations proposées par P. Pelosi : Vt 6-10 mL/kg poids idéal, ajuster la fréquence respiratoire pour la $PaCO_2$ et manœuvre de recrutement (35-55 cmH_2O pour 6 secondes) suivie par une PEEP de 10 cmH_2O [24].

Tous ces travaux ont été confirmés par une large étude multicentrique prospective montrant l'importance de limiter le volume courant entre 6 et 8 mL/kg de poids idéal avec une PEEP et des manœuvres de recrutement régulières [47].

Les anesthésies sous ventilation contrôlée font baisser la CRF par collapsus alvéolaire, avec altération de l'oxygénation. La PEP permet de rouvrir des alvéoles. Il y a quelques années, cette pratique était peu utilisée au cours des anesthésies car les problèmes d'oxygénation sont, au premier abord, facilement corrigés par une augmentation de la FiO_2. Néanmoins, l'utilisation de FiO_2 élevée favorise l'extension des micro-atélectasies et doit être utilisée avec prudence. Les manœuvres de préoxygénation ont été incriminées dans la genèse des atélectasies ; une manœuvre de recrutement alvéolaire permet de les corriger. Le soupir automatique (augmentation du temps d'insufflation de 100 % tous les 50 ou 100 cycles) est inefficace [25]. L'utilisation d'une FiO_2 à 0,8 induit le même pourcentage d'atélectasies, mais dans un délai plus long [26].

Deux méthodes, éventuellement associées, sont proposées pour restaurer l'oxygénation : la PEP et les manœuvres de recrutement alvéolaire. La manœuvre de recrutement la plus simple consiste à passer la machine d'anesthésie en mode manuel et à régler la pression par ajustement de la valve APL pour maintenir la pression pulmonaire largement au-dessus de 30 cmH_2O pendant 10 à 15 secondes [27]. Les effets hémodynamiques d'une telle manœuvre ne sont pas négligeables et elle ne peut être réalisée qu'en état hémodynamique satisfaisant [24]. L'autre manœuvre consiste à ventiler pendant une minute à haut niveau de PEP (20 cmH_2O) et grand volume courant pour obtenir une pression d'insufflation proche de 40 cmH_2O. Cette dernière méthode est utilisée lorsque la saturation initiale est basse et qu'une apnée risque de l'aggraver. Ces méthodes de recrutement sont maintenant automatisées sur les machines les plus modernes.

Une manœuvre de recrutement (40 cmH_2O pendant 15 secondes) permet de lever les micro-atélectasies postinduction si elle est suivie par l'application d'une PEP à 10 cmH_2O [28]. Pendant les cholécystectomies laparoscopiques, les manœuvres de recrutement n'améliorent l'oxygénation que pendant la chirurgie [29]. L'instauration d'une PEP est indiquée chez les obèses pour améliorer l'oxygénation [24]. Elle n'est pas toujours bien tolérée d'un point de vue hémodynamique. Elle est inutile pour prévenir les embolies gazeuses. L'amélioration de l'oxygénation par la méthode de recrutement a également été démontrée en pédiatrie [30].

Mode pression contrôlée

La principale caractéristique de ce mode est la forme du débit inspiratoire. Le débit est décélérant pour que la pression d'insufflation reste constante (*voir* Figure 17-1). En cela, le mode en pression s'oppose au mode en volume où le débit est constant pendant l'insufflation et la pression s'accroît progressivement. L'efficacité du mode en pression contrôlée dépend principalement du pic de débit que le ventilateur est capable de générer en début d'inspiration. Les caractéristiques de ce mode sont rappelées au Tableau 17-II.

Tableau 17-II Résumé des propriétés différenciant les modes volume et pression contrôlée.

	Volume contrôlé	*Pression contrôlée*
Consigne de réglage	Réglage du Vt : la pression d'insufflation dépend de l'impédance thoracopulmonaire	Réglage de la pression d'insufflation : le volume insufflé dépend de l'impédance thoracopulmonaire
Débit d'insufflation	Débit constant	Débit décélérant
Ventilation à fuites	Diminution du Vt expiré	Meilleur maintien du Vt
Monitorage	Pression d'insufflation	Volume courant

Fait très important, le paramètre de réglage principal est le niveau de pression qui détermine le volume courant selon les conditions mécaniques en aval. Il y a opposition entre les deux modes ventilatoires :

– **en mode volume**, le volume courant est réglé et la pression d'insufflation est d'autant plus élevée que les conditions mécaniques d'aval sont défavorables (compliance ou résistance) ;

– **en mode pression**, la pression d'insufflation est réglée et le volume courant délivré est d'autant plus important que les conditions mécaniques d'aval sont favorables.

Le mode en pression nécessite une surveillance très attentive du volume courant et un réglage serré des alarmes hautes et basses du Vt. En cas d'augmentation importante des résistances, le patient peut ne plus être ventilé : en cas d'amélioration de l'impédance thoracopulmonaire (curarisation, changement de position...), des augmentations majeures de volume courant peuvent être observées.

Le mode en pression présente deux avantages, il permet :

– de mieux gérer les fuites (masque laryngé ou sonde sans ballonnet) ; le volume courant est plus facilement maintenu ;

– de diminuer la pression d'insufflation pour un même volume courant [31].

Ces deux avantages sont cliniquement importants lors de la ventilation au masque facial ou laryngé chez l'adulte [32] et en pédiatrie [33].

La limitation des pressions d'insufflation n'a pas montré d'intérêt lors de la ventilation unipulmonaire, au cours de la cœlioscopie et même de la prostatectomie sous robot [34].

L'utilisation de ce mode ventilatoire nécessite une formation. Tout changement d'impédance thoracique va modifier le niveau de ventilation dans un sens ou dans l'autre. La ventilation n'étant pas stable, la surveillance du volume minute (ou mieux du Vt) est impérative. Le monitorage des courbes pression-volume est d'un grand intérêt parce qu'il détecte précocement les modifications de mécanique respiratoire, particulièrement lorsqu'elles sont liées à des variations de profondeur d'anesthésie. Il convient de mémoriser une boucle sous anesthésie profonde et de la comparer aux boucles affichées en permanence. S'il n'est pas possible de visualiser les boucles, la surveillance portera sur les courbes de tendance de la pression des voies aériennes et du Vt.

Pour pallier les variations de ventilation en rapport avec les modifications d'impédance thoracopulmonaire, le mode dit *auto-flow* ou pression contrôlée à volume garanti a été conçu. L'anesthésiste règle une consigne de volume courant et la machine ajuste la pression d'insufflation pour garantir l'administration du volume désiré en mode débit décélérant. Ce mode est séduisant mais son intérêt clinique n'a pas encore été démontré. Il est néanmoins logique de penser que ce mode donne plus de sécurité que la mode pression contrôlée du fait qu'il garantit un niveau de ventilation stable en cas de modifications de la mécanique respiratoire.

Modes autodéclenchés

L'avantage majeur des circuits-filtre est qu'ils permettent le passage ventilation spontanée/ventilation contrôlée en activant un simple commutateur. Le circuit patient et le monitorage gardent les mêmes fonctionnalités, quel que soit le mode ventilatoire. Ceci ne représente pas un simple gadget puisque cette fonction est utilisée au moins deux fois pour chaque anesthésie générale : lors de l'induction (passage de la ventilation spontanée lors de la préoxygénation à la ventilation manuelle puis mécanique) et lors du réveil (sevrage de la ventilation mécanique).

Il convient de distinguer deux modes : la VACI (ventilation assistée contrôlée intermittente) et l'aide inspiratoire (AI). En VACI, les cycles sont à débit constant alors qu'en AI, ils sont de type débit décélérant. Certains ventilateurs délivrent des Vt non déclenchés que lorsque le temps expiratoire devient supérieur à une valeur réglable ; il s'agit d'une sécurité d'apnée. D'autres insufflent systématiquement des cycles imposés ; il s'agit d'une ventilation dite de sécurité. Ce deuxième mode est moins logique car les cycles imposés ne tombant pas forcément en phase inspiratoire, ils ne donnent pas lieu à une amélioration de la ventilation.

La littérature concernant l'intérêt de la VACI en anesthésie est pauvre. Ceci est probablement lié à la difficulté d'adapter le patient à ce mode ventilatoire. En effet, le patient tolère l'insufflation mécanique qu'il a déclenchée si l'augmentation inspiratoire du volume pulmonaire est rapidement satisfaite. En VACI, l'existence d'un trigger inspiratoire en pression et d'un débit d'insufflation constant retarde l'augmentation du volume pulmonaire.

Il est bien plus facile d'adapter un patient en aide inspiratoire du fait d'un trigger inspiratoire en débit et d'un débit inspiratoire décélérant. De plus, l'existence d'un trigger expiratoire permet d'arrêter l'insufflation dès que le patient débute l'expiration. Il est néanmoins nécessaire d'y adjoindre un temps inspiratoire maximum autorisé pour arrêter l'insufflation en présence de fuites. A priori, il apparaît logique de régler le niveau de trigger au minimum ; néanmoins, un trigger trop sensible expose au risque d'autodéclenchement pour des dépressions trachéales très faibles, telles que celles générées par les contractions cardiaques. Le niveau d'aide dépend des conditions mécaniques du système respiratoire et doit être adapté en fonction du patient (obésité, BPCO) et en fonction du niveau d'assistance respiratoire que le clinicien choisit. Des logiciels sophistiqués permettent de gérer automatiquement ces paramètres soit pour ajuster le niveau de ventilation sur l'hématose [35, 36], soit pour raccourcir la durée de sevrage [37].

Des travaux récents ont rapporté des résultats encourageants pour :

– le masque laryngé [32] ;

– la cœlioscopie comparée avec la ventilation contrôlée ;

– l'assistance ventilatoire au cours de l'intubation sous fibroscopie en réanimation [38] et au bloc opératoire [39] ;

– la préoxygénation chez l'obèse où l'AI permet d'obtenir une $FetO_2$ satisfaisante chez plus de patients dans un laps de temps plus court [40] et chez le sujet sain [41].

Ce mode ventilatoire prédispose à l'instabilité et, lorsqu'il est choisi, il convient d'accepter une certaine irrégularité des cycles respiratoires.

Fait très important, l'ensemble de ces nouveaux modes semble intéressant et utile mais requiert une attention soutenue pour adapter les réglages du respirateur et/ou la profondeur d'anesthésie aux modifications induites par le patient.

Monitorage de la machine d'anesthésie

Surveillance de la mécanique respiratoire

L'affichage des courbes débit-volume et pression-volume rend de grands services à condition de savoir les interpréter. Il convient de bien repérer les modifications des courbes qui traduisent des moments précis du cycle de ventilation (Figures 17-7 et 17-8).

En l'absence de boucle, la lecture des courbes en fonction du temps reste instructive pour suivre en continu l'évolution de la mécanique respiratoire :

– valeur du débit en fin d'expiration : reflet de l'hyperinflation dynamique ;

– valeur de la pression de fin d'insufflation (Figure 17-9) : reflet de la compliance totale (compliance statique + résistance) s'il n'y a pas de temps de pause ou de la compliance statique s'il y a un temps de pause. Pour la majorité des patients sans antécédents cardiopulmonaires, la pression dite de pic suffit puisque les modifications de mécanique respiratoire sont très dépendantes de la compliance pariétale (relâchement musculaire, position peropératoire).

Il convient de connaître le lieu de la mesure : les capteurs situés dans la machine surveillent son fonctionnement et n'identifient pas certaines pathologies comme un bronchospasme (en dehors d'un problème matériel, la sortie du gaz du soufflet à l'expiration n'est jamais gênée). Sur l'écran de surveillance, le sens du débit varie également selon que le capteur est disposé près de la pièce en Y ou dans la machine.

Gestion raisonnée des alarmes

Trop d'alarmes tuent l'alarme. Il faut donc dissocier les paramètres monitorés qui doivent être alarmés de ceux qui ne doivent être consultés qu'à titre informatif. Un paramètre monitoré doit être alarmé quand :

– le dépassement du seuil met en jeu l'homéostasie, quel que soit le contexte (SaO_2 < 85 %, bradycardie, hypertension...) ;

– le fonctionnement de la station d'anesthésie est compromis (hiérarchisation des alarmes techniques) ;

– le contexte clinique invite à monitorer un paramètre qui est réputé prédictif d'une complication attendue (capnographie et embolie gazeuse...).

Les autres paramètres ne sont pas alarmés pour ne pas saturer l'attention du clinicien. Ils sont présentés sur des écrans, visualisables à la demande. Cette hiérarchisation expose à l'oubli de ces paramètres et la formation/sensibilisation des cliniciens est fondamentale à cet égard.

Cette séparation des paramètres surveillés est parfois difficile. Il est par exemple logique de ne pas alarmer la concentration haute des agents halogénés lorsqu'ils sont utilisés à bas débit pour l'entretien de l'anesthésie. En revanche, cette alarme haute devient indispensable au cours d'une induction au sévoflurane où les concentrations utilisées sont par principe élevées. En pratique, tout se décide dans le paramétrage de la configuration des moniteurs et on n'insistera jamais assez sur l'importance de ce paramétrage et la nécessité de standardiser les configurations des moniteurs pour éviter les mauvaises surprises.

Informatisation de la machine d'anesthésie

L'avenir est dans l'intégration à un réseau informatique de la machine d'anesthésie. Même si le milieu de l'anesthésie est encore réticent à l'informatisation des blocs, les contraintes réglementaires, médicolégales et l'exigence de sécurité vont nous y pousser. La mise en réseau des machines d'anesthésie permet d'améliorer la qualité à plusieurs niveaux :

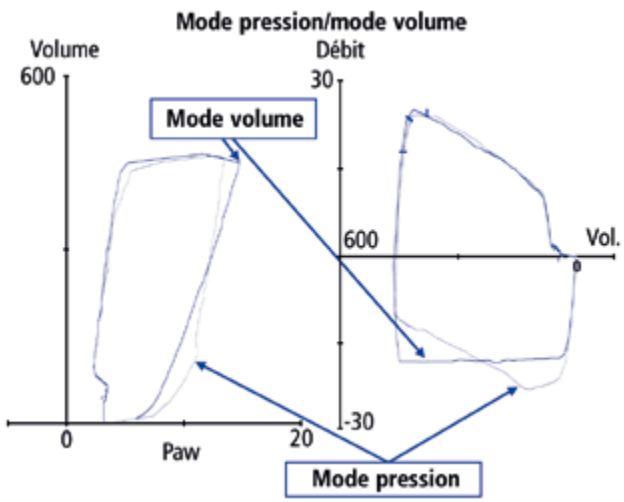


Figure 17-7 Boucle débit/volume (à droite) et pression/volume (à gauche).

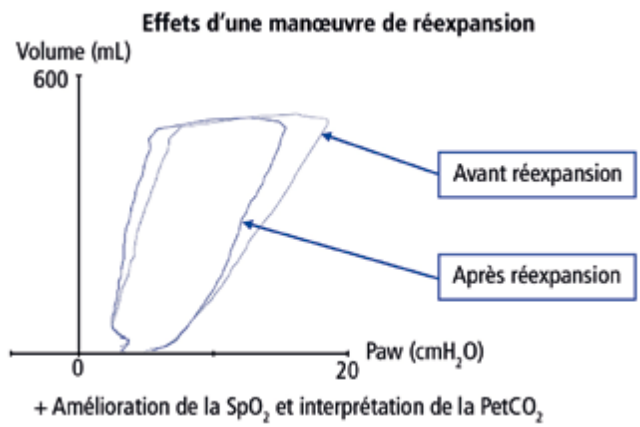


Figure 17-8 Intérêt de la sauvegarde d'une courbe de référence pour le suivi de la mécanique respiratoire. Dans l'exemple donné, la manœuvre de recrutement a permis de visualiser immédiatement une amélioration de la pente de la compliance.

1) la *check-list* d'ouverture de salle d'opération qui peut ainsi être enregistrée et imprimée de façon centralisée [3] ;
2) la traçabilité des dispositifs médicaux, des transfusions, etc. [42] ;
3) la transmission d'un clinicien à l'autre [43] ;
4) le suivi chronologique des différents événements en relation avec le monitorage [44] ;
5) le processus d'assurance qualité qui s'intègre dans l'évaluation des pratiques professionnelles [45].

Le coût de cette informatisation n'est pas exorbitant : en termes d'équipement, il représente, dans notre expérience, 7,5 % de l'équipement machine d'anesthésie et monitorage, bloc et SSPI et environ 5 euros par anesthésie pour une durée d'amortissement de sept ans.

Aspects budgétaires

Même si l'avenir est à la comptabilité analytique, le présent nous impose un cloisonnement des dépenses entre les salaires, les produits pharmaceutiques et les coûts du matériel. Dans notre expérience au cours des années 2000-2005, l'amortissement du matériel représentait environ 10 % des dépenses en personnel, toutes catégories confondues. Les dépenses liées au matériel biomédical (machine, moniteur, pousse-seringues, etc.) représentent 75 % des dépenses et l'informatique 25 % (tous postes confondus : un par salle d'opération, un par lit de réveil, la bureautique du service et des consultations et les différents serveurs). Dans notre expérience, l'équipement anesthésique complet d'une salle d'opération revient à 61 000 euros et à 20 000 euros par lit de réveil. Compte tenu de l'activité de l'IGR et d'une utilisation pendant dix ans, le retour sur investissement est de 10 euros par anesthésie. Les coûts de maintenance tendent à se réduire et représentent actuellement un peu moins de 5 % de l'amortissement annuel du matériel (données non publiées), à comparer à environ 10 % du prix d'achat [6] dans la fin des années 1990. Ces chiffres n'incluent pas les prix du matériel à usage unique qui ne font que croître pour dépasser largement le prix des médicaments d'anesthésie. Ces chiffres restent néanmoins modestes s'ils sont comparés au frais de personnel.

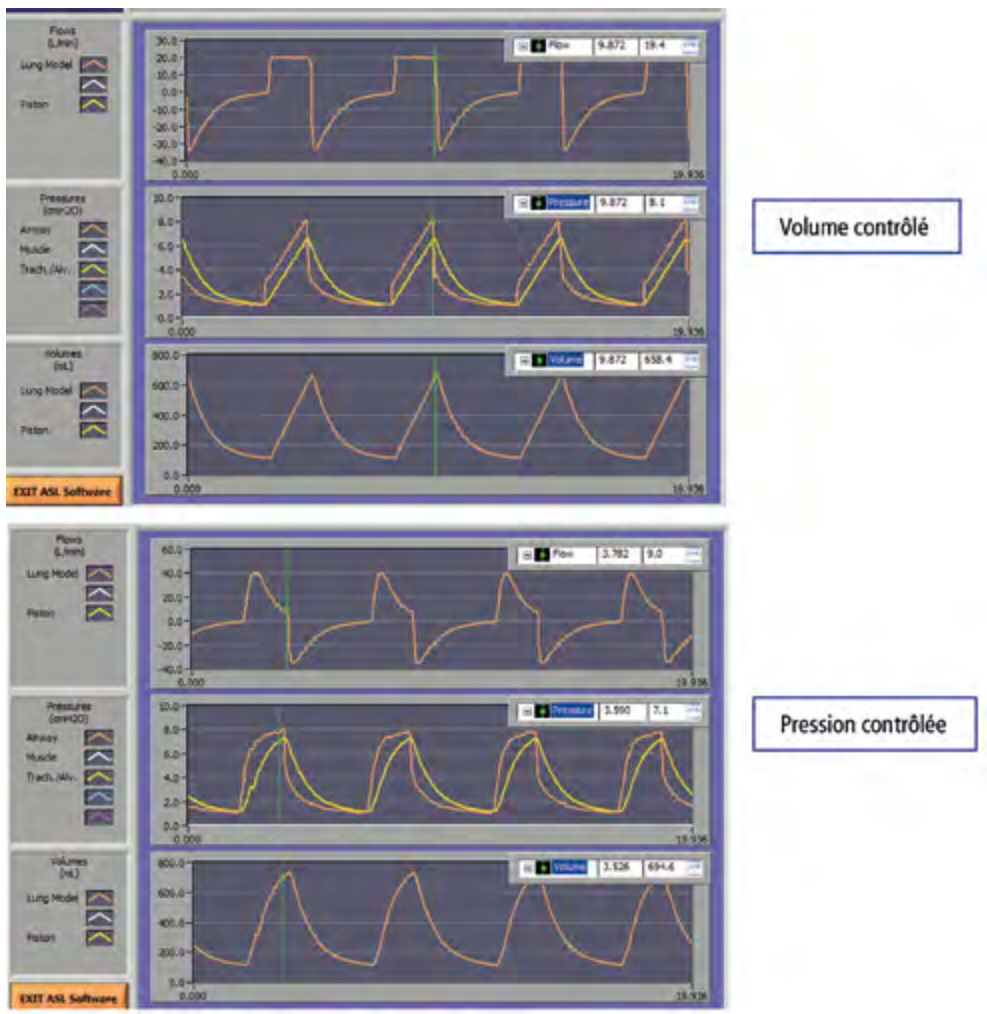


Figure 17-9 Courbes de débit, de pression et de volume sous ventilation à volume contrôlé (A) et à pression contrôlée (B). En ventilation à volume contrôlé, le débit d'insufflation est constant pendant l'inspiration. En pression contrôlée, le débit d'insufflation est maximal en début d'insufflation pour diminuer afin de maintenir constante la pression dans les voies aériennes.

Formation sur les machines d'anesthésie

À l'instar de l'intubation difficile, ces formations doivent comporter un enseignement théorique et pratique. Chaque machine a ses particularités qu'il faut connaître : mode d'emploi, mise en défaut, limites de fonctionnement. Ces formations devraient en premier lieu concerner les internes en formation initiale avant les stages hospitaliers. Ce serait comme passer le code de la route avant de réussir la conduite !

La formation sur les machines est obligatoire lors de leur mise en service. Cette formation est assurée par les industriels, en sachant qu'ils rencontrent de réels problèmes d'adhésion des participants (absentéisme, formation écourtée par des activités concurrentes).

Une action déterminée regroupe des sociétés savantes comme la Sfar ou l'Afmu (médecine d'urgence) d'une part, l'Afib (ingénieurs biomédicaux) et le Snitem (industriels des équipements biomédicaux) d'autre part. Elle comporte un enseignement des utilisateurs sur la base d'un socle de connaissances et d'une évaluation par *e-learning*. Cette formation est complétée par des ateliers de maniement pratique des machines, au mieux avec de la simulation.

Le référent matériel a un rôle crucial dans la formation ; il est le trait d'union entre les utilisateurs, les ingénieurs biomédicaux et les industriels. Le référent coordonne ainsi :

– le paramétrage des machines et des moniteurs ;

– l'enseignement selon les configurations retenues lors de la mise en service et pour les nouveaux arrivants ;

– la surveillance du parc en étroite relation avec le biomédical ;

– l'aide à la résolution des problèmes techniques lors de la *check-list* d'ouverture de salle et lors de l'anesthésie en elle-même.

Conclusion

Les machines d'anesthésie ont vu leur aspect et leurs fonctionnalités complètement bouleversés par des innovations technologiques :

– délivrance des gaz avec les mélangeurs électroniques et l'anesthésie par inhalation à objectif de concentration ;

– nouveaux modes de ventilation en pression positive (ventilation en pression contrôlée, aide inspiratoire) ;

– amélioration des capteurs et de la visualisation des tendances et des boucles pression-volume ou débit-volume ;

– maîtrise de la qualité technique qui rend ces machines de plus en plus fiable.

La révolution actuelle passe par l'informatique avec trois axes distincts :

– la feuille d'anesthésie informatisée qui donne un surcroît de qualité objectivement démontrable ;

– la base de données adjointe à la feuille informatisée qui permet de mesurer en temps réel la qualité. De vrais indicateurs peuvent ainsi être suivis en permanence pour juger de l'efficacité des stratégies de prise en charge [46] ;

– les logiciels d'aide à la décision qui apparaissent depuis peu et dans lesquels il faut s'investir pour améliorer les processus de décisions cliniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arbous MS, Meursing AE, Van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HH, Touw P, et al. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. Anesthesiology. 2005;102:257-68.
2. Bourgain JL, Baguenard P, Puizillout JM, Ankri JC, Damia E, Billard V. Enquête sur les pannes des appareils d'anesthésie. Ann Fr Anesth Réanim. 1999;18:303-8.
3. Suria S, Puizillout JM, Baguenard P, Bourgain JL. Défaut de réalisation de l'autotest de la machine d'anesthésie à l'ouverture de la salle. Étude de pratique. Ann Fr Anesth Réanim. 2010;29:874-7.
4. Lorraway PG, Savoldelli GL, Joo HS, Chandra DB, Chow R, Naik VN. Management of simulated oxygen supply failure: is there a gap in the curriculum? Anesth Analg. 2006;102:865-7.
5. Mudumbai SC, Fanning R, Howard SK, Davies MF, Gaba DM. Use of medical simulation to explore equipment failures and human-machine interactions in anesthesia machine pipeline supply crossover. Anesth Analg. 2010;110:1292-6.
6. DeCastro V, Puizillout JM, Baguenard P, Wioland Y, Billard V, Bourgain JL. Surveillance et impact budgétaire des pannes des appareils d'anesthésie. Ann Fr Anesth Réanim. 2003;22:499-504.
7. Bourgain JL, Benayoun L, Baguenard P, Hare G, Puizillout JM, Billard V. Pressure control in medical gas distribution systems. Ann Fr Anesth Réanim. 1997;16:940-4.
8. Nott MR, Norman J. Resistance of Heidbrink-type expiratory valves. Br J Anaesth. 1978;50:477-80.
9. Bourgain JL, Feiss P, Beydon L, Nivoche Y. Pros and cons of adding an accessory breathing system to the main circle circuit. II. Arguments against their use. Ann Fr Anesth Réanim. 1998;17:385-91.
10. Cazalaa JB, Murat I, Servin F, Dalens B. Pros or cons of accessory anesthetic circuits. I. Arguments for their use. Ann Fr Anesth Réanim. 1998;17:372-84.
11. Woehlck HJ, Dunning M, III, Raza T, Ruiz F, Bolla B, Zink W. Physical factors affecting the production of carbon monoxide from anesthetic breakdown. Anesthesiology. 2001;94:453-6.
12. Quenet E, Weil G, Billard V. Which settings to optimize anaesthetics delivery: fresh gas flow or delivered fraction?. Ann Fr Anesth Réanim. 2008;27:900-8.
13. Struys MM, Kalmar AF, De Baerdemaeker LE, Mortier EP, Rolly G, Manigel J, et al. Time course of inhaled anaesthetic drug delivery using a new multifunctional closed-circuit anaesthesia ventilator. In vitro comparison with a classical anaesthesia machine. Br J Anaesth. 2005;94:306-17.
14. Schifilliti D, Mondello S, D'Arrigo MG, Chille G, Fodale V. Genotoxic effects of anesthetic agents: an update. Expert Opin Drug Saf. 2011;10:891-9.
15. Wronska-Nofer T, Palus J, Krajewski W, Jajte J, Kucharska M, Stetkiewicz J, et al. DNA damage induced by nitrous oxide: study in medical personnel of operating rooms. Mutat Res. 2009;666:39-43.
16. Ishizawa Y. Special article: general anesthetic gases and the global environment. Anesth Analg. 2011;112:213-7.
17. Jaber S, Tassaux D, Sebbane M, Pouzeratte Y, Battisti A, Capdevila X, et al. Performance characteristics of five new anesthesia ventilators and four intensive care ventilators in pressure-support mode: a comparative bench study. Anesthesiology. 2006;105:944-52.
18. von Goedecke A, Voelckel WG, Wenzel V, Hormann C, Wagner-Berger HG, Dorges V, et al. Mechanical versus manual ventilation via a face mask during the induction of anesthesia: a prospective, randomized, crossover study. Anesth Analg. 2004;98:260-3, table.
19. Bourgain JL, Chastre J, Combes X, Orliaguet G. Oxygen arterial desaturation and upholding the oxygenation during intubation: question 2. Sfar. Ann Fr Anesth Réanim. 2008;27:15-25.
20. Devitt JH, Wenstone R, Noel AG, O'Donnell MP. The laryngeal mask airway and positive-pressure ventilation. Anesthesiology. 1994;80:550-5.

21. Lagarde S, Semjen F, Nouette-Gaulain K, Masson F, Bordes M, Meymat Y, et al. Facemask pressure-controlled ventilation in children: what is the pressure limit? Anesth Analg. 2010;110:1676-9.
22. Michelet P, D'Journo XB, Roch A, Doddoli C, Marin V, Papazian L, et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. Anesthesiology. 2006;105:911-9.
23. Weingarten TN, Whalen FX, Warner DO, Gajic O, Schears GJ, Snyder MR, et al. Comparison of two ventilatory strategies in elderly patients undergoing major abdominal surgery. Br J Anaesth. 2010;104:16-22.
24. Pelosi P, Gregoretti C. Perioperative management of obese patients. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2010;24:211-25.
25. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Re-expansion of atelectasis during general anaesthesia: a computed tomography study. Br J Anaesth. 1993;71:788-95.
26. Edmark L, Auner U, Enlund M, Ostberg E, Hedenstierna G. Oxygen concentration and characteristics of progressive atelectasis formation during anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand. 2011;55:75-81.
27. Svantesson C, Sigurdsson S, Larsson A, Jonson B. Effects of recruitment of collapsed lung units on the elastic pressure-volume relationship in anaesthetised healthy adults. Acta Anaesthesiol Scand. 1998;42:1149-56.
28. Neumann P, Rothen HU, Berglund JE, Valtysson J, Magnusson A, Hedenstierna G. Positive end-expiratory pressure prevents atelectasis during general anaesthesia even in the presence of a high inspired oxygen concentration. Acta Anaesthesiol Scand. 1999;43:295-301.
29. Pang CK, Yap J, Chen PP. The effect of an alveolar recruitment strategy on oxygenation during laparascopic cholecystectomy. Anaesth Intensive Care. 2003;31:176-80.
30. Tusman G, Bohm SH, Tempra A, Melkun F, Garcia E, Turchetto E, et al. Effects of recruitment maneuver on atelectasis in anesthetized children. Anesthesiology. 2003;98:14-22.
31. Natalini G, Facchetti P, Dicembrini MA, Lanza G, Rosano A, Bernardini A. Pressure controlled versus volume controlled ventilation with laryngeal mask airway. J Clin Anesth. 2001;13:436-9.
32. Brimacombe J, Keller C, Hormann C. Pressure support ventilation versus continuous positive airway pressure with the laryngeal mask airway: a randomized crossover study of anesthetized adult patients. Anesthesiology. 2000;92:1621-3.
33. Keidan I, Berkenstadt H, Segal E, Perel A. Pressure versus volume-controlled ventilation with a laryngeal mask airway in paediatric patients. Paediatr Anaesth. 2001;11:691-4.
34. Choi EM, Na S, Choi SH, An J, Rha KH, Oh YJ. Comparison of volume-controlled and pressure-controlled ventilation in steep Trendelenburg position for robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. J Clin Anesth. 2011;23:183-8.
35. Connors AF, Jr, McCaffree DR, Gray BA. Effect of inspiratory flow rate on gas exchange during mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis. 1981;124:537-43.
36. Uttman L, Jonson B. Computer-aided ventilator resetting is feasible on the basis of a physiological profile. Acta Anaesthesiol Scand. 2002;46:289-96.
37. Sulzer CF, Chiolero R, Chassot PG, Mueller XM, Revelly JP. Adaptive support ventilation for fast tracheal extubation after cardiac surgery: a randomized controlled study. Anesthesiology. 2001;95:1339-45.
38. Da Conceicao M, Favier JC, Bidallier I, Armanet L, Steiner T, Genco G, et al. Fiber-optic intubation with non-invasive ventilation with an endoscopic facial mask. Ann Fr Anesth Réanim. 2002;21:256-62.
39. Bourgain JL, Billard V, Cros AM. Pressure support ventilation during fibreoptic intubation under propofol anaesthesia. Br J Anaesth. 2007;98:136-40.
40. Delay JM, Sebbane M, Jung B, Nocca D, Verzilli D, Pouzeratte Y, et al. The effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation to enhance preoxygenation in morbidly obese patients: a randomized controlled study. Anesth Analg. 2008;107:1707-13.
41. Tanoubi I, Drolet P, Donati F. Optimizing preoxygenation in adults. Can J Anaesth. 2009;56:449-66.
42. Amalberti R, Gremion C, Auroy Y, Michel P, Salmi R, Parneix P, et al. Les systèmes de signalement des événements indésirables en médecine. Études et résultats. 2007;584: incomplet ?
43. Previte JP. Information and communication system implementation in anesthesia. Int Anesthesiol Clin. 2006;44:179-97.
44. Cook RI, McDonald JS, Nunziata E. Differences between handwritten and automatic blood pressure records. Anesthesiology. 1989;71:385-90.
45. Benson M, Junger A, Fuchs C, Quinzio L, Bottger S, Jost A, et al. Using an anesthesia information management system to prove a deficit in voluntary reporting of adverse events in a quality assurance program. J Clin Monit Comput. 2000;16:211-7.
46. Allary J, Weil G, Bourgain JL. Impact of anaesthesia management on post-surgical ventilation in post-anaesthesia care unit. Ann Fr Anesth Réanim. 2011;30:538-45.
47. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. N Engl J Med. 2013;369:428-37.

MONITORAGE PÉRI-OPÉRATOIRE

18 —

Valérie BILLARD

La physiologie humaine décrit plusieurs fonctions nécessaires à la survie comme la circulation, la respiration, l'activité métabolique ou le fonctionnement du système nerveux. Ces fonctions sont maintenues par des mécanismes de régulation complexes qui peuvent être perturbés par l'anesthésie, la chirurgie ou les pathologies du patient. La détection et la correction des perturbations sont alors nécessaires pour ramener chaque fonction dans des limites compatibles avec la survie, l'absence de morbidité ou simplement avec le réveil.

L'organisme produit de nombreux signaux qui témoignent plus ou moins directement de ces fonctions. Le passage du signal émis aux paramètres physiologiques pertinents est le résultat de toute une **chaîne d'acquisition et d'analyse** réalisée **automatiquement** par les moniteurs. Cette chaîne aboutit à l'**affichage** des paramètres, renforcée par des **alarmes** visuelles et sonores.

Certains signaux sont émis **spontanément**, d'autres sont **provoqués** (ou « évoqués ») par une stimulation standardisée (curarisation, pupillométrie, potentiels évoqués).

Certains paramètres ont peu de signification à un instant donné mais leur utilité réside dans leurs **variations au cours du temps** ou en réponse à certaines manœuvres (paramètres dynamiques).

L'**interprétation** est l'étape ultime du monitoring et un monitoring sans interprétation n'a pas d'intérêt clinique.

Du signal physiologique au paramètre numérique

Il y a quelques décennies, le médecin n'avait que ses mains, ses yeux et ses oreilles pour percevoir ces signaux. Il en résultait un retard à faire le diagnostic d'états critiques, les sens de l'homme n'étant pas des capteurs très sensibles ni très vigilants. Aujourd'hui, le monitorage instrumental permet une surveillance fine et permanente des fonctions physiologiques, à travers des paramètres numériques dont les valeurs peuvent être utilisées comme critères de décision objectifs ou faire l'objet d'une alarme automatique.

Le chemin entre le signal physiologique émis et les paramètres affichés passe par une chaîne d'acquisition qui est spécifique de chaque signal. Les paramètres numériques affichés en routine ne reflètent la plupart du temps qu'une partie de la complexité du signal initial mais le nombre de paramètres extraits augmente avec les années.

Quel que soit le signal, le processus de base suit les mêmes étapes.

Capter le signal avec un capteur adapté à sa nature

Les signaux électriques peuvent être transmis directement au moniteur. Périodiquement, celui-ci mesure l'impédance de l'électrode, afin de détecter un mauvais contact ou un débranchement.

Les signaux d'autres natures (pression, débit, force...) doivent être transformés en signal électrique par un **transducteur**.

Parfois le calcul est un peu plus sophistiqué : par exemple, pour estimer le paramètre « saturation du sang artériel en oxygène », le signal mesuré est l'absorption d'un faisceau infrarouge à travers la pulpe du doigt et ses variations à chaque cycle cardiaque.

Mesurer ce signal à des intervalles de temps appropriés, l'amplifier si besoin et transformer le signal (analogique) en une valeur numérique

Le signal transformé en signal électrique doit être mesuré à des intervalles choisis.

Les signaux stables (comme, par exemple, la température) peuvent être mesurés n'importe quand.

Pour les signaux périodiques, la fréquence des mesures (ou **échantillonnage**) doit être assez haute pour pouvoir capter la valeur maximale, la valeur minimale et la forme de la courbe à chaque cycle. Pour cela, la fréquence d'échantillonnage d'un signal doit être au moins le double de la fréquence la plus élevée qui compose ce signal (théorème de Shannon).

Parfois l'intensité du signal est trop faible et une **amplification** est nécessaire. C'est le cas de l'EEG (dont l'amplitude de départ est ≈ 1/100 V) ou de la SpO_2 dont l'amplitude varie largement d'un patient à l'autre. Aujourd'hui, l'amplification est le plus souvent ajustée automatiquement pour obtenir un signal de l'ordre du volt. Mais l'ajustement automatique de l'amplification rend ininterprétable la comparaison des aires sous la courbe de signal.

Certains paramètres s'expriment par rapport à une valeur de référence (pression artérielle invasive, curarisation...). Leur surveillance doit commencer par mesurer cette valeur. C'est la **calibration**.

Enfin, certains signaux sont parasités par des **artefacts** électriques ou mécaniques venant du patient ou de son environnement. Heureusement, les artefacts sont souvent émis à des

fréquences différentes des signaux physiologiques ce qui permet de les **filtrer** avant ou après numérisation en coupant ces bandes de fréquences. Le filtrage permet d'obtenir un signal plus propre et plus facile à analyser. Mais il fait perdre un peu d'information car la séparation des fréquences entre le signal qu'on cherche à analyser et les artefacts n'est pas parfaite et qu'il existe une part de superposition.

Afficher les courbes en fonction du temps

À l'issue de la chaîne de mesure combinant transduction, filtrage, échantillonnage et numérisation, les courbes en fonction du temps peuvent être affichées sur un scope. L'analyse visuelle de la forme de la courbe, de sa régularité permet de nombreux diagnostics. C'est le cas pour l'ECG, le CO_2 expiré, l'EEG... Cette analyse visuelle permet aussi de distinguer de vraies anomalies des artefacts.

Calculer les paramètres physiologiques qui en découlent

Les signaux constants sont affichés directement.

Pour les signaux périodiques, sont calculées la valeur moyenne (qui correspond à la valeur efficace) et, lorsque les variations sont importantes, les valeurs maximale et minimale ainsi que la période au bout de laquelle le signal se répète (ou son inverse, la fréquence).

D'autres paramètres sont parfois calculés comme l'aire sous la courbe, la pente de la courbe... ainsi que leur variabilité en fonction de facteurs d'influence comme la ventilation.

Le signal peut aussi faire l'objet d'une transformation mathématique complexe qui a pour but de faire apparaître non plus le signal tel qu'il défile sur un scope, mais ses composantes mathématiques. Les principales sont :

– la transformée de Fourier : le signal en fonction du temps est décomposé en une somme de fonctions simples (sinusoïdes) puis un petit intervalle de signal est représenté non plus en fonction du temps mais en fonction de la fréquence de chaque sinusoïde composante ;

– l'analyse en ondelettes : superpose le tracé reconstitué à des formes élémentaires puis représente ce tracé comme une combinaison de ces formes. Les formes qui se superposent le mieux avec le signal ont un poids prépondérant dans la représentation du segment de tracé ;

– l'analyse chaotique ou fractale : estime le nombre de facteurs d'influence qui augmentent la complexité du signal.

Enfin, les paramètres physiologiques peuvent être de nature différente des signaux mesurés mais déterminés par comparaison de ces signaux à des courbes de calibration ou à des modèles mathématiques intégrés (exemple : la SpO_2).

Affichage et moyennage

Une fois calculé, chaque paramètre physiologique est affiché sur le moniteur en temps réel et sous forme de tendance numérique ou graphique.

Mais certains paramètres fluctuent d'une mesure à l'autre soit à cause de la variabilité du signal émis, soit à cause de l'incertitude sur la mesure. Pour faciliter l'interprétation, les moniteurs affichent souvent la moyenne des dernières valeurs soit sur quelques cycles, soit sur quelques secondes (de 15 à 60 secondes). La valeur affichée rend alors compte, pour une part, de l'état actuel du patient pour une autre part, de son état antérieur (au moment des mesures précédentes) et reflète donc avec retard et en les amortissant les variations rapides du paramètre. Lorsqu'il veut interpréter finement la variation d'un paramètre, le clinicien doit donc impérativement savoir comment est moyennée la valeur qu'il observe.

Monitorage des grandes fonctions physiologiques

Monitorage cardiovasculaire

Il a pour but de surveiller à la fois la fonction du cœur et de la circulation, incluant la volémie et les mécanismes de régulation réflexes.

ECG

C'est un signal électrique résultant de l'ensemble des activités élémentaires des cellules myocardiques. Il est périodique (la période étant le cycle cardiaque) mais avec des variations de fréquence modulées par les tonus sympathique et parasympathique. Son amplitude est de l'ordre du volt ce qui est suffisant pour pouvoir le mesurer sans l'amplifier.

Sa sémiologie générale (succession d'une onde P, d'un complexe QRS et d'une onde T, séparés par des retours à la ligne de base) a été décrite en cardiologie [1].

Il est recueilli directement à partir d'électrodes collées de part et d'autre du précordium selon le contexte chirurgical. La dérivation DII est souvent préférée pour sa bonne sensibilité à montrer les troubles du rythme. Trois électrodes suffisent pour le tracé de base, cinq sont nécessaires pour l'analyse du segment ST.

Pièges et limites : l'ECG peut être perturbé par de nombreux artefacts liés aux mouvements du patient, au mauvais contact d'une électrode ou à des activités électriques environnantes (bistouri électrique). Ces artefacts peuvent conduire à des manœuvres intempestives qui sont parfois allées jusqu'à une réanimation d'arrêt cardiorespiratoire [2].

Une détection automatique d'artefacts associée à une analyse humaine est indispensable pour différencier un ECG plat vrai d'une déconnexion.

PARAMÈTRES PHYSIOLOGIQUES EXTRAITS

Fréquence cardiaque Calculée à partir de la détection des maximum de l'ECG.

Pièges : ce calcul peut donc être faussé en présence de grandes ondes T reconnues comme des complexes QRS, ou en présence d'activité électriques externes (bistouri électrique, radiofréquence...). En l'absence de ligne de base stable, l'analyse automatique peut aussi émettre une alarme de fibrillation ventriculaire.

Courbe en fonction du temps Son affichage est médicolégal en péri-opératoire. L'analyse visuelle de la courbe permet d'identifier un rythme sinusal, des extrasystoles ou des artefacts qui perturbent le calcul des paramètres. La possibilité de sauvegarder ou d'imprimer un segment de tracé anormal est une propriété appréciable de certains moniteurs.

Variabilité de la fréquence cardiaque Elle est calculée par transformée de Fourier, par ondelettes ou par analyse fractale. Son intérêt repose sur le fait que la fréquence cardiaque varie autour d'une valeur moyenne donnée par le nœud sinusal sous l'influence des tonus sympathique et parasympathique et de la respiration (*voir* chapitre « Physiologie du système nerveux autonome »). Le tonus sympathique influence plutôt les composantes de basse fréquence (≈ 0,1 Hz), le tonus parasympathique et la respiration les composantes de plus haute fréquence (0,2 à 0,4 Hz). La variabilité diminue lorsque ces tonus sont déprimés par une anesthésie et/ou une analgésie profonde. Inversement, l'application d'une stimulation douloureuse augmente le tonus neurovégétatif et la variabilité de la fréquence cardiaque. Cette propriété est utilisée dans plusieurs prototypes de moniteurs de la profondeur de l'analgésie (ANI, SPI).

Analyse du segment ST Détecte un décalage supérieur à 1 mm par rapport à la ligne de base à partir d'un ECG qui doit comporter au minimum 5 électrodes et afficher plusieurs dérivations pour en augmenter la sensibilité. Pour une détection visuelle, les dérivations CM5 (fourchette sternale – pointe du cœur) et CS5 (épaule droite – pointe du cœur) ont été proposées. Pour une analyse automatique débouchant sur une alarme, la dérivation V5 est la plus sensible, mais la combinaison de 2 ou 3 dérivations (par exemple V5 + V4, voire V4R) améliore notablement la sensibilité pour détecter une ischémie myocardique péri-opératoire [3, 4].

Différentes bandes de fréquences peuvent être choisies de la plus étroite (monitoring) à la plus large (diagnostic). La bande étroite semble avoir une meilleure sensibilité pour détecter une ischémie myocardique [5].

Sa principale limite est son manque de spécificité.

Impédance thoracique L'impédance est l'inverse de la résistance au passage d'un signal électrique entre 2 électrodes d'ECG. Cette impédance varie avec le volume thoracique à chaque cycle respiratoire ce qui est à l'origine d'une des méthodes de mesure de la fréquence respiratoire, utile en particulier chez le patient non intubé. Son utilisation trouve ses limites lorsque le patient bouge ou en cas d'apnée obstructive où les mouvements respiratoires sont présents mais peu efficaces [6].

Elle varie aussi à chaque cycle cardiaque en fonction du volume systolique ce qui l'a fait proposer comme une méthode d'estimation du débit cardiaque mais sa fiabilité dans cette indication semble inférieure aux autres méthodes aujourd'hui disponibles.

Pression artérielle

C'est un signal de pression périodique avec les cycles cardiaques mais modulé comme la fréquence cardiaque par les systèmes sympathique, parasympathique et par la respiration. Trois types de mesure sont disponibles : invasive, non invasive discontinue par brassard et non invasive continue [7].

MESURE INVASIVE

La pression est mesurée directement par un cathéter court inséré dans une artère, en général radiale ou fémorale, parfois pédieuse, en évitant l'artère humérale qui est une artère terminale de petit calibre, donc à haut risque de thrombose, et après avoir vérifié que la mise en place du cathéter ne supprime pas le flux artériel en aval (test d'Allen). Ce cathéter est connecté par un raccord rigide à un capteur de pression et la colonne de liquide, de volume incompressible, contenue dans l'ensemble cathéter + raccord, transmet au capteur de pression les variations de la pression dans l'artère. La fidélité de cette transmission dépend des propriétés du capteur et des caractéristiques du raccord (longueur, diamètre, élasticité). Un raccord trop long ou trop rigide va polluer le signal de pression par des phénomènes de rebond et conduire à surestimer la pression artérielle systolique ; un raccord court, large ou très élastique conduit à l'amortissement du signal et à une sous-estimation de la pression systolique. En pratique, chaque fabricant doit fournir les performances de son matériel en termes de précision des valeurs affichées et fournir la liste des consommables dont il garantit la compatibilité avec son moniteur.

Pièges Le principal est l'occlusion de l'artère ou du cathéter par un caillot de sang. Il est prévenu par la mise en place systématique d'une poche de contre-pression, permettant un rinçage régulier, associé parfois à la présence d'héparine dans le fluide de rinçage. Il peut être détecté avant tout par l'analyse visuelle du tracé qui s'amortit, perd sa périodicité et la forme typique liée au flux systolique. Mais inversement, une baisse brutale de la pression artérielle va induire le même tracé amorti, et l'imputation de ce tracé à un cathéter bouché peut faire perdre un temps précieux dans le traitement de l'hypotension. En résumé, lorsque l'examen visuel du tracé retrouve un tracé amorti, il convient de réagir à la fois en rinçant le cathéter pour s'assurer de sa perméabilité et en contrôlant la pression artérielle par une méthode non invasive.

Le second piège est la présence de bulles d'air dans le raccord qui induisent également un tracé amorti et doivent être détectées et éliminées et surtout pas purgées en direction de la circulation du patient, sous peine de réaliser une embolie gazeuse artérielle distale.

Paramètres principaux Le moniteur affiche la courbe en fonction du temps et les valeurs maximale, minimale et moyenne.

Paramètres dérivés

Variabilité de la pression artérielle et delta PP. Au cours de la ventilation mécanique, l'inspiration augmente la pression intrathoracique et diminue le débit cardiaque qui traverse le cœur droit, ce qui induit au cycle suivant une diminution à l'expiration du débit cardiaque gauche. Ces variations de débit induisent en aval des variations de la pression artérielle et en particulier de la pression pulsée (PP) définie comme la différence entre la pression diastolique et la pression systolique suivante. Cette influence est particulièrement marquée chez le patient hypovolémique, dont la veine cave est proche de la pression de collapsus et le ventricule droit insuffisamment rempli [8, 9].

Inversement, la correction de l'hypovolémie diminue les variations respiratoires de la pression artérielle. Après des études cliniques portant sur différentes mesures des variations respiratoires de pression artérielle, Michard et al. ont montré que la meilleure prédiction d'une réponse positive au remplissage vasculaire était obtenue avec la variation de pression pulsée (DPP) définie par :

$$\Delta PP = \frac{(PPmax - PPmin)}{[(PPmax + PPmin) / 2]} = \frac{(PAsys_{max} - PAdia_{max}) - (PAsys_{min} - PAdia_{min})}{[(PAsys_{max} - PAdia_{max}) + (PAsys_{min} - PAdia_{min})] / 2}$$

La valeur seuil offrant le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité était de 13 % avec une zone grise peu prédictible entre 9 et 13 %. L'utilisation de ce paramètre est limitée aux patients en ventilation contrôlée en pression positive. Elle est délicate en cas d'altération de la compliance artérielle (athérosclérose sévère), d'arythmie complète, lorsque la fréquence cardiaque est très lente ou a une grande variabilité, en cas d'insuffisance cardiaque droite ou lorsque le volume courant est faible.

Analyse de contour et de la forme de la courbe. Elle est utilisée dans différents algorithmes d'estimation du débit cardiaque (PiCCO™, Vigiléo™) ou de la profondeur de l'analgésie (SPI) qui seront détaillés ci-dessous.

PRESSION ARTÉRIELLE NON INVASIVE DISCONTINUE

Elle repose sur l'application d'une contre-pression calibrée par un brassard placé sur le bras (artère humérale) ou sur le mollet (artère tibiale antérieure).

Une contre-pression supérieure à la PA systolique interrompt totalement le flux. Une contre-pression supérieure à la PA diastolique laisse passer un flux mais modifie son régime (de flux laminaire à flux turbulent) et la diminution de la contre-pression en dessous de la PA diastolique restaure le flux physiologique. La mesure peut donc être faite par la détection du bruit lié à chaque cycle (stéthoscope) ou par la détection des oscillations (brassard automatique).

Elle fournit les valeurs maximale (pression systolique), minimale (diastolique) et moyenne.

Les limites de mesure sont une pression artérielle basse responsable d'une mauvaise perception des flux ou l'existence d'une arythmie. Par ailleurs, il faut se souvenir que le dégonflage du brassard n'est pas instantané, et donc que les pressions artérielles systolique et diastolique qui sont affichées n'ont pas été mesurées au même moment, ce qui en perturbe l'interprétation en cas de variations rapides.

PRESSION ARTÉRIELLE NON INVASIVE CONTINUE

Photopléthysmographie digitale ou *volume clamp* La mesure utilise deux manchons rigides garnis à l'intérieur d'un coussin circulaire susceptible de se gonfler et dans lesquels on glisse 2 doigts jusqu'à la phalange proximale. Le diamètre de l'artère digitale est détecté par un faisceau infrarouge. Si ce diamètre augmente (systole), le coussin se gonfle afin de conserver un diamètre constant et la pression du coussin est alors égale à la pression dans l'artère digitale. Des calibrations régulières sont nécessaires pour relier le diamètre de base de l'artère à la pression. Le doigt utilisé change en alternance toutes les 30 minutes. Le fabricant recommande de limiter l'utilisation à 24 heures [10].

La concordance avec la pression artérielle au brassard semble bonne, en particulier pour la pression artérielle moyenne [11] mais porte sur peu de données. Les principaux avantages cliniques sont la simplicité de mise en place et le caractère non invasif, en particulier en cas d'instabilité hémodynamique imprévue ou de courte durée (endoscopie, radiologie...). Les limites d'utilisation sont les doigts froids, l'existence d'une vasocontriction ou le patient agité.

Monitorage du débit cardiaque et de la volémie

Le monitorage du débit cardiaque est justifié en péri-opératoire lorsque l'état du patient ou la chirurgie le rend à haut risque de bas débit, car un bas débit risque d'induire une hypoperfusion des organes vitaux pouvant aboutir à des dommages irréversibles.

La première cause de bas débit cardiaque en péri-opératoire est l'hypovolémie, mais la correction de celle-ci peut être limitée par les capacités de la pompe cardiaque à prendre en charge ce volume supplémentaire. L'évaluation du débit cardiaque, de la volémie et de la tolérance au remplissage est donc intimement liée en péri-opératoire. Dans la plupart des situations cliniques, le remplissage est optimal lorsque pression artérielle et débit cardiaque n'augmentent plus après remplissage, ce qui est prédit par des variations respiratoires faibles de la pression artérielle et de débit cardiaque et des index qui l'expriment.

THERMODILUTION ARTÉRIELLE PULMONAIRE ET SONDE DE SWAN-GANZ

La sonde de Swan-Ganz est un cathéter veineux central muni d'un ballonnet à son extrémité distale. Le gonflement du ballonnet permet, au moment de l'insertion, de guider la sonde dans le sens du flux vers l'entré d'une artère pulmonaire puis dans sa position définitive d'obstruer temporairement cette artère afin d'enregistrer la pression d'aval (PAP occlusive), supposée refléter la pression dans les cavités gauches [12]. Elle permet d'estimer le débit cardiaque en injectant un bolus de NaCL 0,9 % froid au niveau de l'oreillette droite par l'orifice latéral de la sonde, puis enregistrant la variation de température au niveau de l'artère pulmonaire [13]. Selon le principe de Stewart et Hamilton, le débit cardiaque est inversement proportionnel à l'aire sous la courbe de température générée par le bolus froid « dilué » dans le flux sanguin à 37 °. Cette méthode historique est de moins en moins utilisée depuis la mise sur le marché de méthodes alternatives de mesure du débit cardiaque moins invasives, plus réactives et plus faciles à mettre en place. Toutefois, la disponibilité sur la sonde de Swan-Ganz d'un monitoring continue de la pression artérielle pulmonaire et de la saturation veineuse en O_2 pour estimer le risque d'inadéquation des apports aux besoins lui conservent de rares indications.

PiCCO™

Le PiCCO™ associe un cathéter artériel spécifique muni d'une thermistance à son extrémité, si possible inséré au niveau fémoral ou, en cas d'impossibilité en axillaire, radial ou brachial, et un cathéter veineux central non spécifique, si possible inséré en territoire cave supérieur ou en fémoral controlatéral à l'artère. Le PiCCO™ combine deux technologies :

- La thermodilution transpulmonaire analyse de façon discontinue l'aire sous la courbe de température mesurée au niveau artériel après un bolus de liquide froid injecté dans la circulation veineuse centrale. Cette aire sous la courbe permet de calculer :
  - l'index cardiaque (moyenne sur 3 à 5 mesures ; normale : 3 à 5 L/min/m^{-2}). Il sert à calibrer l'estimation continue du débit cardiaque ;
  - le volume télédiastolique global (VTDG ; normale : 600 à 800 mL/m^{-2}) ;
  - le volume sanguin intrathoracique (VSIT ; normale : 850 à 1000 mL/m^{-2}) ;
  - l'eau pulmonaire extravasculaire (EPEV ; normale : 3 à 7 mL/m^2).
- L'analyse du contour et de la surface de l'onde de pouls battement par battement fournit :
  - le volume d'éjection systolique indexé (VESI ; normale : 40 à 60 mL/m^2) est calculé à partir de l'aire sous la courbe de pression artérielle et de l'impédance aortique estimée par la thermodilution transpulmonaire ;
  - une mesure continue du débit cardiaque à partir du VES et de la fréquence cardiaque. Celle-ci a montré une bonne corrélation avec la « référence » Swan-Ganz, mais doit être recalibrée par thermodilution périodiquement (car elle dérive vite), et à chaque variation importante (saignement, clampage vasculaire, traitement vaso-actif, remplissage vasculaire majeur, réveil du patient après chirurgie...) ;

– la variation du volume d'éjection (VVE) renseigne sur la précharge dépendance du débit cardiaque et de la pression artérielle. Elle reste valable en ventilation spontanée ;

– les résistances vasculaires systémiques (RVS) reflètent la post-charge ; normale : 1700 à 2400 dyn/s/cm^5/m^2 ;

– l'indice de perméabilité vasculaire pulmonaire (IPVP = EPEVI/volume sanguin pulmonaire ; normale < 3). Son augmentation signe un trouble de perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire et augmente en cas d'OAP ;

– l'index de fonction cardiaque (IFG = IC/VTDGI) estime la fonction inotrope du cœur (normale : > 4,5/min). Sa diminution est une indication à réaliser une échographie pour confirmer le trouble de contractilité.

Le moniteur mesure également :

– la $ScVO_2$ qui estime l'adéquation entre apport en O_2 et besoins (normale : 70-80 %) ;

– la variation de la pression pulsée (VPP ; normale : < 10 %). Comme la VVE, cet indice estime la précharge dépendance et la probabilité de réponse au remplissage vasculaire. Les deux varient en général en parallèle. En cas de discordance, VPP, calculée directement est plus robuste que VVE, calculée à partir de l'aire sous l'onde de pouls.

En pratique, débit cardiaque, VVE et VPP sont les paramètres les plus utiles en anesthésie pour guider le remplissage, alors que la description complète fournie par l'ensemble des paramètres est plus adaptée à la réanimation et au patient en état cardiaque ou respiratoire critique.

Limites : les paramètres estimés en continu sont inutilisables en cas d'AC/FA, de CEC ou de contre-pulsion alors que la thermodilution transpulmonaire reste valable. Les deux sont inutilisables en cas de shunt droit-gauche.

VIGILÉO™

Il fournit une estimation du débit cardiaque à partir de la seule courbe de pression artérielle recueillie par un cathéter non spécifique, connecté à un capteur spécifique et est basée sur la proportionnalité entre la pression pulsée et le volume d'éjection systolique. La constante de proportionnalité est recalculée régulièrement d'après l'analyse mathématique de la courbe. Le poids, la taille, l'âge et le sexe doivent être renseignés pour calculer la compliance vasculaire du patient.

Le moniteur fournit plusieurs paramètres :

– volume d'éjection systolique et VES indexé ;

– débit cardiaque : DC = FC × VES ;

– variation du volume d'éjection : témoin de la précharge dépendance ;

– résistances vasculaires systémiques et RVS indexées : témoin de post-charge ;

– indice du volume d'éjection systolique.

En connectant un second capteur sur un cathéter veineux central, il fournit également la $ScVO_2$ qui évalue l'adéquation entre transport et demande en O_2.

La performance prédictive et les limites d'utilisation du Vigiléo™ sont encore débattues à ce jour [14, 15], en particulier chez les patients en instabilité hémodynamique, ou dans des situations qui accentuent la pulsatilité artérielle (insuffisance aortique, traitement vasopresseur). Elles varient vraisemblablement beaucoup selon la version logicielle utilisée.

LiDCO™

Ce système fournit comme le PiCCO™ une estimation continue du débit cardiaque à recalibrer périodiquement à partir d'une mesure par thermodilution. Les différences reposent sur l'algorithme d'analyse de la pression artérielle (analyse mathématique de la pression pulsée au lieu d'une analyse de l'aire sous la courbe), sur le traceur de thermodilution (sel de lithium au lieu d'un sérum froid) et sur la possibilité d'utiliser un cathéter artériel non spécifique [16].

Les doses de lithium utilisées sont en principe en dessous des seuils de toxicité sauf en cas de mesures multiples. Cette technique est contre-indiquée chez la femme enceinte et chez le patient traité par des sels de lithium et peut être perturbée par les curares.

DOPPLER TRANSŒSOPHAGIEN

Le principe est de calculer le débit cardiaque à partir de la vélocité du sang mesurée dans l'aorte descendante par une sonde Doppler positionné dans le tiers moyen de l'œsophage [17].

Une sonde à usage unique est mise en place dans l'œsophage afin d'être en position médiothoracique. Chez l'adulte de morphotype moyen, la longueur à insérer est marquée par un repère sur la sonde ; chez l'enfant, elle varie à peu près selon la formule L = 7 cm + 0,2 × taille (cm). La sonde est ensuite positionnée par rotation afin de visualiser une courbe de vélocité d'amplitude maximum, positive, et cette position est confirmée par l'émission d'une onde sonore pulsatile. Le pourcentage d'amplification (gain) peut être réglé manuellement ou automatiquement par le moniteur.

La vitesse de passage du flux sanguin est estimée à partir de la variation de fréquence entre ultrasons émis et renvoyés par la paroi des globules rouges (effet Doppler) et de l'angle entre le flux sanguin et les ultrasons émis :

$$V = \frac{C \cdot \Delta F_D}{2F_E \cdot \cos\theta}$$

avec C : vitesse de propagation des ultrasons, ΔF_D fréquence réfléchie, F_E fréquence émise, q angle entre le faisceau émis et le flux sanguin.

Le débit cardiaque est calculé comme le produit de la vitesse moyenne par la surface de la section d'aorte à l'endroit de la mesure avec un coefficient de pondération pour prendre en compte la fraction du débit qui n'atteint pas l'aorte descendante (estimée à 30 %).

Selon les appareils, le diamètre aortique est soit mesuré par échographie, soit calculé à partir d'abbaques prenant en compte le poids, la taille et l'âge.

Le moniteur fournit la courbe de vélocité en fonction du temps, qui a une forme triangulaire en systole et est quasi négligeable en diastole. À partir de cette courbe sont calculés :

– le volume d'éjection (*stroke volume* ou SV), à partir de l'aire sous la courbe de vélocité systolique et de la surface de section de l'aorte en supposant que le diamètre de l'aorte et la répartition du débit entre l'aorte et les vaisseaux supra-aortique est constant ;

– le débit cardiaque (CO), produit du VES par la fréquence cardiaque ;

– le *flow time corrected* (FTc) : temps d'éjection systolique, normalisé pour un fréquence cardiaque à 1 Hz (60 bpm). Il reflète la précharge ;

– la fréquence cardiaque (HR) ;

– le pic de vélocité (PV) reflète l'inotropisme.

Les contre-indications sont toutes les situations à haut risque d'hémorragie œsophagienne :

– anomalie locale (malformations, varices œsophagiennes, cancer, œsophagite, chirurgie œsophagienne ou pharyngée récente) ;

– pathologie systémique hémorragique (corticoïdes au long cours, troubles d'hémostase) ;

– pathologie contre-indiquant une des voies d'insertion comme le traumatisme facial pour la voie nasale.

Les principales limites d'utilisation sont les situations où :

– le flux aortique descendant est turbulent : coarctation de l'aorte, rétrécissement aortique sévère, contre-pulsion aortique ;

– l'angle entre l'aorte et la sonde est modifié : scoliose sévère, chirurgie de l'œsophage ;

– la distribution du débit sanguin est modifiée : clampage aortique, ALR nevraxiale, insuffisance aortique sévère ;

– la tête du patient n'est pas accessible comme en neurochirurgie ou en ORL.

Respiration/ventilation

La respiration a pour but d'assurer un apport d'oxygène aux tissus adapté aux besoins et une élimination du CO_2. Son monitoring porte donc sur la composition du mélange inspiré, la mécanique ventilatoire et l'adéquation aux besoins par la composition des gaz expirés (CO_2) et du sang artériel (SpO_2).

Composition du mélange inspiré

Le **monitoring de la FiO_2** est une obligation réglementaire au cours de la ventilation artificielle. Il a pour but d'éviter l'administration d'un mélange hypoxique soit par l'utilisation de N_2O ou de xénon à trop forte concentration, soit par l'utilisation d'un circuit fermé mal réglé. Il est le plus souvent intégrée aux machines d'anesthésie mais est aussi disponible comme un dispositif médical indépendant.

Le **monitoring de la $FiCO_2$** est nécessaire sur les machines d'anesthésie proposant un circuit fermé afin de détecter la saturation de la chaux sodée. Une valeur supérieure de 2 à 3 % indique la nécessité de remplacer de la chaux.

Enfin, la **pression d'alimentation en gaz médicaux** doit être monitorée en permanence (monitoring intégré sur la machine d'anesthésie) afin de détecter une interruption de l'arrivée de ces gaz ou une inversion des gradients de pression entre O_2 et N_2O, qui expose à un risque de rétropollution.

Mécanique ventilatoire

La ventilation mécanique inverse les pressions par rapport à la ventilation spontanée. Le monitoring porte sur deux éléments : les volumes délivrés et les pressions (positives) d'insufflation. Les deux éléments sont le plus souvent intégrés à la machine d'anesthésie.

MONITORING DES VOLUMES (VOLUME COURANT OU VOLUME MINUTE) ET DE LA FRÉQUENCE RESPIRATOIRE

Il peut être utilisé en ventilation contrôlée ou en ventilation spontanée sur un circuit ventilatoire étanche (par exemple lors du réveil). Il doit être placé sur le circuit expiratoire afin de mesurer la ventilation réelle du patient et pas seulement ce qui est délivré par la machine. Les volumes mesurés doivent être corrigés pour soustraire le volume comprimé dans le circuit et ne conserver que le volume réellement expiré. Ce volume de compression dépend de la compliance du circuit et de la pression inspiratoire. La correction automatique de compliance fait partie des caractéristiques appréciables des machines d'anesthésie modernes.

MONITORING DES PRESSIONS D'INSUFFLATION

Deux valeurs sont affichées : la **pression de pic** qui est la pression maximale atteinte dans le circuit à la fin de l'insufflation et la **pression de plateau** qui résulte de l'équilibre entre le volume insufflé et les propriétés élastiques des poumons en fin d'inspiration et qui reflète la pression alvéolaire.

Une pression basse peut signaler un débranchement du circuit, une fuite ou une défaillance d'administration des gaz médicaux.

Des pressions hautes peuvent être observées en cas d'obstruction sur le circuit (sonde coudée), d'inadaptation à la ventilation (toux, agitation) ou de l'apparition d'un événement respiratoire : laryngospasme (sous masque laryngé), bronchospasme, pneumothorax, intubation sélective, œdème pulmonaire...). L'augmentation du gradient entre Ppic et Pplateau oriente plutôt vers une anomalie du circuit, alors que l'augmentation parallèle des deux signale plutôt un événement respiratoire.

Le monitoring des pressions et des volumes est un élément fondamental de sécurité et doit être renforcé par un réglage **adapté** des alarmes. Ainsi, par exemple, au cours de la ventilation en mode pression contrôlée ou en aide inspiratoire, le monitoring des pressions perd beaucoup de son utilité puisque la pression maximum est réglée par l'utilisateur, ce qui doit conduire à un monitoring plus étroit des volumes délivrés.

Ce monitoring permet également une analyse plus fine de l'état respiratoire et de son évolution à travers deux types de paramètres dérivés : les courbes pression-volume et l'analyse de la compliance.

La compliance est définie comme le rapport entre le volume délivré et la variation de pression correspondante (Pplateau – PEEP). Sa surveillance au cours de la ventilation permet d'ajuster les réglages de la ventilation et en particulier la PEEP [18].

Monitoring des gaz expirés : capnographie

La capnographie consiste à mesurer en continu la concentration en CO_2 dans les gaz expirés.

Différentes techniques de mesure sont disponibles mais l'absorption infrarouge est la plus utilisée en anesthésie. Le système de mesure peut être situé sur le circuit principal (*main stream*, ce qui a l'inconvénient d'être lourd mais l'avantage d'avoir un temps de réponse rapide) ou prélevé en latéral et mesuré hors du circuit patient (*side stream*, le plus fréquent sur les machines d'anesthésie, avec un temps de réponse retardé de quelques secondes). Dans tous les cas, l'appareil aspire une quantité de gaz non négligeable (100 à 200 mL/min), en particulier en pédiatrie, et justifie la réinjection de ce volume dans le circuit patient. Plus récemment, sont apparus des moniteurs *side stream* qui émettent une lumière infrarouge de longueur d'onde plus étroite et plus spécifique du spectre d'absorption du CO_2, ce qui permet de diminuer le volume d'échantillonage à 50 mL/min (*microstream*). En parallèle, ont été proposés des capteurs intégrés à des lunettes à oxygène et qui optimisent la capture du CO_2 chez le patient non intubé.

La capnographie fournit trois informations importantes : la courbe de CO_2 en fonction du temps, la valeur du CO_2 télé-expiratoire et la fréquence respiratoire.

La concentration en CO_2 est normalement nulle à l'inspiration comme elle l'est dans l'air ambiant. À l'expiration, elle reflète la vidange des alvéoles pulmonaires. Lorsque celles-ci se vidangent simultanément, le capnogramme est pratiquement en plateau horizontal pendant toute l'expiration.

La valeur télé-expiratoire (*end tidal* CO_2 ou $EtCO_2$) est supposée refléter le CO_2 alvéolaire, lui-même en équilibre avec la concentration sanguine et le gradient alvéolo-artériel en CO_2 est faible (< 5 mmHg). La $PetCO_2$ est donc souvent utilisée comme une estimation non invasive et continue de la $PaCO_2$.

Les intérêts cliniques de la capnographie sont multiples en anesthésie et en réanimation :

– l'absence de CO_2 expiré ou son amortissement en quelques cycles est un argument faisant suspecter une intubation œsophagienne ;

– l'augmentation inattendue de la $PetCO_2$, sans problème ventilatoire associé, doit faire évoquer une augmentation du métabolisme due au démarrage d'une hyperthermie maligne ;

– sa baisse brutale rapportée à un contexte chirurgical à risque peut être le premier signe d'une embolie gazeuse ou d'une embolie pulmonaire ou plus généralement d'un effondrement du débit cardiaque ;

– en l'absence d'événement critique, la $PetCO_2$ est utilisée pour ajuster les réglages de la ventilation contrôlée.

L'analyse visuelle de la courbe fournit d'autres informations :

– chez le patient BPCO ou lors d'un bronchospasme, la pente du capnogramme est ascendante pendant toute l'expiration car les différents territoires alvéolaires se vidangent à des vitesses différentes. Le gradient alvéolo-artériel augmente et la $PetCO_2$ sous-estime la $PaCO_2$ et ce d'autant plus que la fréquence ventilatoire est élevée car les alvéoles les plus atteintes n'ont pas le temps de se vider ;

– un capnogramme qui n'est plus rectangulaire mais bifide indique la reprise d'une ventilation spontanée en plus de la ventilation mécanique ;

– au cours de la ventilation spontanée, la capnographie s'est montrée plus sensible et plus précoce que la SpO_2 pour détecter une dépression respiratoire [19] grâce à l'examen de la forme de la courbe et à la fréquence respiratoire, et non grâce à la $PetCO_2$ qui sous-estime largement la $PaCO_2$ au cours d'une ventilation spontanée avec fuites [20].

Oxymétrie de pouls (SpO_2)

PRINCIPE

Le monitoring de la SpO_2 repose sur la propriété de l'hémoglobine d'absorber la lumière émise différemment lorsqu'elle est oxygénée et lorsqu'elle ne l'est pas [21].

L'oxyhémoglobine absorbe davantage la lumière infrarouge alors que l'hémoglobine réduite absorbe davantage la lumière rouge. De plus, cette absorption varie de façon pulsatile à chaque cycle cardiaque avec un afflux systolique de sang artérialisé dans le doigt.

Un capteur de SpO_2 est composé de deux diodes émettrices et d'un photodétecteur montés dans un doigt de gant, une pince ou une patte autocollante.

Pour le calcul, il est supposé que l'absorption pulsatile correspond au sang artériel et la totalité de l'absorption continue au sang veineux ce qui permet de calculer le rapport d'absorbance :

$$R = \frac{Abs - Pulsatile_{660nm} / Abs - Continue_{660nm}}{Abs - Pulsatile_{940nm} / Abs - Continue_{940nm}}$$

Le pourcentage de saturation « pulsée » de l'hémoglobine en O_2 est obtenu en confrontant ce rapport à une courbe de calibration.

BÉNÉFICES CLINIQUES

Depuis sa mise sur le marché dans les années 1980, la SpO_2 s'est imposée comme un élément incontournable de sécurité, au cours de l'anesthésie générale comme au cours de la sédation (MAC), car l'hypoxie est une perturbation à la fois fréquente et rapidement mal tolérée par les organes nobles comme le cœur ou le cer-veau. Ainsi, dans la base de données des plaintes médicolégales enregistrées par l'ASA entre 1990 et 2002, 2 % des événements survenus au cours d'une AG ou d'une ALR et 18 % des événements survenus au cours d'une sédation étaient des hypoxies ; pour les seules sédations, 44 % des accidents auraient pu être évi-tés en combinant SpO_2 et capnographie [22].

LIMITES ET PIÈGES

Plusieurs limites méritent d'être rappelées :

– à cause de la forme sigmoïde de la courbe de dissociation de l'hémoglobine (*voir* chapitre « Physiologie respiratoire »), la SpO_2 ne commence à diminuer qu'après une baisse marquée de la PaO_2. **La SpO_2 est donc un marqueur tardif d'hypoxémie** ;

– de **nombreux artefacts pulsatiles** peuvent perturber le recueil de la SpO_2 comme le mouvement du doigt et les lumières des néons ou des scialytiques. Ils conduisent à une surestimation de la SpO_2 qui peut aller jusqu'à l'affichage de valeurs normales chez un patient en arrêt cardiorespiratoire. C'est pourquoi la SpO_2 doit être associée à la surveillance d'autres paramètres comme la $PetCO_2$;

– les anciennes générations de moniteurs étaient peu fiables en présence d'une hémoglobine anormale (carboxy ou methoxy hémoglobine) mais les moniteurs les plus récents savent détecter séparément ces composants, ainsi que le contenu du sang en hémoglobine ;

– la vasoconstriction et, à un moindre degré, l'AC/FA, perturbe la composante pulsatile de l'absorption et rend les résultats peu fiables. Elle s'accompagne d'un amortissement de la courbe en fonction du temps visible sur le scope.

Pour toutes ces limites, des différences de performance ont été mises en évidence entre les différentes marques.

PARAMÈTRES DÉRIVÉS : LE *PLETH VARIABILITY INDEX* (PVI)

Le *pleth variability index* exprime la variabilité de l'aire sous la courbe de SpO_2 liée aux cycles respiratoires par la variation d'absorbance, calculée dans l'infrarouge [23] :

– Index = PI = $\frac{Abs - Pulsatile_{IR}}{Perfusion} \times 100\ \%$

et $$PVI = \frac{PI_{max} - PI_{min}}{PI_{max}} \times 100\ \%$$

Il a été proposé pour estimer la précharge et la réponse attendue au remplissage avec un seuil de décision à 15 % et semble offrir des performances prometteuses pour ajuster le remplissage en chirurgie cardiaque ou abdominale [24]. Sa performance semble meilleure sur le doigt que sur le lobe de l'oreille [25].

Profondeur de l'anesthésie et de l'analgésie

L'anesthésie générale est un état complexe qui associe une composante sommeil avec perte du contact verbal et amnésie et une composante analgésie définie par une réponse absente ou modérée aux stimulations douloureuses. L'intérêt du monitorage est d'apporter à chaque patient la concentration minimum qui lui est nécessaire afin d'éviter les effets indésirables du surdosage. Le monitorage de la composante sommeil repose sur l'électro-encéphalogramme alors que le monitorage de l'analgésie passe par l'estimation du système nerveux autonome.

Électro-encéphalogramme (EEG) spontané, BIS™ et entropie

TYPE DE SIGNAL

L'EEG est une activité électrique spontanément produite par le cerveau et détectable à la surface du scalp. Comme il correspond à la sommation de millions de potentiels d'action provenant chacun d'un neurone et se propageant indépendamment dans le temps et dans l'espace, ce n'est pas un signal périodique. Son amplitude est de 5 à 20 µV en moyenne et peut aller jusqu'à 200 µV au maximum.

RATIONNEL

L'EEG a la propriété de se ralentir et de se synchroniser parallèlement à l'approfondissement de l'anesthésie générale. Le tracé devient totalement plat quand l'anesthésie est très profonde.

PARAMÈTRES EXTRAITS

L'affichage de la courbe en fonction du temps est trop imprécise pour pouvoir estimer la profondeur d'anesthésie mais elle est utile pour identifier les artefacts ou détecter des signes épileptoïdes qui ne sont pas détectés par l'analyse automatique. De plus, il reflète l'état instantané du patient, alors que les paramètres affichés sont retardés par leur délai de calcul.

À ce jour, les principales techniques d'analyse de l'EEG commencent par une transformée de Fourier. Celle-ci fournit le spectre de fréquences, ainsi que plusieurs paramètres comme la fréquence sous maximale 95 % (*spectral edge fréquency*), la fréquence médiane, la puissance totale ou la puissance dans les fréquences lentes [26]. Aucun de ces paramètres n'est robuste lorsque le protocole d'anesthésie varie (halogéné versus propofol, benzodiazépines, kétamine, N_2O). Deux techniques d'analyse plus sophistiquées ont donc été proposées : le BIS™ et l'entropie.

INDEX BISPECTRAL OU BIS™

L'analyse bispectrale est résumée par un paramètre unique : l'index bispectral ou BIS™. Son calcul prend en compte le degré de synchronisation entre les différentes sinusoïdes, le pourcentage de tracé plat (témoin d'une anesthésie profonde) et le pourcentage de fréquences rapides (présentes au cours de la sédation légère) [27].

Il est enregistré par un sensor à usage unique de 4 électrodes. Après dégraissage de la peau, l'électrode 1 doit être positionnée en haut du front, sur la ligne médiane, l'électrode 4 (qui détecte et soustrait l'EMG) au-dessus du sourcil et l'électrode 3 entre l'œil et l'oreille. Il n'est pas nécessaire de calibrer avant l'induction.

Les moniteurs affichent également le rapport de suppression (= 0 sauf en cas d'anesthésie très profonde), le pourcentage de fréquences rapides attribuées à l'EMG et un index de qualité de signal (IQS) qui estime le pourcentage de tracé reconnu comme sans artefact. Si cet IQS est inférieur à 50 %, la valeur de BIS™ est en filigrane et à interpréter avec prudence. S'il est inférieur à 20 %, la valeur de BIS™ n'est plus affichée.

Les valeurs de BIS™ varient de 100 (sujet éveillé) à 0 (tracé plat, anesthésie profonde).

Des valeurs autour de 50 sont statistiquement associées à un risque très faible de mémorisation.

Des valeurs entre 70 et 80 ont été proposées au cours de la sédation en réanimation.

Le BIS™ est étroitement corrélé à la concentration d'hypnotique (propofol, thiopental ou halogéné). Il est peu sensible à l'imprégnation morphinique et ne permet donc pas de prédire la réaction avant d'appliquer une stimulation douloureuse. Mais l'augmentation brutale de BIS™ après la stimulation douloureuse peut être interprétée comme une analgésie insuffisante.

Pièges et limites : la réponse du BIS™ en présence de kétamine ou de N_2O est variable et peut aussi bien augmenter que diminuer. Le BIS™ est donc d'interprétation incertaine en présence de ces deux médicaments.

Une activité électrique importante dans les fréquences rapides (repérable par un index d'EMG élevé), peut surestimer la valeur de BIS™ par rapport à la profondeur réelle de l'anesthésie. Elle peut être due à une activité EMG vraie ou à divers artefacts de hautes fréquences venant des couvertures à air pulsé, pompes de CEC, bistouri électriques, appareils de radiofréquence, de certains endoscopes... L'interprétation permet en général de faire la différence en prenant en compte le degré de curarisation, le contexte chirurgical et l'environnement [28].

Enfin, la valeur affichée est moyennée sur les dernières 15 à 30 secondes et est donc toujours un peu retardée par rapport aux variations de l'EEG lui-même.

ENTROPIE

L'entropie estime la prédictibilité ou le désordre de l'EEG par la fonction de Shannon [29].

L'EEG est enregistré par un sensor à usage unique de trois électrodes. Après dégraissage de la peau, l'électrode 1 doit être positionnée en haut du front, sur la ligne médiane et l'électrode 3 entre l'œil et l'oreille. Aucune calibration n'est nécessaire.

Le moniteur affiche deux paramètres :

– l'entropie basale (*state entropy* ou SE) analyse la même bande de fréquences que le BIS™ (0,5 à 32 Hz) et exclut donc comme lui les fréquences rapides ;

– l'entropie réactionnelle (*response entropy* ou RE) étend l'analyse aux fréquences rapides (de 0,5 à 47 Hz) ce qui permet de capturer non seulement l'EEG mais beaucoup d'activité EMG frontale.

RE varie de 100 chez le sujet éveillé à 0 si le tracé est plat et SE de 90 à 0 ; RE est toujours supérieure à SE.

Une valeur de SE autour de 50 est réputée associée à une probabilité supérieure à 95 % d'être inconscient et de ne pas avoir de mémorisation explicite. Initialement, RE était supposée sensible à la fois à l'hypnose et à l'analgésie et la différence (RE-SE) devait donc refléter l'analgésie. En pratique, sa sensibilité est faible car RE et SE augmentent tous les deux lors d'une stimulation douloureuse lorsque l'analgésie est insuffisante. Mais un gros différentiel

RE-SE doit faire suspecter soit une analgésie insuffisante soit un réveil imminent.

Le moniteur fournit également un rapport de suppression. Enfin, RE et SE sont calculées sur un segment de tracé EEG dont la durée varie selon les fréquences (et d'autant plus longue que les fréquences sont lentes et le sommeil profond), ce qui améliore sa réactivité par rapport au BIS™ lors de la sédation légère ou du réveil.

Les algorithmes de calcul du BIS™ et de l'entropie sont suffisamment différents pour que les valeurs de BIS™ et d'entropie ne soient pas extrapolables d'un moniteur à l'autre.

Comme le BIS™, l'entropie est corrélée à la concentration d'hypnotique et peu sensible à l'imprégnation morphinique. Après une stimulation douloureuse, l'augmentation de RE est plus sensible que celle de SE, (RE-SE) ou BIS™ pour détecter une analgésie insuffisante.

Bien que moins décrits dans la littérature, le risque de pollution des valeurs par des artefacts de haute fréquence (Bair Huger, CEC, bistouri, etc.) et les difficultés d'interprétation en présence de kétamine ou de N_2O sont a priori similaires à ceux observés avec le BIS™.

BÉNÉFICES CLINIQUES DES MONITEURS DÉRIVÉS DE L'EEG

Ils ont fait l'objet d'une revue Cochrane [30], puis d'une recommandation d'experts de la Sfar en 2010 (http://www.sfar.org).

L'utilisation des moniteurs de profondeur de l'anesthésie permet une diminution de 10 à 40 % des doses cumulées d'hypnotiques, associée à une diminution statistiquement significative mais cliniquement négligeable des délais de réveil et des durées de séjour en SSPI.

Les moniteurs de profondeur de l'anesthésie peuvent être particulièrement utiles pour les patients pour lesquels la relation dose-concentration-effets des médicaments anesthésiques est inhabituelle ou perturbée par différents états physiopathologiques (état de choc, insuffisance cardiaque, respiratoire ou hépatique, grossesse, tumeurs endocrines...) ou par des traitements associés (bêtabloquants, anti-épileptiques, antipsychotiques, antiprotéases, toxicomanies diverses...).

Le BIS™ peut dépister certains épisodes de mémorisation explicite en particulier dans les populations à risque mais son utilisation n'abolit pas totalement ce risque.

Le BIS™ peu aussi permettre de diminuer l'incidence des NVPO favorisés par les agents halogénés, sauf si les patients bénéficient d'une prévention systématique.

L'influence du monitoring EEG sur la stabilité hémodynamique peropératoire est inconstante.

Le monitorage par le BIS™ ne permet pas de détecter spécifiquement les tracés épileptiformes qui peuvent être observés au cours d'une induction de l'anesthésie avec du sévoflurane.

Il n'existait pas en 2009 de données suffisantes pour affirmer avec certitude le bénéfice du monitorage de la profondeur de l'anesthésie sur le devenir à long terme après une AG.

Les deux moniteurs de profondeur d'anesthésie commercialisés en France, reposent sur des algorithmes de calcul validés chez l'adulte. Néanmoins leur utilisation est possible chez l'enfant de plus de deux ans avec les mêmes qualités et réserves que chez l'adulte. La concentration d'hypnotiques requise pour obtenir un effet cérébral cortical donné (ou une valeur de BIS™) semble plus importante chez l'enfant que chez l'adulte.

POTENTIELS ÉVOQUÉS AUDITIFS DE LATENCE MOYENNE

Les potentiels évoqués auditifs sont la réponse du cerveau à une stimulation auditive calibrée. Noyés dans l'EEG spontané, ils peuvent en être distingués par leur synchronisation avec chaque stimulation ce qui nécessite un moyennage sur plusieurs dizaines à plusieurs milliers de stimulations. Chaque élément de la réponse, caractérisé par sa latence par rapport à la stimulation, est identifié par une lettre et un numéro et correspond à la réponse d'une structure anatomique spécifique.

– 10 premières millisecondes : tronc cérébral (*brainstem auditory evoked potentials*) ;

– 10 à 80 ms : réponse corticale précoce (*mid latency auditory evoked potentials*) ;

– supérieur à 80 ms : aires associatives du cortex (*late auditory evoked potentials*).

Au cours de l'approfondissement de l'anesthésie, la zone la plus utile à considérer semble être la réponse corticale précoce (MLAEP), car la réponse du tronc cérébral est presque toujours intacte et la réponse corticale tardive presque toujours abolie même pour une sédation légère.

Comme l'EEG spontané, les PEA de latence moyenne sont modifiés par la plupart des hypnotiques mais peu modifiés par les morphiniques aux doses usuelles, les benzodiazépines, le protoxyde d'azote ou la kétamine.

Méthodes d'analyse

Les PEA étant amortis et ralentis au cours de l'anesthésie, les méthodes d'analyse reposent sur les mesures de l'amplitude ou de la latence d'une onde bien définie ou encore sur la pente de la courbe. Elles ne sont à ce jour disponibles que dans des prototypes de laboratoire et il n'existe aucun moniteur marqué CE disponible.

Monitorage de l'analgésie

Il est difficile de définir la douleur chez un patient endormi, les éléments de conscience de la douleur, de mémorisation de la douleur et la verbalisation ayant disparu.

La première estimation était basée sur la réponse motrice à une stimulation douloureuse et a conduit au concept de MAC.

En dehors du mouvement, l'application d'une stimulation douloureuse stimule le système nerveux autonome parasympathique et surtout sympathique et la mesure de cette stimulation peut déboucher sur une technique de monitoring [31]. Toutefois, ces techniques ont deux points communs :

– elles sont rétrospectives, c'est-à-dire qu'il faut d'abord appliquer une stimulation et observer la réponse pour conclure que l'analgésie était insuffisante ;

– elles sont récentes et la quantité de données cliniques disponibles à ce jour est trop faible pour préciser leurs performances cliniques et leurs limites d'utilisation

RÉPONSE CARDIOVASCULAIRE : ANI et SPI

La première réponse cardiovasculaire à la douleur est la variation « brute » de pression artérielle et de fréquence cardiaque que nous observons quotidiennement et sur laquelle nous ajustons l'administration d'analgésiques. Mais cette réponse manque à la fois de sensibilité et de spécificité, en particulier en cas d'hémorragie, de sepsis ou de traitement à visée cardiovasculaire péri-opératoire...

Plusieurs équipes ont essayé de monitorer plus finement le blocage du système nerveux autonome en analysant la variabilité de

la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque. En effet, cette variabilité diminue avec l'anesthésie par dépression des tonus sympathique et parasympathique. Inversement, l'application d'une stimulation douloureuse augmente le tonus neurovégétatif et fait augmenter la variabilité de fréquence cardiaque.

Deux principaux paramètres sont actuellement disponibles :

– le *surgical plethysmography index* (ex *surgical stress index*) développé par Datex GE [32]. C'est un index composite :

SSI = 100 – (0,7 × PPGAnorm + 0,3 × HBInorm)

où PPGA est l'amplitude de l'onde de pouls et HBI la variabilité de la période cardiaque, enregistrés par plethysmographie et normalisés. Le SPI est calculé à partir du seul signal de plethysmographie sur les moniteurs Datex GE de dernière génération ;

– l'*analgesia nociception index* (ANI) développé par Metrodoloris [33]. Cet index reflète la composante parasympathique de la variabilité de fréquence cardiaque. Le signal recueilli est l'ECG. Il fait l'objet d'une analyse automatique avec détection de la période cardiaque (RR), représentation des variations de cette période RR en fonction du temps et analyse par ondelettes des composantes de ces variations. Cette analyse est focalisée sur le système parasympathique dans le but d'améliorer la spécificité de la méthode.

RÉFLEXE DE DILATATION PUPILLAIRE

L'augmentation du tonus sympathique en réponse à une douleur a pour effet d'augmenter immédiatement le diamètre de la pupille par une action sur les muscles dilatateurs de l'iris. Cette dilatation est inhibée à forte concentration de morphinique. Plusieurs dispositifs médicaux sont disponibles, ils mesurent le diamètre de la pupille en continu réel mais il est nécessaire de garder l'œil ouvert au moment des mesures et de l'hydrater régulièrement.

Certains investigateurs ont par ailleurs cherché à prédire la réponse aux stimulations chirurgicales en soumettant au préalable le patient à une stimulation standardisée d'intensité modérée (tétanos appliqué au nerf cubital, déjà utilisé pour monitorer la curarisation) et cette fonctionnalité a été installée sur certains pupillomètres. Le RDP en réponse au tétanos est apparu inhibé par le rémifentanil de façon dose-dépendante [34]. La titration sur le RDP couplé au tétanos a permis d'obtenir une bonne stabilité hémodynamique à l'incision [40] et de diminuer les doses de morphinique en peropératoire [41].

CONDUCTANCE CUTANÉE

Les glandes sudoripares cutanées sont innervées par le système sympathique. En cas de stimulation de celui-ci, les glandes sudoripares se remplissent puis se vident puis se remplissent à nouveau par réabsorption ce qui résulte à la fois en un pic de conductance électrique, une augmentation de l'aire sous la courbe de conductance et une augmentation du nombre de pics [35, 36]. Ces réponses sont abolies en augmentant la concentration de morphinique.

Concentration des agents anesthésiques

La probabilité d'obtenir un effet étant parallèle à la concentration au site d'action, la mesure ou la prédiction de la concentration fait partie des méthodes de monitoring.

Avec les halogénés, c'est la concentration télé-expiratoire qui est utilisée, en supposant qu'elle reflète la concentration sanguine, laquelle est elle-même assez rapidement en équilibre avec la concentration dans le système nerveux central. Ainsi, ont été définies successivement :

– la concentration qui bloque la réponse motrice à l'incision (MAC) ;

– celle qui bloque la réponse hémodynamique à l'incision (MAC-BAR ≈1,5 MAC) ;

– celle qui induit la perte de conscience (MAC-awake ≈1/3 MAC).

L'équivalent a été décrit pour le propofol et les morphiniques en sachant que dans ce cas, la concentration n'est pas, jusqu'à ce jour, mesurée mais calculée par un logiciel dédié embarqué dans le pousse-seringue à partir des doses reçues et d'un modèle pharmacocinétique de population. Cette prédiction de la concentration au site d'action est disponible non seulement si le médicament est administré en mode AIVOC mais aussi s'il est administré en mode classique par un pousse-seringue d'AIVOC.

Autres

Monitoring de la curarisation

Le relâchement musculaire est nécessaire pour réaliser certains types de chirurgie et pour faciliter l'intubation. Le délai d'installation et la durée de paralysie varient avec la dose et la pratique habituelle consiste à administrer une dose assez forte pour avoir un délai d'installation court mais pas trop forte pour éviter la curarisation prolongée après la fin de la chirurgie. Entre les deux, le patient peut être selon les besoins de la chirurgie soit incomplètement curarisé (persistance d'une activité musculaire mesurable en réponse à une stimulation nerveuse) soit plus que totalement curarisé (bloc supramaximal, aucune réponse) mais ce surdosage n'a pas d'effet secondaire en dehors de l'allongement du délai de récupération.

Comme la relation dose-effet varie également entre les patients, le monitoring est donc utile dans trois circonstances de l'anesthésie générale avec curarisation :

– à l'induction : pour vérifier l'installation de la curarisation afin d'intuber dans les meilleures conditions ;

– pendant l'entretien : pour maintenir le degré de curarisation au minimum nécessaire afin d'éviter l'accumulation qui retardera la récupération ;

– et surtout au réveil pour vérifier la décurarisation avant de réveiller puis d'extuber le patient et éviter une curarisation résiduelle, pourvoyeuse de nombreux incidents respiratoires potentiellement dangereux [37].

Réglages : le tonus musculaire spontané n'est pas facilement mesurable. Le monitoring porte donc sur la réponse musculaire à la stimulation d'un nerf moteur [38].

Sites de monitoring : le nerf stimulé est le plus souvent le cubital. La réponse peut être soit visuelle soit mesurée sur l'adducteur du pouce par la force de la contraction mesurée par une jauge de contrainte placée entre le pouce et l'index ou par accélérométrie (en se souvenant que la force est proportionnelle à l'accélération : $F = m\gamma$). Dans les deux cas, la réponse est plus reproductible si les autres doigts sont fixés et si l'électrode négative est en position distale.

En cas de contrainte chirurgicale, il est possible de stimuler le nerf tibial postérieur juste au-dessus de la malléole et d'observer le mouvement du fléchisseur du gros orteil.

Enfin, la stimulation du nerf facial au niveau de la tempe permet d'observer la réponse de l'orbiculaire de l'œil ou du sourcilier.

Ces différents muscles ont une sensibilité aux curares différente : les muscles laryngés et le diaphragme sont plus résistants mais se curarisent plus vite que les muscles périphériques [39].

La meilleure pratique consiste donc à utiliser le couple nerf facial-sourcilier avant l'intubation car sa cinétique est très voisine de celle des muscles du larynx et à utiliser le cubital + adducteur du pouce pour l'entretien et le réveil car la récupération complète à ce niveau est toujours précédée par la récupération du larynx et du diaphragme.

Stimulation : l'intensité de la stimulation conditionne l'intensité de la réponse jusqu'à recruter la totalité des fibres musculaires. C'est ce stade de recrutement juste supramaximal qui doit être utilisé en pratique clinique pour minimiser la variabilité de la réponse. Au-delà, la stimulation peut avoir des effets délétères. Les curamètres sophistiqués réalisent donc une calibration avant l'injection de curare pour déterminer ce seuil de stimulation, puis le maintiennent. Si cela n'a pas été fait, l'intensité recommandée est en général de 40 à 60 mA sur le cubital et de 20 à 40 mA sur le nerf facial.

La réponse mesurée après une stimulation électrique unique (**twitch**) peut varier avec la position, l'état de tension du muscle au repos et est difficile à interpréter sur une longue période. De plus, le twitch nécessite absolument une première mesure avant l'injection de curare (Ti). Il peut cependant être utilisé pour monitorer un curare de délai rapide comme le suxamethonium. Il est exprimé par le rapport entre la réponse et la réponse initiale avant injection ($\mathbf{T_1/Ti}$).

Une autre approche consiste à exercer non pas une mais quatre stimulations sur le nerf, séparées de 0,5 seconde (train de quatre ou *train of four*). Le degré de curarisation est corrélé à la fatigabilité du muscle à répondre à ces stimulations répétées, et peut être quantifié par le rapport de la 4^{e} à la 1re réponse (T_4/T_1). Ce TOF peut être répété toutes les 12 à 20 secondes (en dessous, le T_1 n'a pas complètement récupéré de sa fatigue). La disparition de T_4 correspond à environ 75 à 80 % de fibres bloquées, la disparition de T_3 à environ 85 % de blocage, la disparition de T_2 à 90 % et la disparition de T_1 à plus de 98 % de blocage. L'estimation visuelle de la réponse détecte un T_4/T_1 inférieur à 40 %. Pour un blocage plus partiel, la mesure de la réponse est nécessaire, d'autant plus qu'il a été montré que la récupération des muscles pharyngés compatibles avec une extubation en toute sécurité nécessitait une récupération de T_4/T_1 supérieure à 90 %.

Lorsque la chirurgie nécessite une curarisation très profonde avec absence complète de réponse au TOF, le degré de blocage peut être estimé par **comptage post-tétanique**. Le nerf est d'abord stimulé par un tétanos à 50 Hz maintenu pendant 5 secondes ce qui recrute un maximum de fibres musculaires, puis par 1 stimulation par seconde avec comptage du nombre de réponses. Un nombre de réponses supérieur à cinq annonce la réapparition imminente de la réponse au TOF.

Inversement, la sensibilité à détecter visuellement un bloc partiel est amélioré en utilisant une stimulation de type **double burst** (DBS). Deux trains de 2 ou 3 stimulations successives sont appliquées à 750 ms d'intervalle. L'affaiblissement de la seconde par rapport à la première réponse correspond à un T_4/T_1 inférieur à 60 %.

Utilisation des données du monitorage

Le monitoring offre une surveillance automatique des principaux paramètres physiologiques reflétant soit une fonction vitale (circulation, respiration) soit la qualité de l'anesthésie réalisée (homéostasie maintenue, profondeur de l'anesthésie adaptée au contexte...). Mais il n'a de sens que si ses données sont regardées, validées et interprétées.

Obligations réglementaires

Marquage CE : tout appareil ou accessoire de monitoring en contact avec un patient doit avoir, depuis le 14 juin 1998, le marquage CE qui signifie que ce dispositif médical (DM) satisfait aux exigences essentielles de santé et surtout de sécurité. C'est le fabricant qui doit faire la preuve de la conformité de son produit aux exigences de sécurité en constituant un dossier qu'il soumet à un organisme notifié. Le marquage CE est valable dans toute l'union européenne.

Maintenance : pour les DM de monitoring, le fabricant émet des recommandations de maintenance préventive (révision, calibration...) qui doivent être suivies par les utilisateurs et dont la périodicité et le contenu varient d'un DM à l'autre. Les interventions de maintenance préventive ou curative (réparation) doivent faire l'objet d'une traçabilité.

Matériovigilance : c'est la déclaration a posteriori à l'autorité de santé (AFSSAPS) d'événements avérés ou potentiels mettant en cause un dispositif médical et susceptibles d'entraîner la mort ou une dégradation grave de l'état de santé du patient. C'est une obligation légale pour tous les personnels soignants ou techniques en contact avec le DM. Elle est en général relayée par un correspondant local de matériovigilance. Les commissions de matériovigilance de l'AFSSAPS instruisent les déclarations et peuvent imposer des mesures conservatoires ou correctives aux fabricants ou aux utilisateurs.

Équipement réglementaire d'un site opératoire : certains paramètres ont été jugés indispensables à surveiller pendant ou après une anesthésie et ont fait l'objet d'un décret (décret du 5 décembre 1994, D. 712-43 à 49) qui est toujours en vigueur en 2012. Selon ce décret :

« Le monitorage au bloc opératoire doit permettre d'assurer, pour chaque patient, les fonctions suivantes :

– contrôle continu du rythme cardiaque et du tracé électrocardioscopique ;

– surveillance de la pression artérielle, soit non invasive, soit invasive si l'état du patient l'exige ;

– contrôle continu du débit d'oxygène administré et de la FiO_2 ;

– contrôle continu de la saturation du sang en oxygène ;

– contrôle continu des pressions et des débits ventilatoires ainsi que de la concentration en gaz carbonique expiré, lorsque le patient est intubé.

La salle de surveillance postinterventionnelle est dotée de dispositifs médicaux permettant pour chaque poste installé :

– le contrôle continu du rythme cardiaque et l'affichage du tracé électrocardioscopique, par des appareils munis d'alarme ;

– le contrôle de la saturation du sang en oxygène ;

– la surveillance périodique de la pression artérielle ;
– les personnels exerçant dans cette salle doivent pouvoir accéder sans délai au matériel approprié permettant [...] l'appréciation du degré de leur éventuelle curarisation. »

Bien entendu, ce texte constitue un équipement minimum opposable mais celui-ci peut être tout à fait insuffisant dans certains contextes ou certaines chirurgies à haut risque.

Enfin, la vérification de la présence de tout le matériel nécessaire à la surveillance de l'anesthésie avant l'induction est un des items de la *check-list* recommandée par l'OMS et l'HAS.

Choix des données monitorées

Au-delà du décret de 1994, le monitoring utilisé doit être adapté à chaque contexte. Ainsi :
– le monitoring de la précharge dépendance et du débit cardiaque est recommandé lorsque soit le patient soit la chirurgie placent le patient à haut risque de bas débit cardiaque ;
– le monitoring de la curarisation doit être systématique chez tout patient curarisé ;
– le monitoring couplé de la $PetCO_2$ et de la SpO_2 améliore la sécurité au cours de la sédation en ventilation spontanée.

Trois remarques importantes méritent d'être faites.

- **Un même paramètre peut provenir de plusieurs sources.** C'est le cas par exemple pour la fréquence cardiaque (ECG, pression artérielle, SpO_2), la pression artérielle (invasive versus non invasive), la fréquence respiratoire (CO_2 expiré, impédance thoracique, spirométrie). **Cette redondance doit être préservée** car elle permet de conserver la surveillance du paramètre quand l'une des technique de mesure atteint ses limites physiologiques, est interrompue par une défaillance matérielle (électrode ECG débranchée) ou est polluée par des artefacts. Lorsque l'utilisateur constate une valeur inattendue d'un paramètre ou une interruption de la surveillance, le réflexe doit être à la fois de vérifier la chaîne d'acquisition du signal défectueux et, si le paramètre est critique, de chercher une autre méthode de mesure afin de restaurer rapidement la surveillance.
- Au-delà des valeurs instantanées, **les courbes** affichant les variations des paramètres **en fonction du temps doivent être utilisées aussi souvent que possible**. En effet, ces courbes permettent à la fois de détecter certains artefacts (courbe amortie, artefacts électriques) et de réaliser une analyse visuelle de la forme de la courbe qui complète les informations fournies par les paramètres numériques (extrasystoles sur l'ECG, variations respiratoires de la pression artérielle, tracé épileptoïde sur l'EEG...).
- La vigilance des utilisateurs n'étant pas constante, **tous les paramètres critiques doivent faire l'objet d'alarmes visuelles et sonores correctement réglées**. Les alarmes obéissent à des normes et sont d'autant plus visibles ou audibles qu'elles portent sur un paramètre critique. En conditions normales d'utilisation, aucune alarme ne doit être activée car une alarme qui persiste et est négligée empêche d'entendre une autre qui devrait être traitée en urgence. En conséquence, **les limites d'alarme doivent être ajustées à chaque cas** afin de ne pas sonner en conditions normales, mais aussi de sonner dès que les valeurs du paramètre atteignent un seuil dont l'utilisateur veut être prévenu.

Interprétation

Elle peut être basée sur les valeurs instantanées ou sur les courbes de tendance.

Dans la majorité des cas, l'interprétation ne porte pas sur un paramètre isolé mais sur la conjonction de plusieurs paramètres (Tableau 18-I), d'éléments d'examen clinique (coloration, auscultation) et d'un contexte médicochirurgical (incision ou ponction récente, saignement...).

Dans cette optique, le report d'un maximum de paramètres sur un même dispositif médical (moniteur multiparamètrique ou feuille d'anesthésie informatisée), auquel les autres moniteurs sont connectés comme des périphériques, peut aider à avoir une vision globale. Il permet également l'utilisation de logiciels embarqués d'aide à la décision.

Développements futurs

Deux utilisations des données du monitoring vont probablement se développer dans un futur proche : l'anesthésie en boucle fermée et l'archivage automatique des données.

Tableau 18-I Utilité des principaux paramètres de monitoring selon les grandes fonctions physiologiques à surveiller.

Paramètre / *Fonction*	*Circulation Débit cardiaque Volémie*	*Respiration Oxygénation*	*Profondeur anesthésie/analgésie*	*Relâchement musculaire*
ECG	X		X	
Pression artérielle	X		X	
Fréquence cardiaque	X		X	
Débit cardiaque	X			
Spirométrie		X		
Fréquence respiratoire	X	X		
$PetCO_2$	X	X		
SpO_2	X	X	X	
EEG			X	X
Curarisation			X	X

La boucle fermée consiste à remplacer l'administration manuelle d'un médicament ou d'un fluide par une administration automatisée asservie à un ou plusieurs paramètres de monitoring.

Plusieurs essais cliniques ont déjà été publiés depuis plus de 30 ans :

– anti-hypertenseur et pression artérielle ;
– réglages de ventilateur et $EtCO_2$;
– curarisation asservie au TOF ;
– administration du propofol ou d'halogéné asservie à l'EEG ;
– administration des halogénés asservie à la Fet (AINOC) ;
– remplissage vasculaire asservi aux index de précharge dépendance.

Le développement d'une boucle fermée suppose que le paramètre de monitoring soit corrélé au paramètre ajusté avec une grande spécificité et que les échappements à cette corrélation soient détectés et prévus par l'algorithme. Le paramètre de monitoring doit être robuste, peu sensible aux artefacts et l'algorithme doit inclure des règles d'ajustement en cas de perte du signal. À ce jour, l'AINOC est la seule boucle ayant atteint le stade d'utilisation clinique avec marquage CE.

L'archivage automatique des données de monitoring peut déboucher sur deux utilisations :

– l'exportation d'un résumé dans le rapport d'anesthésie et/ou le dossier médical du patient ;
– l'analyse a posteriori de la base de données à des fins médicales ou médico-économiques.

Comme les boucles fermées, un archivage utilisable nécessite un recueil pertinent précédé par une détection et un rejet performant des artefacts.

Conclusion

Le développement du monitoring est un des éléments majeurs de la sécurité du patient anesthésié.

Il doit être adapté au contexte et aux risques car tous les moniteurs ne sont pas forcément utiles en toutes circonstances.

L'utilisateur doit connaître le principe de mesure et les pièges de chaque technique afin d'en tirer une interprétation pertinente.

BIBLIOGRAPHIE

1. Perrino ACJ, Feldman JM, Barash PG. Non invasive Cardiovascular monitoring. In: Saidman LJ, Ty Smith N, eds. Boston: Monitoring in Anesthesia; 1993. p. 101-43.
2. Knight BP, Pelosi F, Michaud GF, Strickberger SA, Morady F. Clinical consequences of electrocardiographic artifact mimicking ventricular tachycardia. N Engl J Med. 1999;341: 1270-4.
3. Landesberg G, Mosseri M, Wolf Y, Vesselov Y, Weissman C. Perioperative myocardial ischemia and infarction: identification by continuous 12-lead electrocardiogram with online ST-segment monitoring. Anesthesiology. 2002;96:264-70.
4. De Hert SG, Moens MM, Vermeyen KM, Hageman MP. Use of the right-sided precordial lead V4R in the detection of intraoperative myocardial ischemia. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1993;7:659-67.
5. Camann W, Trunfio GV, Kluger R, Steinbrook RA. Automated ST-segment analysis during cesarean delivery effects of ECG filtering modality. J Clin Anesth. 1996;8:564-7.
6. Wilkinson JN, Thanawala VU. Thoracic impedance monitoring of respiratory rate during sedation is it safe? Anaesthesia. 2009;64:455-6.
7. Albaladejo P, Le Corre F, Marty J. Régulation et mesure de la pression artérielle. In: Martin C, Riou B, Vallet B, eds. Physiologie humaine appliquée. Paris: Arnette; 2006. p. 143-56.
8. Michard F, Teboul JL. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. Crit Care. 2000;4:282-9.
9. Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. Anesthesiology. 2005.103:419-28.
10. Jeleazcov C, Krajinovic L, Munster T, Birkholz T, Fried R, Schuttler J, et al. Precision and accuracy of a new device (CNAP™) for continuous non-invasive arterial pressure monitoring assessment during general anaesthesia. Br J Anaesth. 2010;105:264-72.
11. Biais M, Vidil L, Roullet S, Masson F, Quinart A, Revel P, et al. Continuous non-invasive arterial pressure measurement evaluation of CNAP device during vascular surgery. Ann Fr Anesth Réanim. 2010;29:530-5.
12. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. N Engl J Med. 1970;283:447-51.
13. Ganz W, Swan HJ. Measurement of blood flow by thermodilution. Am J Cardiol. 1972;29:241-6.
14. Monnet X, Teboul JL, Richard C. Cardiopulmonary interactions in patients with heart failure. Curr Opin Crit Care. 2007;13:6-11;
15. Monnet X, Anguel N, Naudin B, Jabot J, Richard C, Teboul JL. Arterial pressure-based cardiac output in septic patients different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices. Crit Care. 2010;14:R109.
16. Jhanji S, Dawson J, Pearse RM. Cardiac output monitoring basic science and clinical application. Anaesthesia. 2008;63:172-81.
17. Schober P, Loer SA, Schwarte LA. Perioperative hemodynamic monitoring with transesophageal Doppler technology. Anesth Analg. 2009;109:340-53.
18. Tusman G, Bohm SH. Prevention and reversal of lung collapse during the intra-operative period. Best.Pract.Res.Clin.Anaesthesiol. 2010;24:183-97.
19. Vargo JJ, Zuccaro G, Jr, Dumot JA, Conwell DL, Morrow JB, Shay SS. Automated graphic assessment of respiratory activity is superior to pulse oximetry and visual assessment for the detection of early respiratory depression during therapeutic upper endoscopy. Gastrointest Endosc. 2002;55:826-31.
20. Lightdale JR, Goldmann DA, Feldman HA, Newburg AR, DiNardo JA, Fox VL. Microstream capnography improves patient monitoring during moderate sedation a randomized, controlled trial. Pediatrics. 2006;117:e1170-e8.
21. Saidman L, Ty Smith N. Monitoring in anesthesia. Boston: Butterworth-Heinemann; 1993.
22. Bhananker SM, Posner KL, Cheney FW, Caplan RA, Lee LA, Domino KB. Injury and liability associated with monitored anesthesia care a closed claims analysis. Anesthesiology. 2006;104:228-34.
23. Cannesson M, Delannoy B, Morand A, Rosamel P, Attof Y, Bastien O, et al. Does the Pleth variability index indicate the respiratory-induced variation in the plethysmogram and arterial pressure waveforms? Anesth Analg. 2008;106:1189-94, table.
24. Forget P, Lois F, de Kock M. Goal-directed fluid management based on the pulse oximeter-derived pleth variability index reduces lactate levels and improves fluid management. Anesth Analg. 2010;111:910-4.
25. Hood JA, Wilson RJ. Pleth variability index to predict fluid responsiveness in colorectal surgery. Anesth Analg. 2011;113:1058-63.
26. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. Anesthesiology. 1998;89:980-1002.
27. Billard V, Constant I. Analyse automatique de l'électro-encéphalogramme quel intérêt en l'an 2000 dans le monitorage de la profondeur de l'anesthésie ? Ann Fr Anesth Réanim. 2001;20:763-85.
28. Odri A, Cavalcanti A, Billard V. Un index bispectral faussement élevé. Ann Fr Anesth Réanim. 2008;27:945-8.

29. Viertio-Oja H, Maja V, Sarkela M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen Laakso H, et al. Description of the Entropy™ algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5™ Entropy Module. Acta Anaesthesiol Scand. 2004;48:154-61.
30. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. Cochrane Database Syst Rev. 2007; CD003843.
31. Guignard B. Monitoring analgesia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2006;20:161-80.
32. Huiku M, Uutela K, van Gils M, Korhonen I, Kymalainen M, Merilainen P, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. Br J Anaesth. 2007;98:447-55.
33. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris a monitoring device for analgesia/nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2010;2010:1194-7.
34. Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN. Effect site concentrations of remifentanil and pupil response to noxious stimulation. Br J Anaesth. 2003;91:347-52.
35. Storm H, Fremming A, Odegaard S, Martinsen OG, Morkrid L. The development of a software program for analyzing spontaneous and externally elicited skin conductance changes in infants and adults. Clin Neurophysiol. 2000;111:1889-98.
36. Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. Curr Opin Anaesthesiol. 2008;21:796-804.
37. Beaussier M, Boughaba MA. Curarisation résiduelle. Ann Fr Anesth Réanim. 2005;24:1266-74.
38. Fuchs-Buder T, Schreiber JU, Meistelman C. Monitoring neuromuscular block an update. Anaesth. 2009;64(Suppl 1):82-9.
39. Donati F, Meistelman C, Plaud B. Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, the orbicularis oculi, and adductor pollicis muscles. Anesthesiology. 1990;73:870-5.
40. Perrin L, Engelman E, Ickx B, Barvais L. Individual titration of effect site remifentanil concentration for skin incision using pupil reflex dilation: ESA 2006. Abstract A-100. Eur J Anaesth. 2006;23(Suppl37):26.
41. Barrois J, Dadure C, Rigouzzo A, Sabourdin N, Louvet N, Constant I. Évaluation de l'utilisation de la pupillométrie dans l'optimisation de l'analgésie lors d'une chirurgie gynécologique majeure. Sfar 2011. Abstract R 507. http://www.sfar2011.com

ANESTHÉSIES PÉRIMÉDULLAIRES : RACHIANESTHÉSIE ET ANESTHÉSIE PÉRIDURALE

19 —

Fabrice FERRÉ, Philippe MARTY, Karim ASEHNOUNE et Vincent MINVILLE

La rachianesthésie (RA) est l'une des plus anciennes techniques d'anesthésie locorégionale (ALR) à avoir été décrite, et ce voilà plus de cent ans par l'Allemand August Bier (1861-1949) [1]. Avec l'anesthésie péridurale (APD), elles constituent l'anesthésie locorégionale périmédullaire (APM). L'APM fait pleinement partie de l'arsenal des techniques anesthésiques à la disposition des médecins anesthésistes-réanimateurs pour permettre notamment la chirurgie des membres inférieurs, de l'abdomen ou l'anesthésie obstétricale. En effet, la RA est l'une des techniques d'ALR les plus pratiquées comme le montre une enquête réalisée en France en 1996 [2]. La simplicité de cette technique explique sans aucun doute son immense succès : 40 à 70 essais sous la supervision d'un sénior permettent aux plus jeunes d'acquérir une méthode sûre et reproductible [3]. Bien sûr, beaucoup reste à faire pour comprendre les mécanismes d'action et de diffusion des solutions anesthésiques et des adjuvants, les risques de neurotoxicité, et pour améliorer la pratique clinique de l'APM. En effet, elle comporte des effets secondaires et des risques qu'il faut pouvoir éviter, prévenir ou traiter précocement.

Rappels anatomiques

L'objectif de la RA est de réaliser un bloc sensitif et moteur des membres inférieurs et de l'abdomen afin de permettre la chirurgie dans cette région. Elle entraîne aussi un bloc sympathique, habituellement non désiré, responsable des effets hémodynamiques. Pour cela, il faut injecter une solution d'anesthésique local (AL) en sous-arachnoïdien. Une connaissance anatomique de la région est donc un prérequis indispensable à la réalisation d'une RA (Figure 19-1). L'APD est très largement utilisée pour permettre une analgésie efficace de la parturiente durant son travail obstétrical. Le principe consiste en l'insertion d'un cathéter dans l'espace péridural (ou épidural) entre dure-mère externe et interne afin d'assurer l'injection répétée ou continue d'AL (*voir* Figure 19-1).

Techniquement, l'APM est réalisée essentiellement à partir de repères anatomiques cutanés. Ces repères anatomiques de surface peuvent être difficilement déterminables. La peau, épaisse et mobile, est parfois accolée aux plans plus profonds au niveau de la ligne médiane. La ligne horizontale passant par le sommet des crêtes iliaques (ligne de Tuffier) permet de localiser l'apophyse épineuse de L4 ou l'espace intervertébral L4-L5. Cependant, la fiabilité de ce repérage n'est que de 80 % voire 40 % [4] (Figure 19-2). De nombreux facteurs peuvent induire une erreur de 1 à 4 espaces interépineux. Ceci n'est pas sans conséquence pour le rapport entre la pointe de l'aiguille et le cône terminal, dont la localisation est également sujette à de grandes variations anatomiques. Les variations anatomiques normales peuvent faire passer cette ligne de l'espace L5-S1 à l'espace L3-L4. En fait, dans le sac méningé, le cône médullaire se prolonge par les racines de la queue de cheval dans un espace quasi plein. La ponction intrathécale comporte donc, quel que soit son niveau, un risque de traumatisme nerveux. La fréquence importante des paresthésies lors de la ponction intrathécale en témoigne.

Il est donc essentiel, quel que soit le niveau de ponction choisi, que le geste soit doux et l'avancée de l'aiguille très lente, toujours à l'écoute des patients, pour détecter tout contact nerveux inopiné.

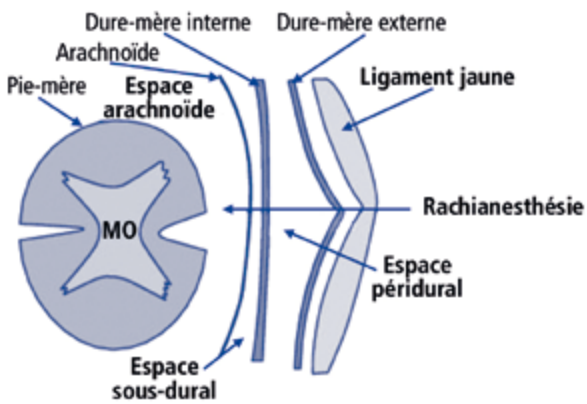


Figure 19-1 Rachianesthésie : données anatomiques.

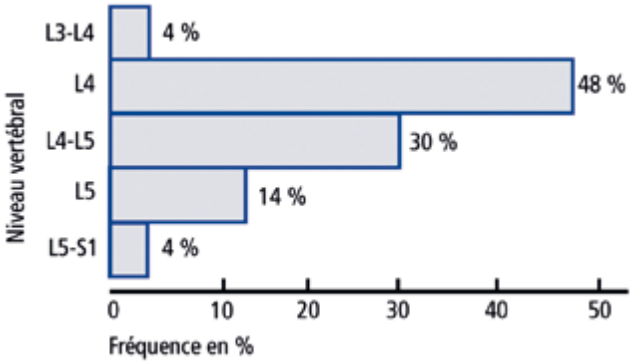


Figure 19-2 Position réelle de la ligne de Tuffier sur 163 patients (d'après [4]).

L'obésité et/ou l'œdème de la grossesse peuvent devenir des éléments supplémentaires d'erreur de localisation. Les fossettes correspondant aux épines iliaques postérieures et supérieures permettent de tracer une autre ligne horizontale qui va passer par l'espace interépineux L5-S1. En fait, le seul repère constant et fiable reste, bien qu'astreignant, l'apophyse épineuse de C7.

L'intérêt de l'échographie dans les situations de ponction difficile semble se confirmer sur la base de plusieurs études. L'échographie permet, à l'aide des trois coupes principales (médiane, paramédiane et transversale), de repérer précisément le niveau de ponction, d'évaluer l'angle à donner à l'aiguille, et de mesurer la distance entre la peau et le ligament jaune [5]. En effet, Furness et al. retrouvent 27 % de localisation adéquate de l'espace L3-L4 par la palpation alors que l'utilisation de l'échographie améliorait la précision jusqu'à 71 % [5]. De telles informations sont indéniablement à même d'améliorer la sécurité des gestes périmédullaires. Les études récentes sur le sujet ont montré que l'échographie permettait de diminuer le nombre de ponctions et de réorientations d'aiguille, qu'elle accélérait l'apprentissage du geste, et qu'elle augmentait la satisfaction globale des patientes [6]. La place de cet examen en routine chez des patients sans facteur de risque de difficulté technique peut être discutée. En revanche, il présente un intérêt réel chez les patients obèses et scoliotiques. La réalisation de l'échographie chez ces patients est plus difficile que dans un cas standard et nécessite un entraînement préalable. Mais elle constitue, en revanche, un outil précieux au praticien entraîné comme l'illustrent de nombreux cas cliniques publiés [7-9]. Certains services d'urgence l'utilisent également pour la réalisation des ponctions lombaires difficiles [10]. Chez le patient ayant subi une chirurgie du rachis, le repérage échographique permet également de redonner la possibilité de bénéficier d'une rachianesthésie en l'absence des repères osseux traditionnels [11, 12]. Enfin, le repérage échographique pourrait dans l'avenir aider à dépister les patients suspects d'avoir des anomalies structurelles de l'espace péridural exposant aux complications telle que la brèche dure-mérienne, en les confirmant [13] ou en les prévenant [14].

Au total, la connaissance de l'anatomie rachidienne lombaire doit permettre de réaliser au mieux l'anesthésie périmédullaire, que ce soit selon des abords médian ou paramédian, surtout avec des rachis arthrosiques ou déformés. Malheureusement, seuls les repères anatomiques de surface sont accessibles aux opérateurs. Le développement récent des techniques ultrasonores en anesthésie-réanimation rend désormais possible le repérage échographique des espaces périmédullaires.

Consultation de pré-anesthésie

La RA est la technique d'ALR la plus fréquemment pratiquée. La consultation d'anesthésie représente le moment idéal pour donner une information réaliste et sincère sur la technique, ses avantages et ses inconvénients ainsi que la fréquence de ses principales complications. Par ailleurs, ce moment privilégié est également l'occasion pour le médecin anesthésiste de noter les anomalies de l'hémostase rencontrées (anomalie constitutionnelle ou prise de médicament interférant avec l'hémostase). Il est crucial d'expliquer aux patients les éventuels effets secondaires de la technique ainsi que l'incidence approximative des complications, notamment le risque de céphalées (0,5-5 %) et le risque exceptionnel de survenue d'un hématome compressif. Ainsi, le risque d'hématome périmédullaire lié à la RA qui est estimé à 1/220 000 patients [15] en dehors de toute prise de médicaments altérant la coagulation, passe à 1/40 000 chez les patients recevant des héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

Au moment de la consultation d'anesthésie, un interrogatoire précis relevant l'absence d'histoire hémorragique dispense de la réalisation d'un bilan de coagulation (TP, TCA, numération plaquettaire). En situation obstétricale, la numération plaquettaire en fin de grossesse peut être utile (*voir* chapitre 39, « Anesthésie en obstétrique »). Au-dessus d'un seuil de 75 000 plaquettes/mL, il est admis qu'on peut réaliser une APM sans risque hémorragique particulier. Le seuil plaquettaire limite pour réaliser une APD est donc de 75 000 plaquettes/mL. Pour la RA, le risque d'hématome périmédullaire étant inférieur à celui d'une APD, ce seuil peut être abaissé à 50 000 plaquettes/mL. Cependant, la décision de réaliser une RA dans ce contexte doit se faire en fonction de l'évaluation de la balance bénéfice-risque pour chaque patient. Nous pouvons citer l'exemple de la césarienne en urgence pour pré-éclampsie avec thrombopénie sans autre trouble de la coagulation associé où le bénéfice est en faveur de la RA. Le geste doit être le moins invasif possible et réalisé par un praticien expérimenté.

Nos sociétés savantes ont récemment édité (2006) des recommandations pour la pratique clinique (RPC) des APM de l'adulte [16]. Ces RPC font notamment une mise au point sur la réalisation des APM chez des patients prenant des traitements interférant avec l'hémostase. En voici quelques points essentiels :

– la prise d'**aspirine** et d'**AINS** ne contre-indique pas une APM. Ceci implique néanmoins que le patient n'ait reçu aucun autre traitement anticoagulant avant la ponction et qu'il n'existe pas d'anomalie associée de l'hémostase, de préférer la rachianesthésie « en ponction unique » à l'APD ou à la rachianesthésie continue et que la surveillance neurologique postopératoire soit rigoureuse ;

– avec les héparines [héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et héparines non fractionnées (HNF)], les APM ne sont pas contre-indiquées de façon absolue à condition de respecter trois principes cités dans le Tableau 19-I ;

– en l'absence de recul suffisant, il n'est pas recommandé d'effectuer une APM lorsque la prophylaxie antithrombotique est réalisée avec les molécules de dernière génération (**fondaparinux** et **danaparoïde**). Lors des traitements par antivitamines K (AVK), les APM sont possibles à condition de vérifier avant ponction que l'INR est inférieur ou égal à 1,5 ;

– les APM sont contre-indiquées avec les traitements par les thiénopyridines (ticlopidine, clopidogrel).

Tableau 19-I Délais de réalisation d'une APM et héparinothérapie.

	HBPM	HNF	
		SC	IV
Délai entre arrêt héparine et APM	12 heures si dose unique quotidienne 24 heures si 2 doses quotidiennes	12 heures*	4 heures
Délai entre APM et reprise d'une héparinothérapie	4 à 12 heures	6 à 8 heures	6 à 8 heures
Délai entre ponction traumatique et héparinothérapie	24 heures	?	> 8 heures

NB : Le retrait d'un cathéter est une période à risque identique à la ponction.
*Délai pouvant être raccourci sous couvert d'un contrôle du TCA.
APM : anesthésie périmédullaire ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée ; SC : voie sous-cutanée ; IV : voie intraveineuse.

Depuis ces RPC, de nouveaux anticoagulants oraux sont arrivés sur le marché (rivaroxaban et dabigatran). L'objectif des laboratoires pharmaceutiques est de proposer ces anticoagulants dans le traitement de la fibrillation auriculaire, pathologie fréquente du sujet âgé. La réalisation d'APM dans ce contexte nécessiterait de nouvelles recommandations d'experts. En attendant ces recommandations, il semble préférable de ne pas pratiquer d'APM dans ces situations.

Modifications cardiovasculaires et respiratoires liées à l'anesthésie périmédullaire

Les effets cardiovasculaires sont proportionnels à l'étendue du bloc sympathique induit. Ses effets sont principalement rencontrés après RA et à moindre degré après APD. La variabilité interindividuelle de l'étendue du bloc sympathique induite par la RA est importante.

Effet de la RA sur le système résistif

Le blocage sympathique induit par la RA entraîne une vasodilatation artérielle dans les territoires concernés [17]. Il n'y a pas de variation significative des résistances vasculaires systémiques si le niveau du bloc sensitif est inférieur à T 10 [18].

Effet de la RA sur le système capacitif

Le retentissement hémodynamique de la RA est principalement la conséquence des effets du blocage sympathique sur le réservoir veineux.

La vasodilatation veineuse favorise la distension du secteur capacitif et le stockage de sang dans les territoires déclives [19]. Lorsque le niveau sensitif est supérieur ou égal à T6, le blocage du sang dans le territoire hépatosplanchnique peut ainsi réaliser une séquestration volémique importante (20 %). La baisse de retour veineux qui en résulte peut être à l'origine d'une hypertonie vagale par activation du réflexe de Bezold-Jarisch [20]. Cette association bradycardie-hypotension nécessite l'administration de vasopresseurs afin de mobiliser ce volume sanguin séquestré. L'atropine n'a pas sa place dans ce contexte.

Effets cardiaques de la RA

Les études de débit cardiaque sous RA sont souvent contradictoires. On peut observer un effet biphasique de la RA sur le volume d'éjection systolique : augmentation précoce du débit cardiaque au cours de la RA [21] liée à une baisse de post-charge par vasodilatation artérielle puis réduction du volume d'éjection à partir de la 15e minute et pendant toute la durée du blocage neuronal par une baisse de précharge devenue prépondérante. La baisse du débit cardiaque reste néanmoins la règle au cours de la RA. Ce débit réduit est un des déterminants de la baisse de pression artérielle observée chez 15 à 50 % des patients.

Effets respiratoires de l'anesthésie périmédullaire

Les effets respiratoires de l'APM sont peu importants chez le sujet normal. Chez les patients présentant une altération de la dynamique ventilatoire ou une sécrétion bronchique importante, il faut éviter la paralysie des muscles respiratoires accessoires qui expose au risque d'encombrement bronchopulmonaire, d'atélectasie et d'infection. L'APD améliore l'efficacité de la kinésithérapie chez l'insuffisant respiratoire. Chez ces patients, l'association d'AL à faible concentration et d'un opiacé est la solution analgésique de choix permettant de réduire les effets moteurs des AL.

Aspects techniques

Matériel pour rachianesthésie

Calibre de l'aiguille

Les céphalées postponction dure-mérienne (PDPH) ont été rapportées depuis les premières RA. Rapidement, l'incidence des PDPH a été rattachée à la taille du trou fait dans la dure-mère et donc au calibre de l'aiguille utilisée. L'utilisation d'aiguilles de calibre supérieur à 24 Gauge (G) augmente le risque de PDPH. Il n'y a pas d'avantage à utiliser des aiguilles plus fines que 27 G. Aucune étude n'a démontré la supériorité des aiguilles de 27 G par rapport à celles de 25 G et le gain potentiel de réduction de la taille de la brèche est contrebalancé par le risque de ponctions multiples avec l'aiguille de 27 G, de maniement plus difficile.

Pointe de l'aiguille

L'incidence des PDPH diminue avec les aiguilles « atraumatiques » à pointe conique (type Sprotte ou Whitacre). Le choix entre aiguille de Sprotte, de Whitacre ou toute autre aiguille à pointe conique peut être guidé par des considérations de coût puisque leurs performances sont en tous points comparables. La faible incidence des PDPH après 60 ans autorise l'utilisation d'aiguilles « bon marché » type Quincke à biseau long et tranchant. Ces aiguilles faciliteraient la réalisation de la RA par voie paramédiane chez ces patients.

Rachianesthésie continue

La rachianesthésie continue consiste à insérer un cathéter dans l'espace intrathécale permettant d'une part une titration de la dose d'AL pour une meilleure stabilité hémodynamique (par comparaison à la rachianesthésie conventionnelle en injection unique) et d'autre part la prolongation du bloc grâce à des réinjections itératives. Des précautions techniques doivent être respectées afin d'éviter les complications à type de syndrome de la queue de cheval, d'irritation radiculaire transitoire ou de méningite infectieuse. En effet, l'emploi de microcathéters (diamètre > 24 G), plus difficiles à utiliser, serait responsable de syndrome de la queue de cheval [22].

Périrachi combinées

Bien que très séduisants par leur ergonomie améliorée, les kits de périrachi combinées (PRC) n'apportent pas de résultats supérieurs par rapport à l'utilisation d'une aiguille à RA et d'une Tuohy à deux étages différents.

Matériel pour anesthésie péridurale

Aiguille

Il est recommandé d'utiliser des aiguilles de type Tuohy d'un calibre inférieur ou égal à 18 G pour le repérage de l'espace péridural.

Cathéter

Les cathéters armés avec un orifice distal unique permettent une analgésie équivalente en qualité et étendue à celle obtenue avec des cathéters à orifice multiples. Cependant, les cathéters rigides sont plus faciles à insérer, provoquent moins de paresthésies, moins de ponctions veineuses et nécessitent moins de réinsertion du fait d'un déplacement secondaire que les cathéters multiperforés.

Voie paramédiane

La voie médiane est la plus utilisée pour réaliser une rachianesthésie. Cependant, nous sommes souvent confrontés chez les patients âgés ou peu coopérants à des difficultés techniques. Les modifications structurelles dégénératives du rachis liées à l'âge sont probablement à l'origine de ces difficultés. Une approche paramédiane semble être une bonne alternative à la voie médiane classique dans ce contexte [23].

Brièvement, l'anesthésique local (lidocaïne 1 % non adrénalinée) est injecté 1 cm latéralement à la ligne médiane à hauteur de l'apophyse épineuse L4 ou L5. L'aiguille à RA est introduite perpendiculairement à la peau jusqu'au contact osseux (apophyse transverse avec une orientation céphalique du biseau). L'aiguille est ensuite légèrement retirée et redirigée avec une trajectoire plus céphalique et médiale réalisant un angle de 10 à 15 ° avec la ligne médiane. L'aiguille est insérée jusqu'à l'espace intrathécale à travers le ligament jaune et la dure-mère [23].

Rachianesthésie unilatérale

Il est également possible de réaliser une rachianesthésie latéralisée du côté à opérer afin de minimiser les conséquences hémodynamiques : c'est la rachianesthésie unilatérale [24, 25]. La rachianesthésie unilatérale consiste à « fixer » l'anesthésie rachidienne du côté à opérer. Le bloc sympathique étant alors unilatéral, les conséquences hémodynamiques sont moindres. Elle est particulièrement adaptée au sujet âgé et à la chirurgie ambulatoire. Pour cela, il faut injecter en intrathécale une solution d'anesthésique local en dirigeant l'orifice de l'aiguille vers le côté à opérer, chez un patient positionné en décubitus latéral et qui sera maintenu ainsi vingt minutes jusqu'à obtention d'un bloc anesthésique prédominant sur un côté. On utilise une solution hyperbare si la chirurgie se déroule en décubitus dorsal (membre à opérer vers le bas), ou hypobare pour la traumatologie ou si la chirurgie se déroule en décubitus latéral (membre à opérer vers le haut). La bupivacaïne est, à l'heure actuelle, l'anesthésique local de choix. Les doses de bupivacaïne recommandées dans cette indication varient de 3,5 à 8 mg, mais la dose donnant un bloc fiable avec un faible retentissement hémodynamique se situe entre 4 et 6 mg. Une limite de cette technique est qu'il peut être difficile d'obtenir un bloc unilatéral « pur », nous faisant retomber dans le cas d'une rachianesthésie à petite dose.

L'inconvénient principal des techniques à injection unique à petite dose (unilatéral ou non) est le risque de levée du bloc avant la fin de la chirurgie. On s'expose aussi au risque de niveau sensitif insuffisant pour la chirurgie.

Rachianesthésie continue

Pour pallier ces inconvénients, la technique la plus pertinente pourrait être la technique de rachianesthésie continue (RAC), ou titrée. En effet, l'insertion d'un cathéter de RA permet de titrer l'anesthésique local et d'en réinjecter jusqu'à l'obtention du niveau d'anesthésie désiré. Elle permet donc de restreindre l'étendue du bloc sympathique et de limiter les conséquences hémodynamiques de la RA chez des patients au système cardiovasculaire fragile [26-28]. Son indication première est la chirurgie urologique, orthopédique et traumatologique du sujet âgé [26-28]. En effet, comparée à la RA classique, elle induit moins d'hypotension et réduit le recours aux vasopresseurs, et ce, même en comparaison à une RA à petite dose [26, 27, 29]. La technique très simple consiste à réaliser une ponction lombaire, comme pour une RA classique, de préférence par voie paramédiane [23], avec une aiguille de Tuohy. Puis on insère un cathéter au travers de cette aiguille. Il est recommandé, afin d'éviter un surdosage localisé, de ne pas insérer le cathéter au-delà de 2 cm dans l'espace intrathécal [30]. On titre alors la RA en injectant un premier bolus de 2,5 mg de bupivacaïne hypobare (membre à opérer vers le haut) [26]. En cas de niveau insuffisant pour la réalisation de la chirurgie, on réinjecte un bolus de 2,5 mg de bupivacaïne hypobare, et ce toutes les 15 minutes afin d'obtenir un niveau sensitif satisfaisant [26]. Juelsgaard et al. [27] ont montré la supériorité de la RAC par rapport à l'AG et la RA en termes d'effets secondaires hémodynamiques. La RAC provoquait moins d'événements hypotensifs et moins d'ischémies myocardiques que les autres techniques d'anesthésies utilisées dans cette étude. En outre, ce travail concernait des sujets coronariens donc probablement plus susceptibles de faire une complication cardiovasculaire.

Cette technique présente cependant certaines limites : en effet, la mise en place d'un cathéter n'est souhaitable que chez le patient âgé, en raison du risque de céphalées post-ponction durale moins important que chez le sujet jeune.

Ambulatoire

En raison de la faible incidence de céphalées, il est apparu que la RA pouvait être effectuée en ambulatoire. Ainsi, dans une large série de ponctions avec des aiguilles 27 G de type Whitacre, le taux de céphalée est de 0 % contre 5,6 % avec des aiguilles de Quincke de même calibre [31]. Des résultats aussi avantageux ne sont cependant pas retrouvés par tous après anesthésie ambulatoire, le taux de céphalée pouvant atteindre 9 % [32], peut-être lié au fait que les patients ambulatoires sont souvent plus jeunes que les patients hospitalisés. Cependant, il n'existe pas de relation entre lever précoce et incidence des céphalées.

Les contraintes de l'hospitalisation de jour impliquent d'utiliser des agents ou des doses compatibles avec une courte durée d'action. Le retour à une fonction motrice normale est bien entendu la condition sine qua non de l'aptitude à la rue. La bupivacaïne peut être administrée à des doses inférieures à 10 mg si l'on veut assurer une récupération du bloc dans les 3 heures qui suivent l'injection [33, 34].

L'utilisation d'adjuvants, si elle renforce indiscutablement la qualité du bloc et évite ainsi ces échecs, en prolonge inéluctablement la durée et retarde donc la reprise de l'autonomie du patient. À titre d'exemple, la durée d'hospitalisation est prolongée de trois quarts d'heure par l'adjonction d'adrénaline à la bupivacaïne si l'on ne diminue pas la dose de bupivacaïne [35]. C'est donc la combinaison de faibles doses d'adjuvant et d'anesthésique local qui offre la meilleure garantie de qualité du bloc sans trop en prolonger les effets. Une alternative à l'emploi d'adjuvant est représentée par les périrachi combinées [36].

Analgésie postopératoire

L'analgésie périmédullaire comprend l'analgésie péridurale et la rachianalgésie. La qualité et la fiabilité de l'analgésie péridurale en font une référence à laquelle les autres techniques d'analgésie aspirent. Elle s'est montrée supérieure à l'analgésie parentérale pour quasiment tous les types de chirurgie. La rachianalgésie est plus limitée dans le temps et par les médicaments utilisés. Ces indications sont, pour chaque type de chirurgie, celles où l'analgésie périmédullaire est envisageable, en tenant compte de la qualité d'analgésie, des bénéfices attendus et des risques de ces techniques.

Après chirurgie abdominale ou thoracique, pour obtenir une qualité d'analgésie supérieure à celle des autres techniques, l'APD associe des AL à faible concentration à un morphinique. Le cathéter doit être inséré au milieu de la zone des dermatomes à bloquer, le plus souvent au niveau thoracique. L'administration des médicaments est adaptée au mieux par le patient lui-même (PCA).

L'APD procure une excellente analgésie au repos et surtout à la mobilisation, supérieure aux autres techniques d'analgésie postopératoire, à l'exception des blocs périphériques en chirurgie orthopédique et du bloc paravertébral en chirurgie thoracique.

Le « monitorage » d'une analgésie périmédullaire postopératoire nécessite des protocoles écrits. Le patient doit être informé des objectifs et des modalités de l'analgésie périmédullaire. La surveillance de l'analgésie doit être régulière [score d'éveil ou de sédation, fréquence respiratoire, évaluation des blocs sensitif et moteur (étendue et intensité)]. Ces informations doivent être consignées sur des feuilles de surveillance. Après injection intrathécale de morphine, une surveillance rapprochée en soins continus est conseillée pendant une durée de 24 heures pour des doses supérieures à 0,2 mg de morphine.

Complications des anesthésies périmédullaires

Échec

L'incidence des échecs de RA, dans des séries incluant plusieurs centaines de patients se situe autour de 3 % [37, 38]. L'APD serait techniquement plus difficile à réaliser qu'une RA. Deux types d'échec sont possibles : l'échec de la ponction et l'anesthésie insuffisante.

Échec de ponction

Dans une étude évaluant la RA obstétricale, le taux d'échec de la ponction est faible, approximativement de 1 % [39]. Dans une étude sur 100 patients, âgés de plus de 80 ans et opérés d'une fracture du col du fémur, l'échec de ponction de la rachianesthésie était de 6 %. De Fihlo et al. [40] ont évalué dans un collectif de 1481 patients que le taux de succès à la première ponction n'est que de 61,5 %. Les facteurs prédictifs de l'échec étaient la difficulté à préciser les repères cutanés, l'installation inadaptée du patient et le manque d'expérience de l'opérateur [38]. Ainsi, le risque d'échec de ponction de la rachianesthésie est actuellement reconnu et évalué et certains facteurs de risque sont identifiés (obésité, déformation rachidienne, âge avancé, etc.). Une chirurgie vertébrale postérieure ne contre-indique pas l'anesthésie rachidienne, mais la fibrose et la présence de matériels rendent la ponction plus difficile. La diffusion de l'anesthésique dans l'espace péridural peut être aléatoire expliquant une analgésie inefficace, les brèches dure-mériennes et les ponctions vasculaires plus fréquentes.

Échecs après la ponction

Ils sont le plus souvent imprévisibles et de causes multiples. Les causes anatomiques retrouvent essentiellement les différentes formes de kystes extraduraux contenant du LCR. Les kystes de Tarlov (incidence de 4,5 à 9 % dans la population générale adulte) sont des dilatations méningées contenant du LCR, mais situées hors de l'espace sous-arachnoïdien. Le reflux de LCR est possible lors de la ponction, mais l'injection de l'anesthésique local dans le kyste n'entraînera pas l'anesthésie attendue [41]. L'existence de trabéculations conjonctives ou autres structures ligamentaires sous-arachnoïdiennes est maintenant bien identifiée par l'imagerie moderne ; elles constituent des obstacles à la libre diffusion des médicaments injectés dans le LCR, pouvant être responsables d'échecs imprévisibles de la rachianesthésie. Les échecs liés à l'impossibilité de réaliser l'intervention prévue dans des conditions optimales sont les plus nombreux. L'extension céphalique du bloc ou sa durée insuffisante sont les causes les plus fréquentes d'échec. Dans l'enquête de Kinsella [39], 205 échecs sur 3224 rachianesthésies surviennent après l'injection de la rachianesthésie, ces échecs au cours des césariennes étant définis par la douleur nécessitant une intervention de l'anesthésiste au cours de l'intervention,

jusqu'à la nécessité d'une anesthésie générale. Enfin, des échecs liés à la solution injectée sont possibles. La résistance aux anesthésiques locaux est une cause exceptionnelle, secondaire à un polymorphisme génétique [41], et certains évoquent une fréquence plus importante d'échec au cours du diabète insulinodépendant évolué. Les modifications de pH de la solution secondaire aux mélanges sont aussi évoquées comme possiblement responsables d'échec. Enfin, des problèmes d'instabilité physicochimique de l'anesthésique local sont souvent évoqués pour expliquer un échec incompréhensible. Au total, quelle que soit l'expérience de l'anesthésiste, la rachianesthésie est grevée d'un risque d'échec incompressible variant entre 2 à 3 %.

Une des causes d'échec les plus fréquentes au décours d'une APD obstétricale est la « malposition » du cathéter au sein de l'espace péridural le plus souvent responsable d'une analgésie insuffisante. L'utilisation de cathéters multiperforés ne semble pas résoudre cette cause d'échec. La Sfar a récemment édité dans ses RPC une conduite à tenir en cas d'analgésie périmédullaire insuffisante [16].

Complications cardiovasculaires

Hypotension artérielle

L'hypotension artérielle n'est pas véritablement une complication des APM mais plutôt un effet secondaire (*voir* chapitre « Modifications cardiovasculaires et respiratoires liées à l'APM »). En effet, au-delà de 50 ans, une hypotension artérielle apparaît chez 75 % des patients alors que cette complication n'est notée que chez 36 % des sujets plus jeunes [42]. Essentiellement liée à l'accumulation de sang dans les territoires vasculaires concernés par le blocage neuronal, la baisse de la pression artérielle n'est pas linéairement corrélée au niveau sensitif. Son ampleur varie en fonction de trois niveaux remarquables : RA basse concernant les territoires veineux lombaires et les membres inférieurs ($< T_{10}$), RA haute concernant également le réservoir veineux hépatosplanchnique ($< T_5$), RA étendue avec sympatholyse cardiaque ($> T_5$), sans évoquer la RA « totale » au cours de laquelle une dépression cardiorespiratoire centrale, associée à un coma, domine le tableau.

L'hypotension secondaire à la RA apparaît généralement dans les 30 minutes qui suivent l'injection de l'anesthésique local. L'hypotension est rarement profonde et immédiate sauf avec les solutions hypertoniques. Toutes modifications intercurrentes du retour veineux (hypovolémie de transfert, hémorragie chirurgicale, décharge bactériémique) peuvent aggraver l'hypotension au décours de la RA.

La vasodilatation artérielle et veineuse a une expression hémodynamique en raison de l'entrave des mécanismes d'homéostasie, d'autant plus nette que le patient a une régulation neuro-humorale de sa fonction cardiovasculaire altérée, que l'extension du blocage est rapide ou qu'une sédation associée majore la dysautonomie ou en masque les conséquences.

ADAPTER L'EXPANSION VOLÉMIQUE

Le choix du soluté et du volume administré lors de l'expansion volémique au cours d'une RA ne peut et ne doit pas être monolithique. Trois paramètres doivent être pris en considération lors de la réalisation de cette expansion volémique : les effets du bloc sympathique, la volémie du patient avant la ponction, et les pertes volémiques per- et postopératoires. Les cristalloïdes sont habituellement le soluté de référence. Cependant, ils doivent être discutés dans certaines situations [43]. Plusieurs études rapportent l'intérêt des colloïdes en première intention. En effet, les solutions colloïdes sont plus efficaces que les solutions cristalloïdes car elles permettent une certaine conservation du débit cardiaque dans ce contexte [44].

CHOISIR LE VASOCONSTRICTEUR

L'éphédrine est le vasoconstricteur de référence pour la majorité des RA [44]. Cependant, il s'agit d'un vasoconstricteur indirect, qui agit en favorisant la libération des catécholamines endogènes (noradrénaline) à partir de leurs sites de stockage synaptique. Chez les patients chroniquement traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou par antagonistes du système rénine-angiotensine, il existe un épuisement du stock de noradrénaline endogène. Chez ces patients, les effets de l'éphédrine sont, en fonction de l'intensité du blocage de la réactivité vasculaire, limités, voire inexistants. Dans cette population de patients, si la RA est indiquée, le traitement vasoconstricteur nécessite l'utilisation d'un sympathomimétique direct, comme la néosynéphrine [44-46] voire l'adrénaline à dose titrée. Les propriétés pharmacodynamiques de la néosynéphrine (agoniste-α-adrénergique) en font le vasoconstricteur de première intention en cas d'hypotension liée à la RA. Chez la parturiente, l'injection prophylactique de néosynéphrine dès la fin de l'injection intrathécale a montré un intérêt comparé à l'éphédrine dans la prévention de l'hypotension artérielle liée à la rachianesthésie [47]. Rappelons que l'éphédrine garde sa place en cas d'hyperactivité parasympathique (bradycardie associée à l'hypotension) [20].

Au total, un juste équilibre entre apport volumique et traitement sympathomimétique est nécessaire pour traiter le retentissement hémodynamique de la RA.

Arrêt cardiaque

L'incidence de l'arrêt cardiaque est comprise dans la littérature entre 0,1-1,0/1000 APM. La mortalité par arrêt cardiaque est de l'ordre de 1 décès pour 7000 rachianesthésies. Les arrêts cardiaques sont souvent précédés d'une bradycardie, cette dernière pouvant être considérée comme un signe d'alerte.

Un arrêt cardiaque peut survenir même tardivement après l'injection de l'anesthésique local, y compris en SSPI. Pour des raisons épidémiologiques, la situation associant chirurgie pour fracture du col du fémur, patiente âgée et rachianesthésie est une situation à risque d'arrêt cardiaque souvent rencontrée. Les modifications de position (en particulier le transfert de la table d'opération au brancard ou du brancard au lit) et la mise en place du ciment en cas de matériel orthopédique prothétique ont été plusieurs fois retrouvées comme associées à la survenue d'un arrêt cardiaque. Le délai tardif de survenue, l'âge avancé, une sédation profonde (perte du contact verbal), l'hypoxémie sont des facteurs associés à un mauvais pronostic. Une sous-estimation importante, une compensation insuffisante des pertes sanguines, voire des défauts de surveillance ont été retrouvés dans plusieurs cas d'arrêts cardiaques ayant entraîné un décès [16].

La prévention de la survenue d'un arrêt cardiaque passe par la prévention et le traitement de tous les facteurs à l'origine de l'hypotension artérielle ou de sa mauvaise tolérance. L'administration d'oxygène est à recommander. Le traitement de l'arrêt cardiaque ne présente pas de particularité.

Rachianesthésie totale

La rachianesthésie étendue, voire totale peut survenir lors de l'injection d'une dose élevée d'anesthésique local par voie intrathécale. Elle peut être aussi secondaire à une injection intrathécale involontaire lors d'une tentative de péridurale (brèche durale passée inaperçue, migration de cathéter). Une rachianesthésie totale s'exprime classiquement par une hypotension artérielle majeure, une apnée et une perte de conscience.

La prévention en APD passe par des injections lentes et fractionnées. En rachianesthésie, elle passe par l'injection de la dose minimale efficace.

Le traitement est symptomatique, comprenant une oxygénation au masque et le contrôle des voies aériennes supérieures par une intubation trachéale en urgence si nécessaire, la correction de l'hypotension par l'administration de vasopresseurs et une expansion volémique.

Complications respiratoires

La principale cause de détresse respiratoire est liée aux morphiniques, et son incidence est de l'ordre de 1/1000 avec la morphine administrée en péridurale. La période associée à un risque de détresse respiratoire dépend de la pharmacologie des morphiniques employés. En cas d'injection unique, une détresse respiratoire peut survenir pendant 18 heures après l'injection de morphine et 4 heures après l'injection d'un opiacé liposoluble (sufentanil, fentanyl).

En plus du traitement symptomatique, la détresse respiratoire peut être améliorée par l'administration intraveineuse d'un antagoniste morphinique (naloxone par bolus titrés jusqu'à 0,4 mg).

Toxicité systémique des anesthésiques locaux

Un accident de toxicité systémique peut survenir dans deux situations : soit lors d'une injection intravasculaire involontaire, soit par résorption sanguine d'une dose trop élevée depuis le site d'injection. La prévention passe par le respect des doses maximales à administrer, la pratique de tests d'aspiration répétés et par une injection lente en fractionnant les injections.

Seule la tachycardie induite par une dose-test à la recherche de signes de passage intravasculaire a une valeur positive. Schématiquement, trois niveaux de toxicité peuvent être distingués : les prodromes (paresthésie des lèvres, vertige, acouphènes, diplopie, désorientation, anxiété, agitation ou somnolence, trémulations, nystagmus, empâtement de la voix), la convulsion et la toxicité cardiaque dans les cas les plus sévères. Par rapport aux prodromes, la crise convulsive généralisée apparaît pour des concentrations sériques plus élevées. Au stade ultime, un coma apparaît, avec dépression respiratoire. La toxicité cardiaque associe bradycardie avec un élargissement du complexe QRS. Puis surviennent des arythmies à type de tachycardie ventriculaire, torsade de pointes, souvent suivis de fibrillations ventriculaires ou d'asystolies. Cet effet sur la conduction ventriculaire peut s'accompagner d'une dépression de la contractilité myocardique qui favorise le collapsus.

L'utilisation des benzodiazépines est efficace pour traiter les convulsions. La réanimation de l'arrêt cardiocirculatoire fait appel aux techniques universellement recommandées. Ici, le massage cardiaque a un effet « vidange coronarienne » surajouté et l'utilisation de l'intralipide est indiquée. Contrairement aux recommandations habituelles en cas d'arrêt cardiaque d'autres causes, les bolus d'adrénaline doivent être limités à 5-10 µg/kg.

Complications neurologiques

Hématome compressif

L'incidence réelle des hématomes périmédullaires après APM est difficile à déterminer. Cette complication est beaucoup plus rare que l'arrêt cardiaque ou que le traumatisme radiculaire lié à la ponction [48]. Cependant, certains facteurs de risque semblent se démarquer. Les séries de patients notent souvent un nombre important d'essais, une ponction traumatique, la présence d'anomalies de l'hémostase, le diamètre externe de l'aiguille ou la mobilisation (montée ou ablation) d'un cathéter [15]. Ces deux derniers facteurs expliquent pourquoi l'incidence des hématomes périmédullaires est théoriquement plus élevée après anesthésie péridurale qu'après RA. La conduite à tenir en cas de suspicion d'hématome périmédullaire après APM est : 1) y penser devant tout déficit moteur ou sensitif progressif ou trouble urinaire (la douleur lombaire n'est pas le plus fréquent) ; 2) confirmer le diagnostic par scanner ou au mieux une IRM le plus rapidement possible ; 3) laminectomie de décompression en urgence (meilleure récupération neurologique dans les 6 heures suivant l'apparition des signes cliniques).

Syndrome neurologique transitoire

Le syndrome neurologique transitoire (SNT) a surtout été décrit après rachianesthésie. Il correspond à des douleurs irradiant dans les fesses et les membres inférieurs après la levée du bloc nerveux sans signe neurologique objectif et disparaissant spontanément sans séquelle en un à sept jours. L'incidence des SNT après rachianesthésie réalisée avec de la lidocaïne varie entre 17 à 30 % selon la méthodologie des études. La toxicité nerveuse locale des anesthésiques locaux est en cause, en particulier la lidocaïne. De ce fait, la lidocaïne ne doit plus être utilisée en RA.

Syndrome de la queue-de-cheval

Des syndromes de la « queue-de-cheval » ont été décrits après rachianesthésie. La toxicité nerveuse des AL, en particulier celui de la lidocaïne, a été évoquée pour expliquer cette complication.

Lésions nerveuses traumatiques

L'incidence de ces complications neurologiques serait de l'ordre de 3/10 000 APM. Il existe une association entre la survenue d'une paresthésie au cours de la ponction et le risque de lésions nerveuses persistantes après la levée du bloc. Cependant, l'incidence des paresthésies survenues au cours de la réalisation du geste est néanmoins beaucoup plus élevée que celle des complications neurologiques persistantes. La douceur du geste, la lenteur de la progression de l'aiguille et l'écoute des plaintes des patients en sont les meilleures préventions.

Complications associées à la brèche durale

Le mécanisme des céphalées après brèche durale (PDPH) est lié à la fuite de LCR responsable d'une hypotension intracrânienne. La baisse de pression qui en résulte provoque une traction sur les structures méningées et une vasodilatation cérébrale. La survenue de céphalées après une brèche durale dépend principalement de la taille et du type de biseau de l'aiguille utilisée pour réaliser la brèche. Le diagnostic de PDPH est clinique. La céphalée est généralement intense et prédomine dans les régions occipitales et frontales. Les céphalées sont positionnelles : majorées par l'orthostatisme et améliorées par le décubitus. Elles peuvent être associées à une cervicalgie, une diplopie ou des acouphènes, tous accentués par l'orthostatisme, qui peuvent être au premier plan.

Toute modification secondaire d'une céphalée typique, et particulièrement la perte de son caractère postural, doit faire rechercher une autre cause à l'aide d'une imagerie cérébrale (au mieux une IRM), notamment un hématome sous-dural ou une thrombose veineuse cérébrale. La caféine (vasoconstricteur cérébral) constitue un traitement symptomatique d'attente avant la réalisation du *blood-patch* péridural dans les 48 heures. Son efficacité est réelle, mais transitoire. Elle peut être utilisée à des doses de 300 à 500 mg deux fois par jour, per os ou par voie intraveineuse.

En effet, le *blood-patch* est le traitement de référence des PDPH. Un volume de sang autologue est prélevé extemporanément et réinjecté dans l'espace péridural. Le *blood-patch* doit être réalisé par un opérateur entraîné, dans des conditions d'asepsie rigoureuses. Son efficacité est probablement dépendante du volume. Bien que le volume optimal reste à déterminer, une injection de 20 mL de sang autologue semble la plus adaptée [49]. L'injection sera arrêtée plus précocement si le patient décrit une sensation de douleur ou de pesanteur lombaire. En cas d'échec, d'efficacité transitoire ou partielle, un deuxième *blood-patch* peut être réalisé qui rapproche le taux de succès de 100 %.

La réalisation d'un *blood-patch* pour céphalée ne représente pas une contre-indication à une anesthésie/analgésie péridurale ultérieure. En effet, un antécédent de brèche, traitée ou non par *blood-patch*, n'affecte pas le taux de succès d'une APD ultérieure [50].

En cas de brèche évidente objectivée lors de la réalisation de l'APD, certains auteurs ont proposé la pose du cathéter en intrathécale. Laisser le cathéter en place semblerait diminuer l'incidence des céphalées par une diminution de la fuite de LCR liée à un phénomène inflammatoire local favorisant la cicatrisation de la dure-mère. Cependant, la survenue théorique de complications neurologiques (infection méningée, syndrome de la queue-de-cheval) incite à la prudence [51].

Complications infectieuses

La méningite est la complication infectieuse la plus grave de la RA. Les publications les plus récentes évoquent une incidence de méningite après RA comprise entre 3,7 et 7,2 pour 100 000 [52]. La particularité de ces méningites survenant au décours d'une APM tient aux germes identifiés. On retrouve habituellement des cocci à Gram positif, essentiellement des staphylocoques ou des streptocoques alpha-hémolytiques, le plus souvent du type *salivarius* [53]. Ces germes sont habituellement originaires soit de la peau du patient, soit de la flore commensale de la salive des personnels au contact du patient lors de la réalisation de la ponction et qui ne portent pas de masque de protection [54]. Il s'agit donc (presque) toujours d'une faute d'asepsie. Si ces méningites nosocomiales secondaires à une faute d'asepsie lors de la réalisation de la RA sont anormalement fréquentes, elles ne doivent pas faire oublier les risques de méningites après RA réalisées chez les patients infectés ou fébriles. La crainte que du sang infecté soit transporté dans le LCR lors de la ponction durale est la raison majeure pour laquelle la RA est contre-indiquée de principe en cas de fièvre, sauf chez la parturiente. Cependant, une ponction lombaire est souvent indiquée et réalisée chez des patients septiques, bactériémiques ou fébriles sans que celle-ci ne se complique d'une méningite. Carp et Bailey avaient étudié expérimentalement la relation entre méningite et ponction durale chez le rat rendu septicémique à la suite d'une injection intrapéritonéale de *E. coli* [55]. Seuls les rats qui avaient une bactériémie significative avaient développé une méningite. Cette étude montre également que chez le rat septicémique au moment de la ponction durale, le traitement antibiotique adapté au germe permet d'annuler ce risque. Cette étude comporte trop de biais pour pouvoir être, dans quelque sens que ce soit, transposée chez l'homme : *E. coli* est rarement retrouvé dans les méningites survenant après brèche durale ; la sensibilité du germe à l'antibiotique était connue, donc son efficacité attendue, et aucun anesthésique local n'avait été injecté. C'est cette étude qui motive l'éditorial de Chesnut dans *Anesthesiology* contre-indiquant la rachianesthésie chez les sujets septiques sans contrôle préalable de l'infection [56]. Cette proposition semble devoir être respectée tant que le contrôle de l'infection n'est pas assuré par une antibiothérapie adaptée. Dans quelques cas, une infection rachidienne a été rapportée après APM chez un patient potentiellement infecté, abcès paravertébral, spondylite, spondylodiscite ou discite isolée [57, 58]. Le principal problème de ces infections est leur révélation parfois tardive et leur évolution torpide favorisant une extension locale importante.

Enfin, il est important de réduire au minimum nécessaire les manipulations des ampoules de médicaments au cours de la préparation de la solution injectée en rachianesthésie, en se rappelant que sauf le flacon d'anesthésique local, les autres ampoules (fentanyl, sufentanil, morphine, clonidine…) ne sont pas conditionnées stérilement et qu'il existe un risque infectieux patent.

Dysfonction vésicale

La miction est un réflexe complexe intégré au niveau spinal et supraspinal commandée par des muscles lisses (miction réflexe) et des muscles squelettiques striés permettant la rétention volontaire d'urine. La vessie possède une triple innervation, parasympathique S2-S4, sympathique T11-L2 et somatique S2-S4 [59].

La dysfonction vésicale est la complication la plus fréquente dans les 24 premières heures après RA. Elle est liée au blocage des racines nerveuses des ganglions et de la moelle. Les fibres autonomes étant les plus fines, elles seront bloquées en premier et leur récupération sera plus tardive. Le retour à une miction normale n'est possible qu'après la levée du bloc végétatif du détrusor, qui est le dernier bloc à se lever. La possibilité d'une miction spontanée n'est possible qu'après la levée du bloc au niveau de S3.

La durée du blocage est fonction de la durée d'action de l'anesthésique local utilisé. Le blocage du détrusor dure 460 ± 60 minutes après l'injection de 10 mg de bupivacaïne contre 235 ± 30 minutes après 100 mg de lidocaïne [60]. En conséquence, le volume d'urine accumulé, dans une vessie atone, est dans cette étude de 875 ± 385 mL pour la bupivacaïne, versus 505 ± 120 mL avec la lidocaïne, dépassant largement les volumes d'hyperdistension de la vessie (200 à 400 mL chez l'adulte). Les morphiniques administrés au cours de l'anesthésie, par voie intrathécale ou systémique, majorent cette atteinte vésicale [61, 62]. Dans la stratégie de prévention de la dysfonction vésicale secondaire à une RA, il est important de prendre en compte de nombreux paramètres : durée de l'intervention, choix de l'anesthésique local et du morphinique associé, importance de l'expansion volémique qui se transforme en peu de temps en « expansion vésicale ». L'expansion volémique est certainement le paramètre le plus facile à contrôler ; les vasoconstricteurs doivent être considérés comme la meilleure alternative à l'expansion volémique en l'absence d'hypovolémie vraie. Il est ainsi nécessaire de limiter le volume de cristalloïdes perfusé. Une telle réflexion s'impose lors des RA réalisées en anesthésie ambulatoire.

Conclusion

La rachianesthésie et l'anesthésie péridurale sont des techniques anesthésiques performantes, relativement faciles à réaliser. Il n'est plus la peine d'apporter des preuves de leur efficacité et de leur intérêt, particulièrement en anesthésie obstétricale. Toutefois, il faut rester vigilant face aux modifications hémodynamiques induites par l'APM liées au blocage du système sympathique, base de l'homéostasie cardiovasculaire. Pour pallier ces inconvénients, la RA continue semble être une bonne alternative chez le sujet âgé. Dans ce contexte, un abord paramédian du rachis peut être utile dès la première tentative de ponction en cas de rachis « difficile ». Finalement, la complication la plus fréquente de l'APM reste la brèche dure-mérienne et la gestion de ses conséquences. Néanmoins, des précautions d'asepsie et de surveillance sont nécessaires pour éviter d'autres complications parfois graves ou dramatiques. En paraphrasant Moore, on peut dire que l'APM restera une technique sûre d'anesthésie tant que nous serons convaincus qu'elle est potentiellement dangereuse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bier A. Versuche über Cocaïniserung des Rückenmarkes. Dstch Zeitschrift Chir. 1899;51:361-9.
2. Clergue F, Auroy Y, Pequignot F, Jougla E, Lienhart A, Laxenaire MC. French survey of anesthesia in 1996. Anesthesiology. 1999;91:1509-20.
3. Liu SS, McDonald SB. Current issues in spinal anesthesia. Anesthesiology. 2001;94:888-906.
4. Render CA. The reproducibility of the iliac crest as a marker of lumbar spine level. Anaesthesia. 1996;51:1070-1.
5. Furness G, Reilly MP, Kuchi S. An evaluation of ultrasound imaging for identification of lumbar intervertebral level. Anaesthesia. 2002;57:277-80.
6. Grau T, Leipold RW, Conradi R, Martin E. Ultrasound control for presumed difficult epidural puncture. Acta Anaesthesiol Scand. 2001;45:766-71.
7. McLeod A, Roche A, Fennelly M. Case series: ultrasonography may assist epidural insertion in scoliosis patients. Can J Anaesth. 2005;52:717-20.
8. Wallace DH, Currie JM, Gilstrap LC, Santos R. Indirect sonographic guidance for epidural anesthesia in obese pregnant patients. Reg Anesth. 1992;17:233-6.
9. Yeo ST, French R. Combined spinal-epidural in the obstetric patient with Harrington rods assisted by ultrasonography. Br J Anaesth. 1999;83:670-2.
10. Ferre RM, Sweeney TW. Emergency physicians can easily obtain ultrasound images of anatomical landmarks relevant to lumbar puncture. Am J Emerg Med. 2007;25:291-6.
11. Chin KJ, Macfarlane AJ, Chan V, Brull R. The use of ultrasound to facilitate spinal anesthesia in a patient with previous lumbar laminectomy and fusion: a case report. J Clin Ultrasound. 2009;37:482-5.
12. Chin KJ, Perlas A, Singh M, Arzola C, Prasad A, Chan V, et al. An ultrasound-assisted approach facilitates spinal anesthesia for total joint arthroplasty. Can J Anaesth. 2009;56:643-50.
13. Lee Y, Tanaka M, Carvalho JC. Sonoanatomy of the lumbar spine in patients with previous unintentional dural punctures during labor epidurals. Reg Anesth Pain Med. 2008;33:266-70.
14. Prasad GA, Simon G, Wijayatilake S. Ultrasound-assisted epidural blood patching. Int J Obstet Anesth. 2008;17:376-7.
15. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. Anesth Analg. 1994;79:1165-77.
16. Auroy Y. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. SFAR. 2006.
17. Butterworth JFt, Piccione W Jr, Berrizbeitia LD, Dance G, Shemin RJ, Cohn LH. Augmentation of venous return by adrenergic agonists during spinal anesthesia. Anesth Analg. 1986;65:612-6.
18. Samii K, Elmelik E, Mourtada MB, Debeyre J, Rapin M. Intraoperative hemodynamic changes during total knee replacement. Anesthesiology. 1979;50:239-42.
19. Shimosato S, Etsten BE. The role of the venous system in cardiocirculatory dynamics during spinal and epidural anesthesia in man. Anesthesiology. 1969;30:619-28.
20. Kinsella SM, Tuckey JP. Perioperative bradycardia and asystole: relationship to vasovagal syncope and the Bezold-Jarisch reflex. Br J Anaesth. 2001;86:859-68.
21. Meyhoff CS, Hesselbjerg L, Koscielniak-Nielsen Z, Rasmussen LS. Biphasic cardiac output changes during onset of spinal anaesthesia in elderly patients. Eur J Anaesthesiol. 2007;24:770-5.
22. Rigler ML, Drasner K, Krejcie TC, Yelich SJ, Scholnick FT, DeFontes J, et al. Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. Anesth Analg. 1991;72:275-81.
23. Rabinowitz A, Bourdet B, Minville V, Chassery C, Pianezza A, Colombani A, et al. The paramedian technique: a superior initial approach to continuous spinal anesthesia in the elderly. Anesth Analg. 2007;105:1855-7; table of contents.
24. Casati A, Moizo E, Marchetti C, Vinciguerra F. A prospective, randomized, double-blind comparison of unilateral spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine, ropivacaine, or levobupivacaine for inguinal herniorrhaphy. Anesth Analg. 2004;99:1387-92; table of contents.
25. Casati A, Fanelli G. Restricting spinal block to the operative side: why not? Reg Anesth Pain Med. 2004;29:4-6.
26. Minville V, Fourcade O, Grousset D, Chassery C, Nguyen L, Asehnoune K, et al. Spinal anesthesia using single injection small-dose bupivacaine versus continuous catheter injection techniques for surgical repair of hip fracture in elderly patients. Anesth Analg. 2006;102:1559-63.
27. Juelsgaard P, Sand NP, Felsby S, Dalsgaard J, Jakobsen KB, Brink O, et al. Perioperative myocardial ischaemia in patients undergoing surgery for fractured hip randomized to incremental spinal, single-dose spinal or general anaesthesia. Eur J Anaesthesiol. 1998;15:656-63.
28. Ferre F, Minville V. Preoperative management to reduce morbidity and mortality of hip fracture. Ann Fr Anesth Réanim. 2011;30:e45-8.

29. Favarel-Garrigues JF, Sztark F, Petitjean ME, Thicoipe M, Lassie P, Dabadie P. Hemodynamic effects of spinal anesthesia in the elderly: single dose versus titration through a catheter. Anesth Analg. 1996;82:312-6.
30. Biboulet P, Capdevila X, Barthelet Y, d'Athis F. How to prevent cauda equina syndromes occurring after continuous spina anesthesia? Ann Fr Anesth Réanim. 1997;16:fi16-8.
31. Corbey MP, Bach AB, Lech K, Frorup AM. Grading of severity of postdural puncture headache after 27-gauge Quincke and Whitacre needles. Acta Anaesthesiol Scand. 1997;41:779-84.
32. Despond O, Meuret P, Hemmings G. Postdural puncture headache after spinal anaesthesia in young orthopaedic outpatients using 27-g needles. Can J Anaesth. 1998;45:1106-9.
33. Ben-David B, Levin H, Solomon E, Admoni H, Vaida S. Spinal bupivacaine in ambulatory surgery: the effect of saline dilution. Anesth Analg. 1996;83:716-20.
34. Gentili M, Senlis H, Houssel P, Monnier B, Bonnet F. Single-shot spinal anesthesia with small doses of bupivacaine. Reg Anesth. 1997;22:511-4.
35. Moore JM, Liu SS, Pollock JE, Neal JM, Knab JH. The effect of epinephrine on small-dose hyperbaric bupivacaine spinal anesthesia: clinical implications for ambulatory surgery. Anesth Analg. 1998;86:973-7.
36. Urmey WF, Stanton J, Peterson M, Sharrock NE. Combined spinal-epidural anesthesia for outpatient surgery. Dose-response characteristics of intrathecal isobaric lidocaine using a 27-gauge Whitacre spinal needle. Anesthesiology. 1995;83:528-34.
37. Pan PH, Bogard TD, Owen MD. Incidence and characteristics of failures in obstetric neuraxial analgesia and anesthesia: a retrospective analysis of 19,259 deliveries. Int J Obstet Anesth. 2004;13:227-33.
38. Tarkkila PJ. Incidence and causes of failed spinal anesthetics in a university hospital: a prospective study. Reg Anesth. 1991;16:48-51.
39. Kinsella SM. A prospective audit of regional anaesthesia failure in 5080 Caesarean sections. Anaesthesia. 2008;63:822-32.
40. de Filho GR, Gomes HP, da Fonseca MH, Hoffman JC, Pederneiras SG, Garcia JH. Predictors of successful neuraxial block: a prospective study. Eur J Anaesthesiol. 2002;19:447-51.
41. Hoppe J, Popham P. Complete failure of spinal anaesthesia in obstetrics. Int J Obstet Anesth. 2007;16:250-5.
42. Graves CL, Underwood PS, Klein RL, Kim YI. Intravenous fluid administration as therapy for hypotension secondary to spinal anesthesia. Anesth Analg. 1968;47:548-56.
43. Riesmeier A, Schellhaass A, Boldt J, Suttner S. Crystalloid/colloid versus crystalloid intravascular volume administration before spinal anesthesia in elderly patients: the influence on cardiac output and stroke volume. Anesth Analg. 2009;108:650-4.
44. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. Anesth Analg. 2002;94:920-6; table of contents.
45. Mercier FJ, Bonnet MP, De la Dorie A, Moufouki M, Banu F, Hanaf A, et al. Spinal anaesthesia for caesarean section: fluid loading, vasopressors and hypotension. Ann Fr Anesth Réanim. 2007;26:688-93.
46. Saravanan S, Kocarev M, Wilson RC, Watkins E, Columb MO, Lyons G. Equivalent dose of ephedrine and phenylephrine in the prevention of post-spinal hypotension in Caesarean section. Br J Anaesth. 2006;96:95-9.
47. Ngan Kee WD, Lee A, Khaw KS, Ng FF, Karmakar MK, Gin T. A randomized double-blinded comparison of phenylephrine and ephedrine infusion combinations to maintain blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: the effects on fetal acid-base status and hemodynamic control. Anesth Analg. 2008;107:1295-302.
48. Auroy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvier B, Samii K. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. Anesthesiology. 1997;87:479-86.
49. Paech MJ, Doherty DA, Christmas T, Wong CA. The volume of blood for epidural blood patch in obstetrics: a randomized, blinded clinical trial. Anesth Analg. 2011;113:126-33.
50. Hebl JR, Horlocker TT, Chantigian RC, Schroeder DR. Epidural anesthesia and analgesia are not impaired after dural puncture with or without epidural blood patch. Anesth Analg. 1999;89:390-4.
51. Turnbull DK, Shepherd DB. Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. Br J Anaesth. 2003;91:718-29.
52. Schulz-Stubner S, Pottinger JM, Coffin SA, Herwaldt LA. Nosocomial infections and infection control in regional anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand. 2008;52:1144-57.
53. Baer ET. Post-dural puncture bacterial meningitis. Anesthesiology. 2006;105:381-93.
54. Reynolds F. Mask masks, spinal anaesthesia and meningitis. Anaesthesia. 2008;63:1375-6.
55. Carp H, Bailey S. The association between meningitis and dural puncture in bacteremic rats. Anesthesiology. 1992;76:739-42.
56. Chestnut DH. Spinal anesthesia in the febrile patient. Anesthesiology. 1992;76:667-9.
57. Bajwa ZH, Ho C, Grush A, Kleefield J, Warfield CA. Discitis associated with pregnancy and spinal anesthesia. Anesth Analg. 2002;94:415-6; table of contents.
58. Malinovsky JM, Pereon Y, Bouchot O, Pinaud M. Discitis after spinal anesthesia for transurethral resection of the prostate. Ann Fr Anesth Réanim. 2002;21:807-11.
59. Pertek JP, Haberer JP. Effects of anesthesia on postoperative micturition and urinary retention. Ann Fr Anesth Réanim. 1995;14:340-51.
60. Kamphuis ET, Ionescu TI, Kuipers PW, de Gier J, van Venrooij GE, Boon TA. Recovery of storage and emptying functions of the urinary bladder after spinal anesthesia with lidocaine and with bupivacaine in men. Anesthesiology. 1998;88:310-6.
61. Kamphuis ET, Kuipers PW, van Venrooij GE, Kalkman CJ. The effects of spinal anesthesia with lidocaine and sufentanil on lower urinary tract functions. Anesth Analg. 2008;107:2073-8.
62. Kuipers PW, Kamphuis ET, van Venrooij GE, van Roy JP, Ionescu TI, Knape JT, et al. Intrathecal opioids and lower urinary tract function: a urodynamic evaluation. Anesthesiology. 2004;100:1497-503.

BLOCS NERVEUX PÉRIPHÉRIQUES

20 —

Olivier CHOQUET et Xavier CAPDEVILA

En France, l'utilisation de l'anesthésie régionale (AR), principalement les blocs nerveux périphériques, a été multipliée par douze entre 1980 et 1996. Au cours de ces vingt dernières années, l'anesthésie péridurale (APD) est devenue la référence pour l'analgésie obstétricale, la rachianesthésie (RA) demeure très pratiquée pour l'anesthésie de la moitié inférieure du corps, mais c'est l'anesthésie régionale périphérique qui a connu un développement considérable. Les blocs nerveux périphériques (BNP) sont principalement utilisés pour les interventions dites périphériques. Cet essor est lié aux progrès techniques (la neurostimulation dans un premier temps, les aiguilles gainées isolées, l'échographie, les anesthésiques locaux lévogyres), à leur efficacité reconnue, au rapport bénéfice/risque élevé et à leur moindre morbidité accidentelle par rapport à l'anesthésie périmédullaire ou générale, enfin à la qualité de l'analgésie postopératoire qui permet une optimisation de la réhabilitation postopératoire précoce du patient. Ce chapitre a été actualisé en y intégrant les techniques les plus utilisées en pratique quotidienne et en prenant comme fil rouge les référentiels de la Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar) portant sur le sujet.

D'un point de vue anatomique, les techniques d'anesthésie locorégionale se classent selon le niveau où est injecté l'anesthésique local : anesthésie régionale centrale, neuraxiale ou périmédullaire au niveau du liquide céphalorachidien entourant la moelle épinière ou en extraméningé et au contact des racines nerveuses, anesthésie régionale périphérique au niveau des troncs et plexus nerveux, et anesthésie locale au niveau des terminaisons nerveuses. Du point de vue physiologique, le bloc nerveux correspond à l'interruption de la conduction nerveuse « électrique ». Le bloc est dit central (anesthésie périmédullaire/neuraxiale) lorsque l'anesthésique local est injecté directement dans le canal rachidien au niveau des racines ; le bloc est nerveux périphérique, tronculaire ou plexique en cas d'injection au contact du tronc d'un ou plusieurs nerfs ou de plexus nerveux. L'anesthésie s'étend à la région d'innervation correspondante, d'où le terme d'anesthésie régionale. Il s'agit d'injection unique quand l'anesthésique local est administré directement par l'aiguille. Pour prolonger l'analgésie, un cathéter peut être laissé au niveau du site d'injection ; on parle alors de cathétérisme péridural, périnerveux, cicatriciel… ce qui permet d'obtenir et de pérenniser une analgésie postopératoire prolongée (plusieurs heures ou plusieurs jours). La technique avec mise en place d'un cathéter est semblable à la réalisation d'un bloc avec une aiguille isolée. Elle utilise un matériel spécifique.

État des lieux et généralités

Quelle réglementation ?

Les réclamations des patients concernant l'anesthésie locorégionale (ALR) sont plus rares et moins graves que celles de l'anesthésie générale (AG) mais elles ne sont ni exceptionnelles ni anodines. Selon les rapports annuels de responsabilité civile professionnelle du *Sou Médical*, groupe MACSF, une anesthésie régionale (AR) est incriminée dans 12 % des réclamations envers les anesthésistes-réanimateurs. Dans un tiers des cas, un bloc nerveux périphérique (BNP) est concerné. Les dommages sont généralement plus graves après une AR centrale qu'après une AR périphérique. Toutefois, des accidents dramatiques ont été rapportés avec toutes les techniques. Les séquelles importantes surviennent en cas d'anoxie cérébrale (arrêt circulatoire, collapsus prolongé) et de lésion neurologique grave. Le raisonnement médicojuridique est souvent compliqué par un état pathologique antérieur ou l'incertitude du mécanisme lésionnel. Selon les recommandations de pratique clinique portant sur les blocs nerveux périphériques (RPC BNP), le médecin anesthésiste-réanimateur doit informer le patient des avantages et des risques d'une AR, incluant l'échec qui peut nécessiter le recours à une anesthésie générale. Il doit également informer de l'éventualité d'un changement de la technique, justifiée par la stratégie chirurgicale, et des risques de séquelles neurologiques ou d'accidents graves, même s'il s'agit d'événements exceptionnels. Une information spécifique sur les risques et les alternatives à l'AR et sa traçabilité, le respect des référentiels de la Sfar et l'évaluation du rapport bénéfice/risque, la surveillance postopératoire et le suivi en cas de problème sont les éléments primordiaux manquants aux yeux des experts confirmés par certaines décisions de justice. C'est sur ces aspects que doivent se porter nos efforts pour limiter le péril judiciaire.

Une anesthésie régionale anesthésique (réalisée au bloc opératoire), pour une chirurgie programmée comme en urgence, est de la compétence exclusive des médecins anesthésistes-réanimateurs. En revanche, une conférence d'experts encadre la pratique des AR par des médecins de l'urgence, non spécialisés en anesthésie-réanimation mais exerçant au sein des structures d'accueil des urgences et dans les services d'urgences pré-hospitalières [1]. Le même praticien réalise alors à la fois l'anesthésie locale ou locorégionale et l'acte d'urgence.

Six référentiels publiés sous l'égide de la Sfar [2-7] représentent les connaissances médicales avérées et définissent les bonnes

pratiques en matière d'anesthésie et d'analgésie régionale et de prise en charge de la douleur péri-opératoire en France. La prise en charge des patients bénéficiant d'une anesthésie régionale doit donc être structurée selon ces référentiels qui servent la plupart du temps de support pour les experts et les juges dans le domaine médicolégal (réparation juridique du dommage corporel) au civil, comme au pénal. Pour les blocs nerveux périphériques, il s'agit particulièrement des recommandations pour la pratique clinique des blocs nerveux périphériques et des recommandations formalisées d'experts pour l'utilisation de l'échographie en anesthésie locorégionale. Les recommandations pour la pratique clinique doivent être respectées pour l'information, la pose et la surveillance des cathéters nerveux ou périduraux pour l'analgésie postopératoire. L'anesthésiste doit non seulement s'appuyer sur les bénéfices de la technique prônée mais aussi insister sur ses inconvénients et risques et ne pas oublier de résumer le résultat de l'entretien sur le dossier d'anesthésie. La discussion du rapport bénéfice/risque de la technique d'AR est un point crucial. En cas de demande de réparation d'un dommage corporel, un tiers des manquements retenus par les experts et les juges concerne un défaut d'information. Il est préférable, de ce point de vue, d'orienter le patient vers une technique recommandée par notre société savante.

Cette anesthésie régionale périphérique est régie et codifiée sur le plan sécuritaire par le décret du 5 décembre 1994 qui rend obligatoire, en dehors de l'urgence médicale, une consultation et une visite pré-anesthésiques. Ce décret impose aussi l'établissement du programme opératoire, la surveillance peropératoire clinique avec un matériel adapté, le passage en salle de surveillance postinterventionnelle (SSPI) ou en réanimation après toute anesthésie. Selon les RPC BNP et le décret Sécurité, toute anesthésie, y compris régionale, doit être pratiquée dans un site qui met à disposition l'ensemble du matériel nécessaire à la réalisation des anesthésies, à la surveillance du patient et au maintien des fonctions vitales. La responsabilité de l'anesthésiste-réanimateur est parfaitement explicitée sur le site du médiateur de la République [8]. Pour les BNP, un point crucial est l'information : « l'information dont le praticien est redevable doit porter sur certains points essentiels, tels que : les différentes techniques d'anesthésie peropératoire susceptibles d'être proposées en fonction du cas particulier ; les différentes techniques d'analgésie postopératoire disponibles ; les risques connus, qu'ils soient de nature exceptionnelle ou non, des différentes techniques proposées ; les échecs possibles de l'anesthésie locorégionale pouvant conduire à une anesthésie générale ; l'éventualité d'un changement de la technique anesthésique, justifiée par la stratégie chirurgicale… ». L'anesthésiste a, comme tout médecin, le libre choix de sa technique et peut choisir le mode d'anesthésie qui lui paraît être le plus adapté à l'état du patient. La responsabilité de l'anesthésiste peut cependant être retenue s'il commet une faute dans le choix de la technique d'anesthésie, s'il opte pour un procédé plus dangereux qu'un autre…

La bonne tenue du dossier fait partie d'une gestion prudente du risque médicolégal. Il va sans dire que l'absence de dossier ou un dossier vide ne peut que faire très mauvais effet auprès des experts judiciaires et des juges. La surveillance clinique continue incombe au médecin anesthésiste-réanimateur. Il est ainsi rappelé (recommandations Sfar 1994) que « toute anesthésie générale, locorégionale, sédation intraveineuse doit être effectuée et surveillée par ou en présence d'un médecin anesthésiste-réanimateur qualifié. Si le médecin anesthésiste-réanimateur responsable est surveillance du patient à un autre médecin anesthésiste-réanimateur, à un médecin anesthésiste-réanimateur en formation ou à un(e) infirmier(e) spécialisé(e) en anesthésie-réanimation »… Les malades ayant reçu une anesthésie locorégionale bénéficient aussi d'une surveillance postopératoire au même titre que ceux ayant reçu une anesthésie générale.

Aspects techniques

L'organisation du programme opératoire tient compte du temps nécessaire à la réalisation et à l'installation d'un bloc nerveux périphérique. La surveillance implique obligatoirement l'installation d'un monitorage identique à celui d'une anesthésie générale, qui doit être effective avant la réalisation du bloc. Selon les RCP BNP, il est indispensable de prêter attention au confort (réchauffement) et au respect de l'intimité corporelle du patient. Il est souhaitable de disposer pour la réalisation de l'AR d'une salle spécifique à proximité immédiate de la salle d'opération et d'un chariot de matériel dédié à l'AR. Le jeûne pré-opératoire est applicable selon les normes habituelles, une voie veineuse doit être mise en place préalablement à la réalisation de l'AR. En cas de ponction unique sans cathéter, le rasage n'est pas recommandé, la désinfection en deux temps est requise. Pour la mise en place d'un cathéter : le rasage extemporané ou l'épilation à la crème et la désinfection avec des solutions non alcooliques de type « préparation chirurgicale » sont requis. Des gants, un masque et un calot chirurgical sont recommandés dans tous les cas. Les aides et les personnes de l'entourage doivent porter masque et calot. Lors de la mise en place d'un cathéter pour analgésie prolongée, l'habillage chirurgical est recommandé. Lors de l'utilisation d'une échographie pour le bloc nerveux, il est recommandé avant chaque procédure que les sondes et les câbles soient essuyés, nettoyés, désinfectés. Il est recommandé d'utiliser une gaine de protection stérile à usage unique dédiée et adaptée, et du gel stérile unidose lors de l'usage d'une sonde d'échographie. Il est recommandé, en l'absence de perforation ou de déchirure lors du retrait de la protection, que la désinfection de la sonde entre chaque patient soit au minimum celle correspondant à une désinfection de bas niveau. Il est recommandé, en cas de rupture de la gaine ou de souillure de la sonde, que la désinfection soit de niveau plus élevé. Il est recommandé, à la fin du programme opératoire, de nettoyer la sonde avec un détergent, de la rincer, de la sécher et de la ranger dans un endroit propre. Il est recommandé de faire valider les différentes procédures de nettoyage et de désinfection par le CLIN et/ou le service d'hygiène.

Une sédation (association kétamine/propofol), adaptée aux périodes péri-opératoires anxiogènes, permet de contrôler la plupart des mouvements du patient lors de la procédure. Selon les RPC BNP, une sédation légère, avec réactivité conservée aux stimulations verbales chez un patient coopérant est recommandée tant pour la réalisation du bloc qu'au cours de l'intervention. Il est recommandé de pratiquer l'AR avant le geste chirurgical afin de bénéficier de l'analgésie par voie régionale pendant l'intervention. Il est recommandé de réaliser toute AR chez un patient éveillé ou sous sédation légère. L'anesthésiste-réanimateur qui réaliserait un bloc périphérique chez un patient sous AG ou dont la zone de ponction serait anesthésiée (par exemple du fait d'une rachianesthésie) se priverait des éléments de sécurité permettant de détecter et de prévenir une complication neurologique lors

de la ponction (paresthésie mécanique, douleur lors de la ponction ou de l'injection) ainsi que des signes subjectifs de toxicité systémique. Cependant, la lecture de cas cliniques rapportant des complications survenues chez des patients sous AG lors de la réalisation d'une AR périphérique ne permet pas de conclure si ces complications auraient pu être évitées si les patients avaient été complètement éveillés. Selon les RFE écho ALR, il est probablement recommandé de réaliser un bloc échoguidé chez un patient éveillé, calme et coopérant. Toutefois, dans des situations où le rapport bénéfice/risque est favorable et justifié, il est possible de réaliser un bloc chez un patient sous anesthésie (générale ou régionale) ou sédation profonde. Dans ce cas, l'échographie apporte probablement une sécurité supplémentaire.

Selon les RPC BNP, la surveillance du bloc débute avec l'évaluation de l'installation de l'efficacité du bloc et se poursuit en peropératoire et en postopératoire si un cathéter périnerveux a été mis en place. L'installation du bloc est un moment critique et doit être surveillée très attentivement. Le bloc sensitif et moteur doit être testé avant la mise en place des champs chirurgicaux. Une extension péridurale ou intrathécale doit toujours être recherchée lors de l'évaluation d'un bloc plexique proche du rachis (bloc du plexus lombaire par voie postérieure, bloc interscalénique). L'opacification d'un cathéter n'est pas recommandée sauf quand le bloc n'est pas efficace (recherche d'un trajet aberrant) ou quand il existe un doute sur une position anormale (intravasculaire...). L'échographie permet de s'affranchir a priori de cette opacification. L'efficacité d'un cathéter maintenu pour l'analgésie postopératoire doit être établie avant la sortie de salle de surveillance postinterventionnelle, soit cliniquement (efficacité de l'analgésie), soit par un contrôle radiologique ou échographique. Le cathéter doit être identifié de façon à ne pas être confondu avec une voie veineuse. Comme la réalisation du bloc, la mise en place du cathéter et la première injection sont du ressort exclusif du médecin anesthésiste. Ultérieurement, l'évaluation de la profondeur et de la qualité du bloc, de la douleur et des problèmes techniques est pluriquotidienne. Des précautions sont prises pour éviter les risques de chute, de lésion d'un membre bloqué non immobilisé. La perfusion anesthésique doit être interrompue en cas de bloc trop profond et la récupération sensitivomotrice recherchée.

Rapport bénéfice/risque

Les blocs nerveux périphériques sont devenus la technique de choix pour la chirurgie périphérique chez le patient à haut risque anesthésique, en particulier les insuffisants respiratoires, les sujets instables d'un point de vue cardiocirculatoire, en cas d'estomac plein, d'intubation difficile prévue. Les blocs nerveux périphériques peuvent, selon l'indication, être considérés comme des techniques d'anesthésie peropératoire ou des techniques d'analgésie pré-, per- et/ou postopératoire. D'après les RFE DPO, lorsque l'indication opératoire s'y prête, il est recommandé d'utiliser les blocs nerveux périphériques en injection unique pour la chirurgie ambulatoire. D'après les RPC BNP, il est recommandé pour l'analgésie postopératoire, chaque fois que cela est possible, de proposer une technique d'analgésie utilisant les anesthésiques locaux et de préférer les blocs périphériques aux blocs centraux, car ils sont associés à un meilleur rapport bénéfice/risque. Le choix d'un BNP prend en compte ses avantages (efficacité, conscience préservée, participation possible, limitation des nausées et des vomissements postopératoires, autonomie précoce) et ses effets adverses (ponctions douloureuses, inconfort de la position lorsque la chirurgie se prolonge, échec technique malgré les blocs de complément imposant une conversion en anesthésie périmédullaire ou générale).

Les blocs nerveux périphériques sont avant tout pratiqués pour la chirurgie des membres.

En pratique, cinq blocs permettent de réaliser 95 % des actes d'anesthésie et d'analgésie périphérique des membres. Il s'agit des blocs suivants : bloc interscalénique, bloc axillaire ou huméral, bloc fémoral par voie antérieure, bloc du nerf sciatique à la fesse, bloc du nerf sciatique au creux poplité (Tableau 20-I).

Indications

Sur un plan anatomique, un plexus nerveux est responsable de l'innervation du membre supérieur. Un bloc nerveux au-dessus de la clavicule est indiqué pour des chirurgies s'intéressant à l'extrémité supérieure du membre céphalique (épaule et partie supérieure du bras) et un bloc au-dessous de la clavicule est recommandé pour des chirurgies du coude de l'avant-bras et de la main. Deux plexus nerveux assurent l'innervation du membre inférieur : le plexus lombaire et le plexus sacré. Le blocage de ces deux plexus permet de réaliser la plupart des interventions chirurgicales du membre inférieur. En revanche, le blocage de l'un des deux plexus est suffisant pour assurer l'analgésie postopératoire selon le site opératoire. L'intérêt du bloc fémoral en injection unique ou continue est démontré pour l'analgésie pré-hospitalière et pré-opératoire après fracture du fémur et traumatisme du genou, l'analgésie après arthroplastie du genou et ligamentoplastie. Il permet une réduction de la consommation des morphiniques utilisés pour l'analgésie et une récupération des amplitudes articulaires plus rapide comparativement à la morphine en ACP. Les effets secondaires sont également limités en comparaison à l'analgésie péridurale (rétention urinaire, hypotension, prurit). Il est recommandé d'utiliser un cathéter fémoral pour l'obtention d'une analgésie postopératoire après chirurgie majeure du genou. De nombreux gestes impliquant le territoire du nerf sciatique sont des indications potentielles de bloc sciatique à la fesse. En combinaison avec un bloc fémoral (et/ou avec un bloc du nerf obturateur), toute chirurgie de la cuisse au pied est réalisable. Pour la chirurgie distale (cheville, pied), un bloc sciatique par voie poplitée peut être réalisé. Le bloc sciatique est recommandé pour l'analgésie postopératoire après chirurgie de la jambe, de la cheville et du pied chez l'adulte et l'enfant. La mise en place d'un cathéter sciatique permet une analgésie prolongée, parfaitement adaptée à la chirurgie du pied en ambulatoire, en respectant des consignes et une surveillance adaptées. D'autres blocs comme les blocs de paroi abdominale voient leurs indications exploser avec l'échoguidage.

Le cathétérisme périnerveux est la technique d'analgésie de choix en chirurgie orthopédique majeure. Les blocs nerveux continus sont indiqués pour la prise en charge de la douleur intense de durée prévisible supérieure à 24 heures, notamment après chirurgie articulaire, ténolyses, traumatologie, réimplantations et greffes, pansements répétés, chirurgie carcinologique des membres et amputations. Les recommandations pour la pratique clinique concernant les blocs périphériques notifient clairement que les cathéters périnerveux périphériques représentent

Tableau 20-I Blocs prioritaires des membres dans l'apprentissage, en fonction du service rendu spécifique, du risque spécifique et de la facilité d'apprentissage (d'après [31]).

Bloc	*Bénéfices*	*Risques/inconvénients spécifiques*	*Commentaires, indications Facilité/durée d'apprentissage*	*Évaluation globale Note 0-10*
Fémoral	Facile et peu agressif	Risques limités (hématome par ponction artère fémorale) Extension aléatoire aux deux autres troncs : obturateur ou cutané latéral	Anesthésie/analgésie fémur et tibia En association à un bloc sciatique Bloc de référence pour l'analgésie de la diaphyse fémorale Apprentissage rapide	Recommandé à tous 10/10
Sciatique à la fesse	Bloc de référence	Risques limités (hématome) Efficacité moindre en injection unique	Anesthésie/analgésie : genou-pied En association à un bloc fémoral Double stimulation conseillée (tibiale et fibulaire) Apprentissage intermédiaire	Recommandé à tous 9/10
Sciatique Poplité	Sciatique distal Risque limité (artère poplitée) Cathéter (voie postérieure) Voie latérale : pas de mobilisation	Voie postérieure : mobilisation du patient (décubitus ventral) Stimulation unique insuffisante	Anesthésie/analgésie cheville-pied Ponction plus haut que le genou Double stimulation conseillée (tibiale et fibulaire) Apprentissage rapide	Recommandé à tous 9/10
Axillaire	Efficacité : excellente en multistimulation Simplicité Injection unique	Injection unique : insuffisant Pas de relâchement de l'épaule Cathéter : zone peu adaptée Très peu de risque spécifique (hématome artériel)	Technique de référence Anesthésie/analgésie : coude, avant-bras, main Au moins deux stimulations (musculocutané séparé) Apprentissage intermédiaire	Recommandé à tous 10/10
Interscalénique	Efficacité excellente Pas d'autre alternative pour l'épaule Injection unique + cathéter	Ponction périmédullaire Bloc phrénique et récurrent Brèche vasculaire (artère vertébrale)	Chirurgie et analgésie de l'épaule contre-indiquées si insuffisant respiratoire Éviter la ponction médiale ou ascendante Apprentissage intermédiaire	Recommandé à tous 8/10

la modalité de choix pour la chirurgie lourde périphérique des membres, en particulier après chirurgie articulaire avec mobilisation précoce, d'autant qu'ils présentent un rapport bénéfice/risque hautement favorable. Il est probablement recommandé d'associer une analgésie multimodale à une AR afin de compléter l'efficacité et/ou prévenir la douleur à la levée du bloc nerveux. Pour l'analgésie postopératoire, il est recommandé, chaque fois que cela est possible, de proposer une technique d'analgésie utilisant les anesthésiques locaux. Le bénéfice est avéré en termes de qualité d'analgésie et de confort de l'opéré. Les autres avantages du cathétérisme périnerveux ont fait l'objet d'une mise au point récente basée sur une abondante bibliographie [9]. Ainsi, il est démontré que le bloc nerveux périphérique continu assure, pour les opérés de chirurgie orthopédique, une analgésie de qualité optimale associée à une limitation des effets secondaires liés aux antalgiques de secours. Son utilisation améliore très sensiblement la rééducation postopératoire précoce des patients et diminue la durée d'hospitalisation. La possibilité de marche et de verticalisation est optimisée malgré un certain degré de bloc moteur quadricipital en cas de bloc continu du nerf fémoral. En pratique ambulatoire, leur utilisation diminue l'incidence des réadmissions non prévues, les insomnies postopératoires, la fatigue et améliore la santé mentale des patients et leur retour à la vie sociale. Les coûts institutionnels sont fortement diminués par l'utilisation des blocs nerveux périphériques. Les nouvelles voies d'administration périphérique connaissent un réel développement. Elles permettent, elles aussi, une limitation des effets secondaires liés à la consommation de morphiniques, une diminution des durées d'hospitalisation et des doses d'AL utilisées. Le rôle anti-inflammatoire et immunomodulateur des anesthésiques locaux doit être approfondi en pratique clinique. Le pourcentage de chronicisation douloureuse est diminué par l'utilisation de blocs nerveux périphériques continus. Les cathéters nerveux périphériques minorent la réponse sympathique chirurgicale, réduisent la douleur postopératoire, majorent la satisfaction du patient et simplifient les suites opératoire immédiates, et à distance.

La gestion de ces cathéters périphériques en secteur d'hospitalisation classique est facile. En ce qui concerne l'administration postopératoire périnerveuse d'anesthésiques locaux, il est probablement recommandé d'utiliser le mode continu et bolus en analgésie contrôlée par le patient. Cette modalité permet d'adapter l'analgésie à ses besoins, en particulier lors des mobilisations et des séances de kinésithérapies. Pour les blocs nerveux périphériques (comme pour l'analgésie péridurale), il est probablement recommandé d'utiliser de préférence la ropivacaïne ou la lévobupivacaïne du fait d'une moindre toxicité cardiaque que la bupivacaïne et d'un meilleur bloc différentiel. Deux éditoriaux récents résument l'intérêt des cathéters périphériques : d'un côté, leur sûreté est telle que l'on n'a aujourd'hui plus d'excuses pour ne pas en faire bénéficier nos patients, de l'autre, leur efficacité est si importante que l'on n'a pas le droit de les en priver.

Les RFE DPO recommandent, région par région, le type de bloc nerveux continu à utiliser. Le bloc interscalénique est recommandé pour l'analgésie postopératoire de la chirurgie de l'épaule. En cas de contre-indication, des techniques alternatives (bloc du nerf suprascapulaire et du nerf axillaire, infiltration intra-articulaire) sont probablement recommandées. Pour la chirurgie

prothétique de l'épaule, l'administration prolongée d'anesthésiques locaux est supérieure à l'injection unique et à l'analgésie contrôlée par le patient (PCA) morphine dans toutes les études randomisées publiées à ce jour en matière de contrôle de la douleur, avec moins de nausées-vomissements, d'insomnie et de fatigue postopératoire. En analgésie prolongée à domicile, une autre étude note de meilleurs scores EVA au repos et à la mobilisation, ainsi qu'une récupération plus rapide des amplitudes articulaires dès le premier jour postopératoire. Pour l'analgésie postopératoire de la chirurgie du bras et du coude, les blocs supraclaviculaire ou infraclaviculaire sont recommandés. Certains auteurs préconisent un abord supra- ou infraclaviculaire, notamment pour la traumatologie du membre supérieur (coude) du fait de l'absence de mobilisation du membre pour réaliser le bloc et de la fixation du cathéter dans une zone glabre et simple à gérer en postopératoire. Toutefois, ces conseils doivent prendre en compte le risque spécifique de pneumothorax. Pour l'analgésie postopératoire après chirurgie de l'avant-bras, du poignet et de la main, le bloc axillaire (ou au canal brachial) est probablement recommandé. Le cathéter axillaire est la référence pour la chirurgie très douloureuse de la main et de l'avant-bras. Pour l'analgésie après chirurgie des doigts associée à une mobilisation précoce, les blocs tronculaires distaux sont probablement recommandés.

Concernant le membre inférieur, le bloc fémoral est probablement recommandé pour l'analgésie postopératoire après chirurgie de la hanche. Il procure une analgésie de qualité identique pour cette chirurgie au bloc, continue du plexus lombaire par voie postérieure. Pour l'analgésie postopératoire après chirurgie ou traumatisme de la diaphyse fémorale chez l'adulte et l'enfant, le bloc fémoral est recommandé. Après chirurgie majeure du genou, telle l'arthroplastie totale, un cathéter fémoral est recommandé. Le bloc du nerf sciatique en injection unique est probablement recommandé en complément du bloc fémoral. Pour la chirurgie ligamentaire du genou, il est probablement recommandé de réaliser un bloc fémoral avec cathéter ou au moins une injection unique. En cas de chirurgie vidéo-assistée mineure du genou, l'administration intra-articulaire d'anesthésique local et d'un adjuvant ou un bloc fémoral en injection unique est recommandée. Pour l'analgésie postopératoire après chirurgie de la jambe, de la cheville et du pied chez l'adulte et l'enfant, un bloc sciatique est recommandé. Il est probablement recommandé d'utiliser le bloc de cheville pour l'analgésie postopératoire après chirurgie mineure du pied. La mise en place d'un cathéter sciatique permet une analgésie prolongée, parfaitement adaptée à la chirurgie du pied en ambulatoire. L'alternative au cathéter sciatique est le cathéter tibial à la cheville pour la chirurgie de l'avant-pied.

Contre-indications

Le refus du patient qui préfère l'anesthésie générale est une contre-indication classique, les bénéfices et les risques des deux techniques doivent toutefois être détaillés au patient dans le cadre d'une décision partagée. L'infection cutanée au voisinage du point de ponction est également une contre-indication à la pratique d'un bloc nerveux. Les antécédents d'épilepsie ne sont pas une contre-indication. Les troubles de conduction auriculoventriculaire et l'insuffisance cardiaque ne sont pas des contre-indications à l'utilisation des anesthésiques locaux. Les contre-indications absolues aux anesthésiques locaux sont l'allergie avérée à un agent de la classe pharmacologique correspondante (ou à un excipient), la porphyrie hépatique pour la lidocaïne et la ropivacaïne. Seuls les esters et la bupivacaïne sont utilisables. Une méthémoglobinémie peut être observée après administration de prilocaïne, qui peut être présente dans la crème Emla®, lorsque la dose préconisée a largement été dépassée. Le traitement de la méthémoglobinémie repose sur l'injection intraveineuse de bleu de méthylène (1 à 5 mg/kg). Les solutions adrénalinées ne doivent pas être utilisées dans les territoires à vascularisation terminale (bloc de la gaine des fléchisseurs pour l'anesthésie des doigts de la main). Les anomalies de l'hémostase qui majorent le risque hémorragique et les traitements anticoagulants ne sont pas des contre-indications absolues dans les zones où la compression peut être efficace (fémorale, axillaire), si les blocs nerveux sont considérés comme superficiels. En revanche, la réalisation d'un bloc profond n'est pas souhaitable. La prise d'anti-agrégants plaquettaires ne contre-indique pas la réalisation d'un bloc périphérique. Les autres contre-indications absolues sont les traitements par inhibiteurs de mono-amine oxydase de première génération, les blocs dans les régions dont la circulation est terminale (pénis, face, doigts et orteils).

Il n'y a pas de contre-indication absolue à pratiquer un bloc nerveux périphérique chez un patient atteint d'une pathologie neurologique stable et bien évaluée, sous réserve d'un rapport bénéfice/risque favorable et du consentement du patient. La présence d'une neuropathie pré-existante périphérique (diabète sévère, neuropathie tomaculaire, neuropathie dégénérative, maladie métabolique...) bien que n'interdisant pas le bloc, doit rendre encore plus prudent dans l'indication et motive un suivi assidu du patient. L'examen clinique neurologique, le raisonnement médical (discussion du rapport bénéfice/risque) et l'accord du patient seront tracés dans le dossier d'anesthésie. La prudence s'impose en cas de polyradiculonévrite dysimmunitaire (syndrome de Guillain-Barré...) en raison de leur caractère évolutif imprévisible. En cas de déficits neurologiques d'origine traumatique ou vasculaire stabilisés, un bloc de conduction ne présente pas de risque spécifique. En cas d'atteinte neurologique à prédominance centrale, un bloc nerveux périphérique est possible. La sclérose en plaque n'est pas une contre-indication aux blocs périphériques. La myotoxicité liée aux anesthésiques locaux doit rendre prudent l'usage des blocs, surtout continus, en cas de myopathie mitochondriale. Certaines pathologies sont considérées à risque potentiel d'aggravation : les neuropathies diabétiques sévères et évolutives lorsque des facteurs aggravants se surajoutent (insuffisance rénale...) ; les neuropathies liées aux chimiothérapies (vincristine, cisplatine) ; les neuropathies héréditaires : maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT), neuropathies héréditaires avec hypersensibilité des nerfs à la pression (HNPP ou neuropathie tomaculaire) ; les atteintes chroniques de la corne antérieure : amyotrophie spinale et séquelles de poliomyélite ; les neuropathies motrices multifocales avec blocs persistants de conduction motrice. L'avis du neurologue est recommandé en cas de maladie rare. L'exploration électrophysiologique pré-opératoire n'a pas de valeur pronostique mais peut servir de référence. Les seuils de neurostimulation peuvent parfois être plus élevés, d'où une nécessaire prudence dans le choix des seuils d'intensité. L'usage prolongé (cathéter) des blocs périphériques pour l'analgésie doit être évité en raison de la neurotoxicité locale potentielle, a fortiori pour de fortes concentrations d'AL. La réversibilité du bloc, complète ou partielle, doit être notée dans le dossier médical. Dans les suites d'un bloc périphérique, en cas de suspicion d'atteinte

neurologique ou d'aggravation de la pathologie pré-existante, échographie, IRM et exploration électrophysiologique doivent être réalisées sans retard.

Effets adverses – Complications

Les complications communes aux blocs nerveux périphériques sont les suivantes : l'échec, la toxicité systémique, l'atteinte neurologique, et celles liées à l'atteinte des organes de voisinage (hématome, pneumothorax, toxicité locale...). L'allergie aux AL de type amide est très rare, mais les solutions adrénalinées contiennent des conservateurs qui peuvent provoquer des réactions allergiques. L'allergie est plus fréquente avec les esters qui ne sont plus utilisés en clinique. La plupart des réactions rapportées, notamment au cours de soins dentaires, correspondent à un passage intravasculaire d'adrénaline ou à une réaction vagale.

Risque d'échec

Devant un échec de repérage, la technique doit rapidement être remise en cause lorsque la localisation du nerf ou du plexus est impossible. Le fonctionnement du neurostimulateur doit être vérifié ainsi que les repères anatomiques de surface et le bon positionnement du patient. L'échec persistant impose de changer de technique ou de faire appel à un collègue.

En cas de reflux sanguin survenant lors du test d'aspiration, de persistance des contractions musculaires, devant des prodromes de toxicité systémique, il faut interrompre immédiatement l'injection. L'aiguille doit aussi être retirée et repositionnée en cas de résistance à l'injection. L'échec total ou partiel de bloc sensitif doit être diagnostiqué avant le début de l'intervention chirurgicale. Il est inutile de continuer d'attendre que le bloc s'installe au-delà d'un délai de 30 minutes. Un bloc de complément peut être réalisé en cas d'échec partiel (anesthésie incomplète, en damier) en respectant la dose maximale à ne pas dépasser, sous peine d'accident toxique. Face un échec complet, il est recommandé de réaliser un autre bloc ou de changer de technique anesthésique (conversion en AG, rachianesthésie). Une AG avec contrôle des voies aériennes est préférable à une sédation profonde qui sera mal contrôlée, chez un patient en position inconfortable, sans avoir d'accès facile aux voies aériennes supérieures.

Neuropathie périphérique

Le panel des symptômes de la neuropathie périphérique varie de la dysesthésie rapidement régressive à la parésie définitive. Les troubles sensitifs ou moteurs sont plus fréquemment rencontrés lorsque des paresthésies mécaniques sont survenues lors de la réalisation du bloc. Ils sont attribués à l'agression directe des fascicules par le biseau de l'aiguille et à l'injection intrafasciculaire à haute pression, mais aussi à l'étirement et à la compression. L'ischémie est le facteur principal. La ponction et surtout l'injection intrafasciculaire entraînent une douleur importante de même topographie, d'où la recommandation de ne pas faire de bloc sous AG qui prive de ce signal. Cependant, de nombreuses équipes réalisent des blocs sous anesthésie générale sans incident ni complication, notamment chez l'enfant. Un paramètre important est que de nombreux médecins qui pratiquent des blocs nerveux périphériques ne savent pas détecter un faux contact ou un court-circuit. Il est donc probable que ceci rende compte de certaines lésions nerveuses directes. La neurostimulation et l'échographie sont un progrès, mais elles ne garantissent pas l'absence de complications neurologiques. Sur 1614 blocs axillaires réalisés chez 607 patients, 62 lésions nerveuses ont été détectées, 7 (11,3 %) étaient imputables à l'anesthésie et 55 (88,7 %) à la chirurgie [10]. Pour les BNP, l'incidence de neuropathie après bloc interscalénique, axillaire et fémoral est de 2,84 % (95 % CI : 1,33-5,98 %), 1,48 % (95 % CI : 0,52-4,11 %), et 0,34 % (95 % CI : 0,04-2,81 %), respectivement [11]. Une neuropathie transitoire est occasionnelle après BNP, les complications permanentes sont rares. Une évaluation neurologique doit toujours être réalisée avant une AR. Ce point est capital lors d'anesthésies régionales pour les urgences traumatiques. Les complications neurologiques ne sont pas exclusivement imputables aux blocs, mais sont le plus souvent en rapport avec l'acte chirurgical (incidence des complications neurologiques liée à la chirurgie : 0,1 % au membre supérieur, 1 % à la hanche), un étirement et la compression du garrot pneumatique. Certains facteurs favorisent ces complications : l'âge, une compression nerveuse rachidienne (canal lombaire ou cervical étroit), le diabète, l'insuffisance rénale chronique, la dénutrition et l'alcoolisme chronique sont responsables de neuropathies (l'aggravation de ces pathologies par l'AR n'est pas démontrée), des pathologies démyélinisantes (neuropathie tomaculaire, certaines chimiothérapies anticancéreuses). Un examen neurologique clinique précis doit être fait dès que la durée du bloc est très supérieure à la durée prévisible. En cas de complication nerveuse, un avis neurologique rapidement obtenu est recommandé. L'examen neurologique le plus complet possible (types de lésions et topographie) est consigné par écrit dans le dossier et comparé à l'examen clinique pré-opératoire. Des examens radiologiques peuvent être nécessaires, à la recherche d'une cause mécanique. Le bilan des lésions s'appuie sur l'examen neurophysiologique, bilatéral et comparatif, qui permet de préciser la topographie des lésions, leur pronostic et guide l'attitude thérapeutique. L'électromyogramme (EMG) peut être complété par l'étude des potentiels évoqués sensitifs et moteurs. Du fait du phénomène de dégénérescence wallérienne, les signes de dénervation active d'un nerf n'apparaissent que trois semaines en moyenne après la lésion, sous la forme d'activités spontanées (fibrillations, potentiels lents de dénervation). Un premier examen doit donc être réalisé le plus tôt possible pour servir de référence (avant le troisième jour) ; le deuxième examen doit être réalisé entre la troisième et la quatrième semaine après la lésion ; il est généralement nécessaire de réaliser un troisième EMG environ trois mois après la lésion, afin de juger de la progression de la ré-innervation et fournir des éléments pronostiques. La récupération nerveuse est compromise si, dix-huit mois après une lésion, aucune récupération n'est notée sur les examens électrophysiologiques.

Toxicité systémique

L'incidence de la toxicité systémique aux anesthésiques locaux lors des BNP est de 7,5 pour 10 000. La toxicité systémique des anesthésiques locaux peut se manifester lors de la ponction (administration accidentelle dans la circulation sanguine) ou de façon retardée au cours de l'installation du bloc (résorption massive). Le pic d'absorption décroît selon l'ordre suivant : blocs cervical, intercostal, du plexus brachial, fémoral, ilio-inguinal et sciatique. L'adrénaline permet de diminuer la concentration plasmatique. Une diminution de clairance est observée chez les sujets âgés. Les AL d'action courte sont absorbés beaucoup plus rapidement que les AL d'action longue. Ces accidents sont d'autant plus

graves que l'anesthésique local est puissant (bupivacaïne) et que l'élévation de la concentration plasmatique est élevée (Cmax) et brutale (Tmax). La récupération des troubles du rythme et de la conduction cardiaque après passage intravasculaire d'une dose importante de bupivacaïne est difficile et aléatoire, même avec une réanimation cardiorespiratoire bien conduite, précoce et prolongée. La prévention passe par une meilleure surveillance des patients et des précautions accrues lors des injections (doses limitées, test aspiratif, dose test, injection lente et fractionnée). La ropivacaïne et la lévobupivacaïne semblent être les AL de longue durée d'action les plus sûrs. Leur emploi diminue ce risque, sans l'annuler complètement. En cas d'accident cardiotoxique avec la ropivacaïne et la lévobupivacaïne, les effets sont moindres et le pronostic meilleur avec une prise en charge adéquate. Quelques graves cas surviennent toutefois chaque année en France. Le pronostic de ces accidents devrait s'améliorer. Le traitement d'un accident convulsif dû à un passage systémique comprend le maintien de la liberté des voies aériennes et l'oxygénation. L'injection de faibles doses de benzodiazépines ou de thiopental (< 200 mg) est nécessaire si les convulsions ne cèdent pas rapidement. La succinylcholine peut être nécessaire pour l'intubation des patients présentant un état de mal subintrant. La réanimation de l'arrêt cardiocirculatoire fait appel aux techniques recommandées. Une réanimation prolongée peut être nécessaire. Les bolus d'adrénaline doivent être limités de 5 à 10 µg/kg pour éviter la tachycardie ventriculaire ou la fibrillation. Aucun des médicaments préconisés dans les arrêts cardiaques d'autres origines ne doit être utilisé, tout au moins en première intention, car la plupart d'entre eux ont des effets qui risquent de se surajouter à ceux de l'anesthésique local. Des données récentes (études animales et cas cliniques) suggèrent que l'administration intraveineuse d'émulsion lipidique est un traitement efficace des accidents systémiques toxiques des anesthésiques locaux. Plusieurs cas cliniques récents ont rapporté une récupération rapide et une évolution favorable après injection intraveineuse d'émulsion lipidique pour traiter une toxicité systémique, dont des convulsions, des troubles du rythme et de la conduction, un arrêt cardiaque au décours de l'injection de bupivacaïne, lévobupivacaïne, ropivacaïne, ou mépivacaïne. L'intralipide réduirait la toxicité systémique des AL par extraction des AL liposolubles du plasma et des tissus et/ou en s'opposant à l'inhibition de l'oxygénation myocardique par les AL. Des études chez le rat et le chien ont montré que les émulsions lipidiques sont efficaces pour ressusciter des animaux en asystolie après bupivacaïne intraveineuse. L'utilisation d'intralipide en cas d'accident systémique toxique des anesthésiques locaux est préconisée.

Erreurs médicales

La plupart des erreurs médicales sont liées à l'utilisation de médicaments : erreur d'administration ou de dose, de voie d'administration et interactions médicamenteuses. Au bloc opératoire, les erreurs de patient, de geste chirurgical et de côté ne sont pas rares. Une erreur de côté est possible lors de la réalisation des BNP, notamment lorsque le patient est installé en décubitus ventral pour la ponction. D'autres complications sont sporadiquement rapportées : syndrome de loges de jambe masqué par une analgésie péridurale ou tronculaire sciatique ; atteintes positionnelles (compression nerveuse du nerf ulnaire au coude après bloc plexique, du fibulaire commun au col de la fibula après bloc sciatique, escarres au talon ; chute de la table, du brancard, ou au lever).

Hématome

La survenue d'un hématome au décours d'un BNP chez un patient sous traitement interférant avec l'hémostase ou la coagulation est exceptionnelle. L'imputabilité n'est pas toujours certaine. Dans les rares cas rapportés, l'évolution est le plus souvent favorable. L'hématome peut avoir comme conséquences la reprise chirurgicale pour évacuation, une transfusion massive et une compression nerveuse. Le risque pourrait intuitivement être plus important en présence d'une anticoagulation efficace ou d'une association anticoagulant/anti-agrégant et pour les blocs profonds comparativement aux blocs plus superficiels. La surveillance neurologique postopératoire doit en tenir compte et la mise en place d'un cathéter doit être argumentée.

Complications spécifiques

Les complications musculaires des anesthésies locorégionales sont secondaires à une concentration musculaire d'anesthésiques locaux élevée ou à une administration prolongée. Les mécanismes impliqués sont une altération du métabolisme calcique et mitochondrial des myocytes et les conséquences du contact des anesthésiques locaux sur le muscle strié (œdème lésionnel, infiltrats inflammatoires, myonécrose). Plusieurs cas de diplopie persistante avec la bupivacaïne après anesthésie rétrobulbaire ou péribulbaire sont rapportés après chirurgies de la cataracte. Des lésions de nécrose ont été rapportées au niveau du muscle sterno-cléido-mastoïdien sur un cathéter périnerveux pour la chirurgie de l'épaule. Le syndrome de Claude Bernard-Horner et la parésie laryngée, habituellement transitoires, sont fréquents après bloc interscalénique. Une extension péridurale ou intrathécale doit être recherchée lors de l'évaluation d'un bloc plexique proche du rachis (interscalénique, plexus lombaire). Par voie postérieure paravertébrale, des complications graves à type de diffusion péridurale, de rachianesthésie totale et d'injection intramédullaire ont été publiées, probablement du fait d'une direction médiale de l'aiguille. Un abord latéral superficiel de Winnie modifié semble présenter moins de risque de diffusion péridurale ou intrathécale de l'anesthésique local. Le bloc interscalénique peut s'accompagner d'une paralysie transitoire diaphragmatique, par diffusion de l'anesthésique local vers le nerf phrénique pouvant entraîner une gêne voire une détresse respiratoire. Ceci contre-indique cette technique chez l'insuffisant respiratoire. L'utilisation de faibles doses d'AL lors de l'utilisation d'un guidage échographique permet de diminuer l'incidence de cet effet adverse. Une diffusion de proximité au nerf récurrent peut être à l'origine de troubles de déglutition et de la phonation. Le risque de pneumothorax doit être estimé pour toutes les techniques à proximité de la clavicule malgré une technique correcte et le patient doit être informé de cette éventualité. Lors du bloc infraclaviculaire, le risque de pneumothorax est maximal avec un point de ponction médial et proximal lors d'un abord vertical et chez un sujet maigre. Il est moindre lorsque l'aiguille est placée à proximité de la coracoïde et dirigée vers la fosse axillaire. Lors d'un abord supraclaviculaire, une brèche pleurale est possible d'autant que l'aiguille est insérée près de la clavicule et en direction caudale.

Effets adverses liés aux blocs nerveux continus

En ce qui concerne les effets adverses du cathétérisme périnerveux, l'incidence des réactions inflammatoires locale au point

d'entrée du cathéter est de 3 % environ, l'infection exceptionnelle, le risque de neuropathie faible (0,2 %) avec une évolution presque toujours rapidement favorable [12]. Le risque de survenue d'un syndrome compartimental (syndrome de loges) n'est pas une contre-indication à la réalisation d'un bloc sous réserve d'une surveillance adaptée comme le monitorage de la pression des loges, la douleur n'étant pas le seul critère diagnostique. En revanche, il n'est pas recommandé de mettre un cathéter en cas d'immobilisation plâtrée postopératoire. Ces préconisations des RFE DPO doivent être discutées au cas par cas avec l'équipe chirurgicale. En effet, certains chirurgiens préfèrent que leurs patients ne soient pas bloqués, notamment en cas de risque de syndrome de loges après fracture de jambe, fracture supracondylienne au coude ; plusieurs publications font état de syndromes de loges masqués par l'analgésie régionale péridurale ou périnerveuse périphérique. Lorsque l'anesthésie générale ou périmédullaire présente un risque accru, il reste possible d'utiliser les blocs périphériques avec un anesthésique local de durée d'action intermédiaire (mépivacaïne) pour la période opératoire et de recourir à une analgésie multimodale systémique pour la période postopératoire.

Techniques de repérage et de guidage de la ponction lors des BNP

Quelle que soit la technique de repérage, les connaissances anatomiques, topographiques et fonctionnelles sont essentielles. Les matériels (aiguilles, cathéters, neurostimuleur, échographe) utilisés doivent répondre aux critères de qualité et de sécurité définis dans les référentiels.

Paresthésie mécanique

La localisation nerveuse reposait traditionnellement sur la recherche de paresthésies mécaniques. La paresthésie mécanique consiste à rechercher le nerf au moyen d'une aiguille en déclenchant des dysesthésies dans le territoire correspondant. L'aiguille est alors en place et immobilisée pour injecter de l'anesthésique local. On considère, sans que cela ne soit prouvé, que le déclenchement d'une paresthésie mécanique implique un contact de l'aiguille avec le tronc nerveux et donc un risque de blessure nerveuse par l'aiguille. Cette technique subjective, désagréable, nécessite la participation du patient qui décrit une sensation similaire à celle obtenue en se heurtant le nerf ulnaire au coude. La recherche de paresthésies avec des aiguilles à biseau long augmenterait le risque de ponction nerveuse, d'injection intraneurale qui majore le risque de neurotoxicité locale des anesthésiques locaux et de complications neurologiques postopératoires plus important que la technique de neurostimulation. Le risque est majoré pour les biseaux longs et les diamètres importants d'aiguille. En pratique, la recherche intentionnelle de paresthésies mécaniques est déconseillée et l'utilisation d'aiguilles dédiées à l'AR avec un biseau court et une pointe peu acérée est recommandée. La survenue d'une paresthésie mécanique dans le territoire d'un contingent nerveux présent dans la région de ponction d'une ALR périphérique signe la stimulation mécanique d'axones de ce contingent. Il s'agit d'un témoin de la proximité aiguille-nerf pouvant signer l'impact fasciculaire ou la pénétration fasciculaire de la pointe de l'aiguille.

Recherche d'espace

Les techniques de recherche d'espace reposent sur la perception du passage de fascia (clic, pop, franchissement, perte de résistance) avec une aiguille à biseau court ou à pointe mousse (bloc iliofascial, bloc du triangle de Jean-Louis Petit, bloc ilio-inguinal, bloc ombilical…). Plusieurs études ont prouvé l'imprécision de ces techniques reposant sur des repères de surface et des sensations tactiles. Ils sont particulièrement indiqués à visée analgésique en anesthésie pédiatrique. Chez l'enfant en bas âge, les fascias sont moins épais, davantage perméables aux anesthésiques locaux, ce qui contribue à leur efficacité.

Neurostimulation

La neurostimulation a rendu les blocs nerveux profonds beaucoup plus accessibles et fiables par rapport aux techniques traditionnelles comme la recherche de paresthésies mécaniques.

D'après les RPC BNP, la neurostimulation électrique est (reste ?) la technique de référence pour localiser les nerfs. Les impulsions électriques appliquées à l'extrémité de l'aiguille déclenchent le passage de l'influx nerveux dans le nerf recherché et, en conséquence, une réponse musculaire motrice spécifique de ce nerf. Les aiguilles de neurostimulation doivent être isolées, de taille adaptée à la profondeur du nerf recherché et à biseau court, ce qui apporte des sensations tactiles utiles à la procé-dure de neurostimulation. Après l'identification des repères de ponction, le stimulateur est mis en marche avant de passer la peau. Après avoir vérifié l'absence de court-circuit, l'absence de faux contact est confirmée au passage de la peau. La recherche est débutée en augmentant progressivement l'intensité jusqu'à 2,5 mA (pour 0,1 ms). En l'absence de réponse motrice, l'aiguille progresse en direction du nerf recherché jusqu'à l'apparition d'une contraction d'un ou de plusieurs muscles qu'il innerve. Quand une réponse est obtenue, la quantité de courant est réduite et l'aiguille mobilisée pas à pas jusqu'à obtenir la meil-leure réponse possible pour la plus faible quantité délivrée de courant. Lorsqu'une réponse clairement identifiable est conser-vée pour la plus faible intensité de stimulation possible, un test d'aspiration est réalisé avant l'injection de la solution d'anesthésique local [13]. Les principales règles de la procédure de NS se résument ainsi :

– utilisation d'un stimulateur de nerf performant, calibré, comportant des alarmes de défaut de circuit électrique ;
– contrôle de l'intégrité du circuit avant de débuter la recherche et tout au long de la procédure ;
– absence de réponse motrice à très faible charge (en dessous de 0,2 mA - 0,1 ms) ;
– réponse nette à faible intensité (autour de 0,5 mA - aiguille libre 0,1 ms) ;
– disparition instantanée de la réponse à l'injection d'un millilitre d'anesthésique local ;
– injection facile, indolore, et sans résistance.

Selon les RPC BNP, aucun test d'efficacité et de sécurité n'a de valeur absolue. La recherche de passage intraveineux par dose-test adrénalinée n'a de valeur que positive. La dose-test peut être recommandée pour les blocs profonds (bloc lombaire). Les injections lentes et fractionnées sont recommandées. La persistance de

Échographie

L'échographie dans la pratique de l'AR est une technique d'utilisation relativement récente qui suppose une formation préalable et l'acquisition d'un matériel spécifique dont ne disposent pas tous les médecins anesthésistes-réanimateurs. Cette technique est clairement devenue incontournable. L'échoguidage permet de visualiser la structure nerveuse, d'améliorer la précision du bloc, tout en diminuant les volumes injectés et les échecs. Cette modalité améliore la performance des blocs reposant sur des concepts d'espace de diffusion (bloc ilio/hypogastrique, TAP bloc, bloc iliofascial) en montrant l'espace où l'injection doit être réalisée et en visualisant la diffusion de l'anesthésie local [14]. Selon les RFE écho ALR (anesthésie locorégionale), le non-recours à l'échographie ne constitue pas pour autant une mauvaise pratique médicale. La neurostimulation reste une technique de repérage validée. La résolution de l'image est excellente avec un échographe performant et une sonde haute fréquence (10-15 MHz) pour les abords superficiels. Ceci permet, chez les patients les plus échogènes, de discerner le(s) nerf(s) et de visualiser l'aiguille qui s'en approche. L'échographie présente des avantages déterminants : visualisation de la cible nerveuse et des structures voisines en tenant compte des variations anatomiques, suivi du déplacement de l'aiguille et de la diffusion de solution anesthésique. Des bénéfices prometteurs, variables d'une étude à l'autre, ont été obtenus en termes d'étendue du bloc, de réussite globale, de délai de réalisation et d'installation, d'incidence d'effets adverses. La pratique actuelle consiste à suivre l'injection pour s'assurer que l'anesthésique local diffuse autour du nerf. L'aiguille est repositionnée en cours d'injection pour optimiser la diffusion périnerveuse sans injecter en intraneural. Deux des principales limites actuelles restent la résolution en profondeur et la précision des contours. La compréhension des bases physiques des ultrasons et des réglages de l'échographe « est recommandée » pour l'exécution des blocs périphériques sous échographie avec assurance et sécurité. Il est recommandé d'avoir des connaissances anatomiques et de sono-anatomie pour identifier les structures concernées : muscles, vaisseaux, nerfs, tendons, fascias, os et plèvre. Un entraînement préalable est recommandé pour l'acquisition de la sono-anatomie (mannequin) et la visualisation de l'aiguille jusqu'à sa cible (fantômes et/ou pièces anatomiques). La compréhension des techniques de guidage de l'aiguille « dans le plan » et « en dehors du plan » est un prérequis pour la sécurité et le succès de l'exécution d'une ALR. En raison de la variabilité interindividuelle dans la rapidité d'acquisition de la technique, il est recommandé de suivre sa propre courbe d'apprentissage. Des moyens complémentaires peuvent être recommandés pour la réalisation du bloc : la neurostimulation et/ou l'hydrolocalisation et/ou l'hydrodissection et/ou le déplacement des tissus avec les mouvements de l'aiguille. En cas de difficulté de visualisation de la sono-anatomie, il est recommandé d'associer la neurostimulation à l'échoguidage. Il est recommandé de disposer de sondes de fréquence et de forme adaptées à l'anesthésie réalisée, d'utiliser la fréquence la plus élevée possible pour privilégier la résolution spatiale et améliorer la précision de l'image. Le choix de la sonde est fonction du type de bloc et de la profondeur de la cible. Il est recommandé d'utiliser les différentes fonctions proposées par l'échographe et d'adapter leurs réglages à l'image native et à la profondeur de la cible : gain général et étagé, profondeur, focale, imagerie multi-incidence, Doppler. Il est recommandé de réaliser, avant le geste anesthésique, une visualisation large et dynamique des éléments anatomiques en recherchant précisément les structures cibles et adjacentes en s'aidant des fonctionnalités disponibles sur l'échographe. Le respect de cette procédure permet de planifier la trajectoire de l'aiguille, de déterminer le plan de visualisation du nerf (en petit et/ou grand axe) et la technique de progression de l'aiguille. Il est probablement recommandé de visualiser les nerfs cibles en petit axe pour les blocs superficiels et profonds. Le choix d'approche de l'aiguille dans le plan ou en dehors du plan est indépendant de la profondeur de la cible. Il est recommandé d'utiliser des aiguilles dédiées à l'ALR. Il est recommandé que soient mis en évidence et corrigés les mouvements intempestifs de la sonde, de suivre la progression de l'extrémité de l'aiguille et de visualiser la distribution de l'anesthésique local. Afin de limiter le risque d'injection intraneurale, il est probablement recommandé d'aborder le nerf tangentiellement et de vérifier avant l'injection, par de petites mobilisations de l'aiguille, que son extrémité n'est pas solidaire du nerf. Il est recommandé d'interrompre l'injection de la solution anesthésique en l'absence de visualisation en temps réel de la diffusion de l'anesthésique local et/ou en cas de douleur, de paresthésie, de résistance à l'injection ou de gonflement du nerf. Il est recommandé de retirer l'aiguille en cas d'injection intraneurale, car il est impossible de faire la preuve de l'innocuité d'une telle injection malgré son caractère souvent indolore.

Agents pharmacologiques

Parmi les anesthésiques locaux de durée d'action courte et intermédiaire, le délai d'installation et la durée du bloc sont plus longs avec la mépivacaïne qu'avec la lidocaïne mais le délai d'installation et la durée du bloc ne sont pas différents pour leurs formes adrénalinées. Pour tout acte dont la durée prévisible est de 1 heure 30, il faut utiliser les anesthésiques locaux de durée d'action longue. Parmi ceux-ci, à dose égale, la toxicité systémique, cardiaque et neurologique de la ropivacaïne et de la lévobupivacaïne est moins importante que celle de la bupivacaïne. Le délai d'installation du bloc est plus court avec la ropivacaïne (7,5 mg/mL) qu'avec la bupivacaïne (5 mg/mL). La durée du bloc est comparable après administration périnerveuse de ropivacaïne (7,5 mg/mL) et de bupivacaïne (5 mg/mL). La lévobupivacaïne et la bupivacaïne ont le même profil pharmacodynamique. Les doses maximales utilisables pour la première injection chez un adulte jeune de classe ASA 1 sont pour le bloc du membre supérieur et respectivement, 500 mg pour la lidocaïne adrénalinée (700 mg au membre inférieur), 400 mg pour la mépivacaïne, 150 mg pour la bupivacaïne adrénalinée (180 mg au membre inférieur), 225 mg pour la ropivacaïne (300 mg au membre inférieur). L'intervalle de temps entre deux injections successives ne doit pas être inférieur au tiers de la demi-vie de l'agent considéré, soit 30 minutes pour la lidocaïne, la prilocaïne et la mépivacaïne, et 45 minutes pour la bupivacaïne, l'étidocaïne et la ropivacaïne. La dose utilisée pour la seconde injection correspond, au plus, au tiers de la dose initiale maximale autorisée après le temps précité ou à la moitié de cette dose après 60 et 90 minutes, respectivement. À partir de la troisième injection, l'injection est de la moitié de la dose après une demi-vie (90 minutes pour la lidocaïne et 150 minutes pour la bupivacaïne), ou injection du tiers de la dose après la moitié d'une demi-vie (45 minutes pour la lidocaïne et 60 à 80 minutes pour la bupivacaïne). La dose totale, même fractionnée, est la dose qui doit être prise en compte. En ce qui concerne les mélanges d'AL, la toxicité neurologique de l'association lidocaïne-bupivacaïne est

additive, le risque toxique prend en compte la somme des doses injectées ; la toxicité cardiaque du mélange pourrait être moins importante que celle de la bupivacaïne seule ; le délai d'installation du bloc est plus rapide avec l'association ; la durée d'action de l'association est intermédiaire entre celle de la lidocaïne et celle de la bupivacaïne [15]. L'adrénaline à 5 µg/mL permet de diminuer les concentrations plasmatiques de la lidocaïne, de la mépivacaïne, de la bupivacaïne, de l'association lidocaïne-bupivacaïne, mais pas de la ropivacaïne. L'adrénaline à 5 µg/mL prolonge la durée du bloc à la lidocaïne et possiblement à la mépivacaïne. Cet effet reste à démontrer avec les anesthésiques locaux de longue durée d'action (bupivacaïne, ropivacaïne). La clonidine, qui n'est pas neurotoxique, administrée par voie périnerveuse (0,5 à 1 µg/kg) prolonge la durée des blocs sensitif et moteur ainsi que l'analgésie postopératoire lorsqu'elle est associée à la mépivacaïne ou à la lidocaïne. L'addition d'opiacés aux anesthésiques locaux apporte un bénéfice analgésique minime et majore l'incidence des effets secondaires à type de nausées et de vomissements. L'alcalinisation n'a pas d'intérêt.

Blocs nerveux par région d'intérêt

Blocs de l'extrémité céphalique

Blocs de la face

L'innervation sensitive de la face dépend du nerf trijumeau (cinquième paire crânienne). Il donne trois nerfs : nerf ophtalmique (V_1), nerf maxillaire (V_2) et nerf mandibulaire (V_3), dont les branches terminales assurent l'innervation cutanée de la partie antérieure du scalp, du visage, de la région nasale, de la cavité orale et des dents. Les blocs de la face, les plus simples et sûrs, sont ceux des branches nerveuses superficielles sous-cutanées des nerfs supra-orbitaire, infra-orbitaire, mentonnier (Figures 20-1 et 20-2). La technique traditionnelle consiste à infiltrer la graisse sous-cutanée à proximité du foramen du nerf correspondant repéré à la palpation. La technique échoguidée consiste à repérer

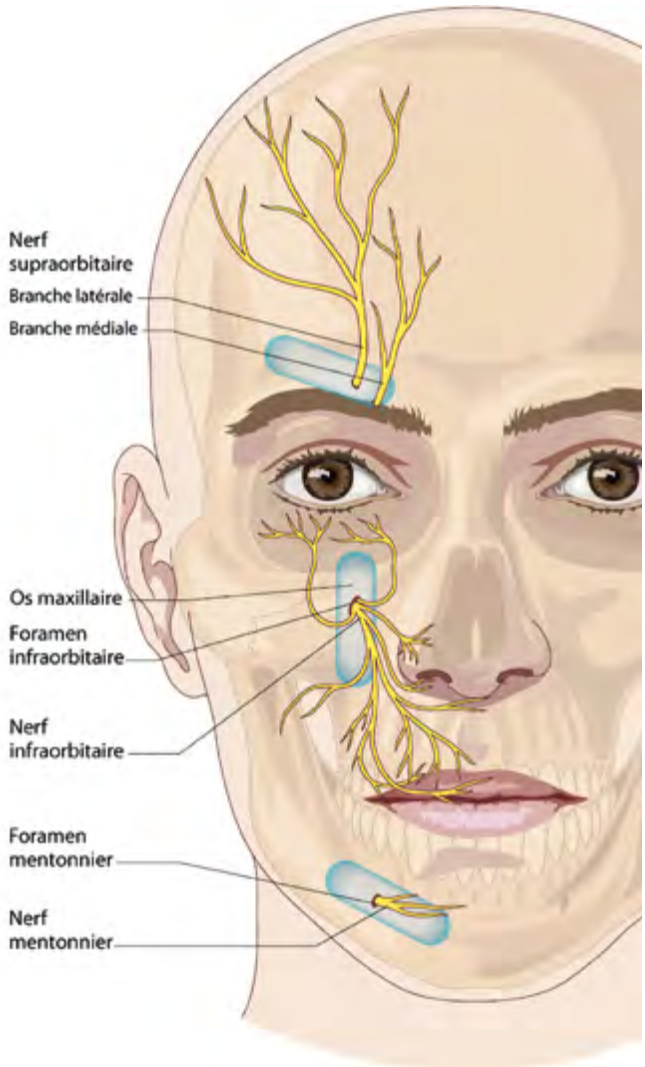


Figure 20-1 Blocs des nerfs supra-orbitaire, infra-orbitaire, mentonnier. Position de la sonde d'échographie.

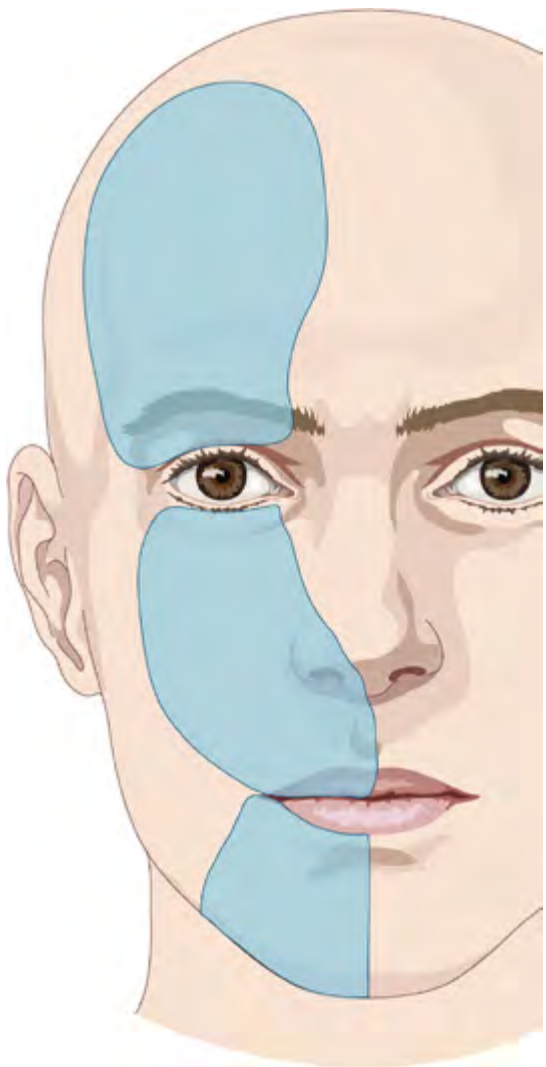


Figure 20-2 Blocs des nerfs supra-orbitaire, infra-orbitaire, mentonnier. Territoires d'innervation cutanée.

le foramen qui apparaît sous la forme d'une rupture de ligne hyperéchogène formée par la table osseuse (Figure 20-3). Les vaisseaux satellites émergeant au contact des nerfs supra-orbitaire, infra-orbitaires et mentonniers peuvent être repérés avec une sonde haute fréquence et un Doppler couleur à la sortie du foramen. Contrairement au bloc du nerf maxillaire par voie infrazygomatique, l'abord par voie suprazygomatique (Figure 20-4) ne présente pas de risque d'effraction orbitaire, de ponction de l'artère maxillaire et d'effraction de la paroi pharyngée postérieure et peut être optimisé par l'utilisation de l'échoguidage permettant de repérer les différentes structures anatomiques et de suivre l'injection de l'anesthésique local en évitant les injections superficielles ou intramusculaires. Le bloc du nerf mandibulaire par voie infrazygomatique est un bloc profond qui peut être réalisé avec une neurostimulation. Le point de ponction est situé dans l'incisure mandibulaire (échancrure sigmoïde) entre la tête de la mandibule (condyle) en arrière et le processus coronoïde en avant (zone juste devant le tragus, sous l'arcade zygomatique). L'aiguille progresse perpendiculairement à la peau en direction très légèrement antérieure. La première réponse motrice est une contraction superficielle locale, qu'il faut dépasser jusqu'à obtenir une ascension de la mandibule synchrone des impulsions électriques.

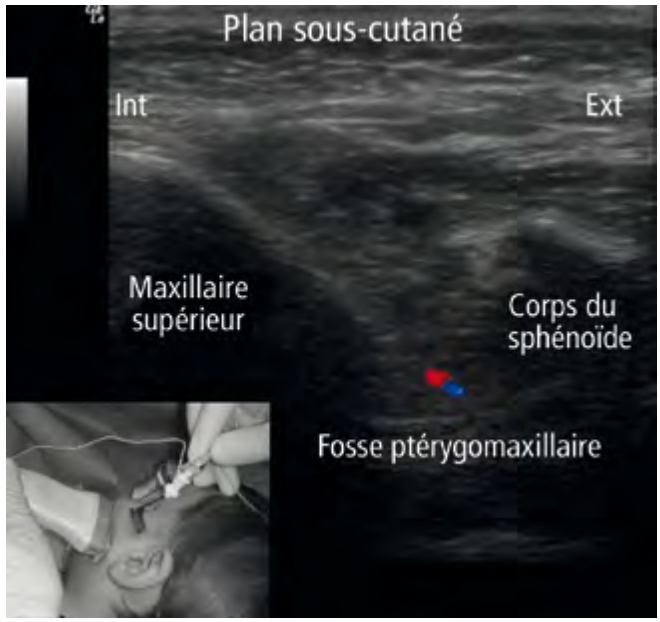


Figure 20-4 Bloc du nerf maxillaire voie suprazygomatique échoguidée – abord hors du plan (image de C. Dadure).

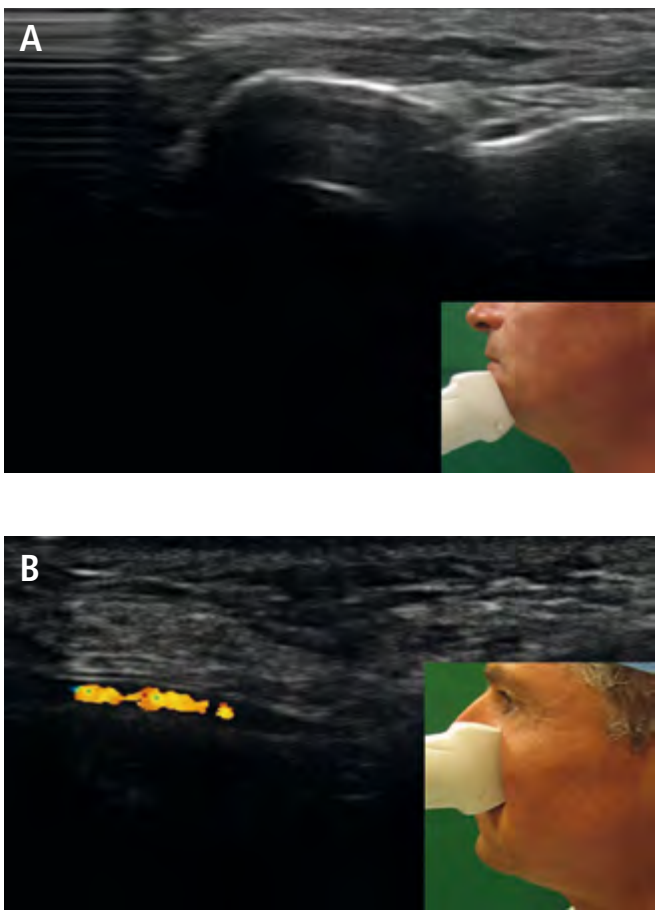


Figure 20-3 Blocs des nerfs infra-orbitaire, mentonnier.
A) Rupture de la ligne hyperéchogène correspondant au foramen mentonnier, infra-orbitaire.
B) Flux artériel au Doppler au foramen infra-orbitaire.

La zone anesthésiée couvre la branche antérieure surtout motrice (muscles temporal, masséter, et ptérygoïdien latéral et médial) et la branche postérieure surtout sensitive qui donne les nerfs auriculotemporal, lingual (partie antérieure de la langue) et alvéolaire (mandibule osseuse, dents inférieures, gencive, peau du menton).

Blocs du plexus cervical

Le plexus cervical se compose des branches ventrales des quatre premiers nerfs spinaux cervicaux CI-CIV (Figure 20-5). La branche ventrale de CI participe à l'innervation motrice destinée aux muscles occipitaux. Les branches antérieures CII, CIII, CIV sont anastomosées par des anses situées en avant des processus transverses qui donnent des branches sensitives et motrices. Les branches motrices innervent la plupart des muscles profonds du cou et le diaphragme via le nerf phrénique. Les branches sensitives traversent le tissu conjonctif de l'espace cervical postérieur puis émergent à la partie moyenne du bord postérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien (SCM) et assurent l'innervation sensitive cutanée du cou, de l'épaule et de la région occipitale. L'abord traditionnel superficiel du plexus cervical consiste à réaliser une infiltration sous-cutanée d'anesthésique local, le long du bord postérieur du muscle SCM. Le bloc profond plexique cervical traditionnel consiste à injecter l'AL en paravertébral, à l'aveugle, ou en s'aidant de la stimulation électrique des muscles du cou. La réalisation de ce bloc « en aveugle » peut être génératrice d'effets indésirables ou de complications dus à des injections trop profondes (effraction vasculaire ou sous-arachnoïdienne), trop superficielles ou intramusculaires. La technique moderne échoguidée de bloc du plexus cervical consiste à injecter l'anesthésique local dans l'espace cervical postérieur cellulograisseux où cheminent les branches du plexus cervical superficiel. Dans la région postéro-latérale du cou, cet espace est situé sous le muscle sterno-cléido-mastoïdien en avant et le muscle trapèze en arrière, entre la lame

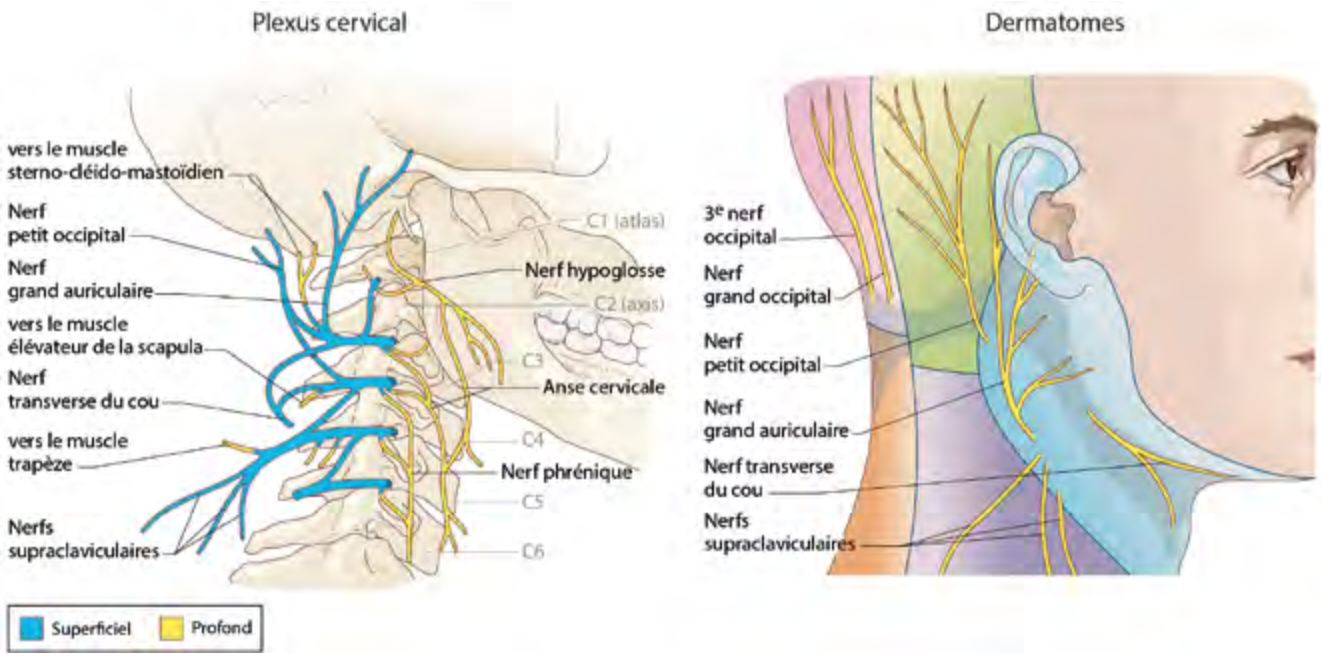


Figure 20-5 Plexus cervical superficiel. Constitution et innervation cutanée.

superficielle du fascia cervical profond et la lame prévertébrale qui engaine les muscles prévertébraux (Figure 20-6). La technique originale de bloc plexique cervical intermédiaire consiste à avancer l'aiguille dans le plan des ultrasons au niveau de CIV entre les bords antérieur du trapèze et postérieur du sterno-cléido-mastoïdien (Figures 20-7 et 20-8) pour atteindre l'espace cervical postérieur où l'anesthésique local est injecté [16, 17]. Pour la chirurgie carotidienne, l'injection est guidée vers la gaine carotidienne et une infiltration sous-cutanée est associée. Cette approche intermédiaire est facile et efficace. L'injection échoguidée sous la lame prévertébrale donne un bloc du plexus cervical profond. Pour une chirurgie superficielle et de la carotide, un bloc cervical profond s'accompagne d'un risque supplémentaire lié à la proximité du canal rachidien (diffusion sous-arachnoïdienne) et de l'artère vertébrale (ponction vasculaire). Le taux de complication grave d'un abord superficiel ou intermédiaire « en aveugle » apparaît deux fois moins important qu'avec un bloc profond. Ce bloc est classiquement contre-indiqué en cas de shunt ventriculo-atrial ou ventriculopéritonéal, mais l'échoguidage permet de repérer le shunt et de l'éviter. Une diffusion est possible aux nerfs environnants

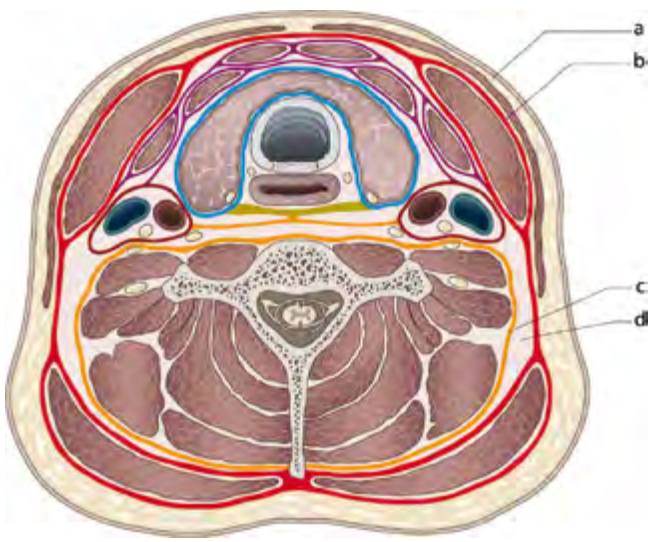


Figure 20-6 Fascias du cou : a) fascia cervical superficiel ; b) lame superficielle du fascia cervical profond ; c) lame prévertébrale ; d) espace cervical postérieur.



Figure 20-7 Bloc plexique cervical échoguidé. Position de la sonde et direction de l'aiguille.

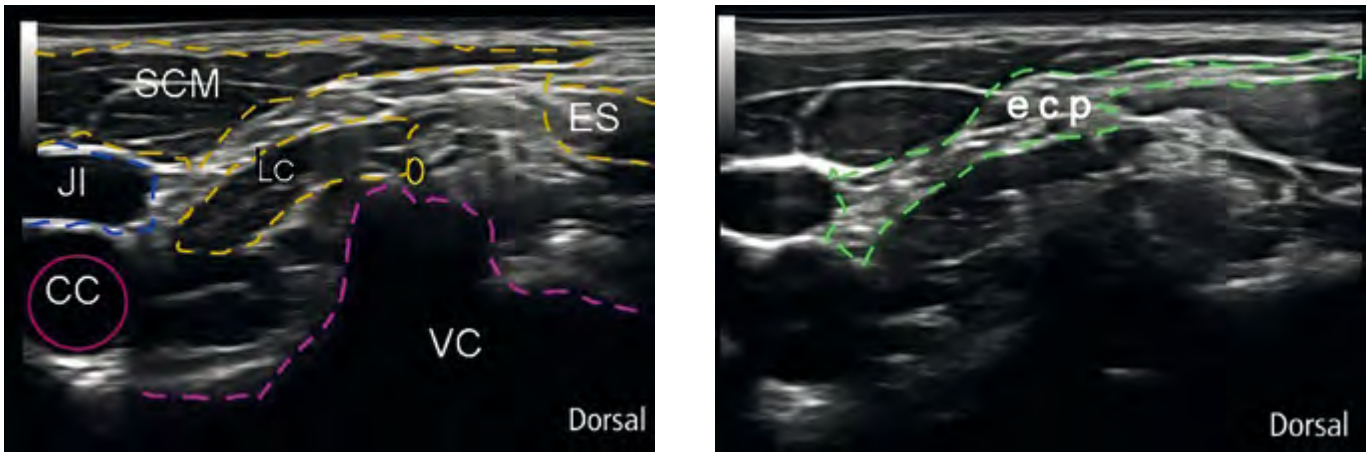


Figure 20-8 Bloc plexique cervical échoguidé. Éléments anatomiques à la face antérolatérale du cou juste en deçà de la bifurcation carotidienne. ES : muscle élévateur de la scapula ; CC : artère carotide commune ; JI : veine jugulaire interne ; VC : vertèbre cervicale ; LC : muscle long du cou ; ecp : espace cervical postérieur.

(vague, glossopharyngien, phrénique), au plexus brachial, surtout lors d'un bloc profond. Le bloc profond bilatéral est contre-indiqué ainsi que le bloc unilatéral chez un patient ne pouvant supporter une paralysie diaphragmatique. D'autres nerfs de l'extrémité céphalique bénéficient aussi de l'apport de l'échoguidage comme le grand auriculaire facilement localisé de part et d'autre du SCM au point d'Erb et du nerf grand occipital en regard du muscle oblique inférieur de la tête.

Blocs du tronc, de l'abdomen et du périnée

Bloc paravertébral

La paroi du thorax est innervée par les nerfs spinaux thoraciques qui se divisent en rameau dorsal et ventral. Les nerfs intercostaux sont les branches ventrales des 11 premiers nerfs thoraciques. Chaque nerf intercostal innerve les muscles intercostaux de l'espace correspondant et donne un rameau cutané latéral pour la peau située en regard. Le premier nerf intercostal est uniquement destiné aux muscles de l'espace. Les nerfs intercostaux du 2e au 6e espace donnent aussi une branche cutanée qui émerge en regard du bord latéral du sternum (Figure 20-9). Les nerfs intercostaux des 5 derniers espaces se distribuent aux muscles et à la peau de la paroi abdominale. Le bloc paravertébral consiste en une injection dans l'espace paravertébral situé latéralement au rachis, juste à l'émergence des nerfs somatiques spinaux par le foramen intervertébral (trou de conjugaison). L'espace paravertébral est situé latéralement de chaque côté du rachis. Il est de forme triangulaire et communique avec les espaces adjacents notamment l'espace péridural au travers du foramen intervertébral. La limite postérieure est constituée par le ligament costotransverse, la limite antérolatérale de l'espace est la plèvre pariétale. Latéralement, l'espace paravertébral se prolonge avec l'espace intercostal. L'injection métamérique s'étend caudalement et en direction céphalique aux espaces paravertébraux sus- et sous-jacents. Le bloc paravertébral est indiqué pour l'analgésie dans les suites d'une thoracotomie, d'une lombotomie pour chirurgie rénale, après certaines chirurgies abdominales comme la cholécystectomie, après fracture de côte, pour la chirurgie du sein (tumorectomie, plastie) ou en cas de douleur chronique intercostale. L'efficacité anesthésique du bloc paravertébral est comparable à une péridurale « unilatérale »,

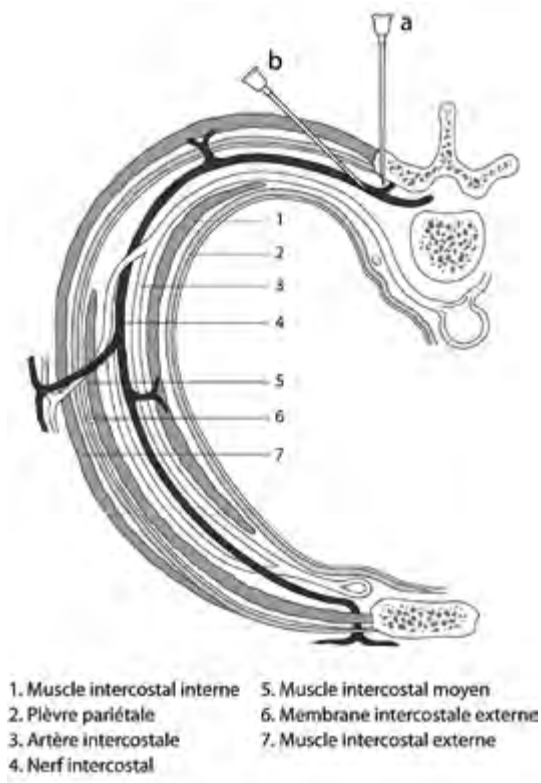


Figure 20-9 Bloc paravertébral. Schéma anatomique : a) direction de l'aiguille dans un abord traditionnel ; b) direction de l'aiguille dans l'abord échoguidé.

sans aborder le canal rachidien. En injection unique, le volume est de 3 à 5 mL par métamère. En administration continue, le débit moyen se situe à 5 mL/h chez l'adulte. Il expose théoriquement au risque d'hypotension artérielle par blocage sympathique, d'extension péridurale et de pneumothorax. Dans la technique traditionnelle, le point de ponction est situé sur une ligne horizontale passant par le haut de l'extrémité du processus épineux. L'aiguille, introduite perpendiculairement à la peau à 3 cm de la ligne médiane, est avancée jusqu'au contact osseux du processus transverse (à environ 2 à 4 cm de profondeur). L'aiguille est retirée puis redirigée en direction caudale, en « marchant » de haut en bas sur l'apophyse transverse jusqu'à la perte de résistance d'une seringue de sérum salé isotonique au franchissement des ligaments costotransverse ou costovertébral, sans dépasser 1,5 cm au-delà de la profondeur à laquelle le contact osseux du processus transverse a été obtenu. Le bloc paravertébral est utilisé au quotidien dans le cadre d'une prise en charge analgésique multimodale pour une chirurgie carcinologique du sein. L'approche échoguidée pourrait permettre de limiter le risque de ponction pleurale. Le positionnement transversal de la sonde au rachis permet un échorepérage aisé et reproductible de l'espace paravertébral thoracique (Figure 20-10). La technique de ponction en dehors du plan doit être réalisée par un praticien expérimenté, car elle ne permet pas la visualisation directe du bout de l'aiguille lors de sa progression et aligne strictement le point de ponction cutané avec l'espace paravertébral et la plèvre. La technique de ponction transversale dans le plan latéromédian [18] permet une progression de l'aiguille tangentielle à la plèvre. Elle est à privilégier pour le bloc en injection unique.

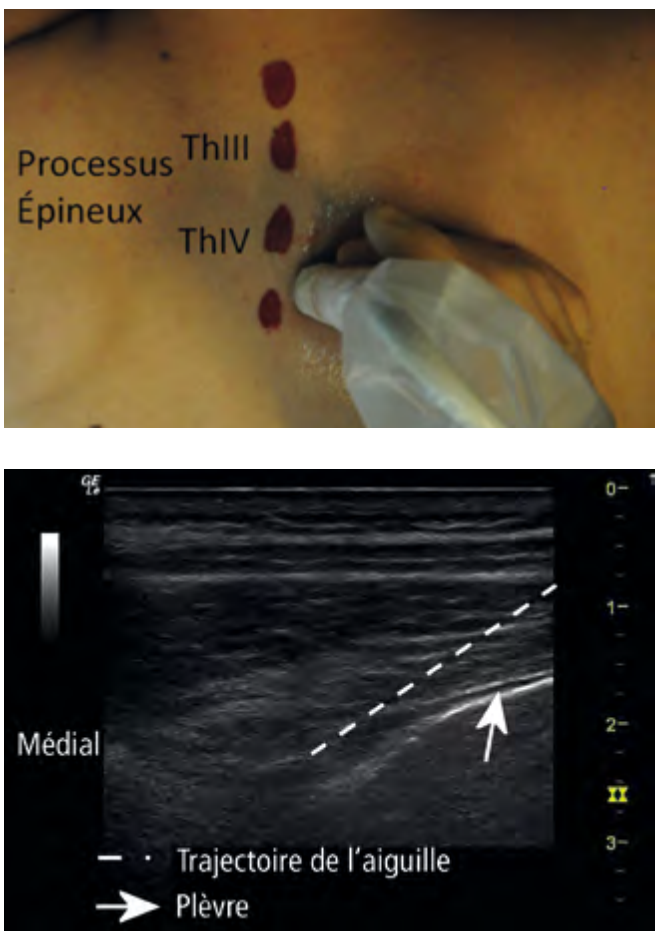


Figure 20-10 Bloc paravertébral. Position transversale de la sonde au niveau ThIII-ThIV avant ponction. Abord dans le plan des ultrasons.

Blocs de la paroi abdominale

Les nerfs de la paroi abdominale cheminent entre les muscles abdominaux et se distribuent à toute la paroi de la peau au péritoine pariétal (Figure 20-11). Les nerfs thoraciques VII à XI cheminent dans les espaces intercostaux puis entre les muscles transverse de l'abdomen et oblique interne et donnent des branches cutanées antérieures destinées à la peau située en regard du droit de l'abdomen. Les nerfs VII à XII donnent un rameau cutané latéral pour la peau de la région latérale de l'abdomen. Le nerf subcostal (ThXII) donne un rameau cutané latéral destiné à la peau de la partie latérale de la fesse. Le premier nerf lombal se divise en deux branches : les nerfs ilio-inguinal et ilio-hypogastrique. Chaque muscle grand droit de l'abdomen est innervé par les six derniers nerfs intercostaux (ThVII-ThXII).ThX innerve le dermatome de l'ombilic. Chaque muscle est entouré par une gaine formée par l'aponévrose des muscles latéraux de l'abdomen. L'injection d'anesthésique local dans ce compartiment donne un bloc péri-ombilical ou de la gaine des muscles grands droits. L'indication principale du bloc péri-ombilical est la hernie ombilicale. Le bloc des grands droits est indiqué pour la chirurgie de la hernie de la ligne blanche et l'analgésie de la paroi après laparotomie médiane. L'abord traditionnel du bloc péri-ombilical consiste à percevoir le franchissement de l'aponévrose au bord latéral du muscle avec une aiguille à biseau court de chaque côté de l'ombilic. Pour le bloc de la gaine des droits, 3 à 4 points de ponction sont réalisés le long de chaque muscle.

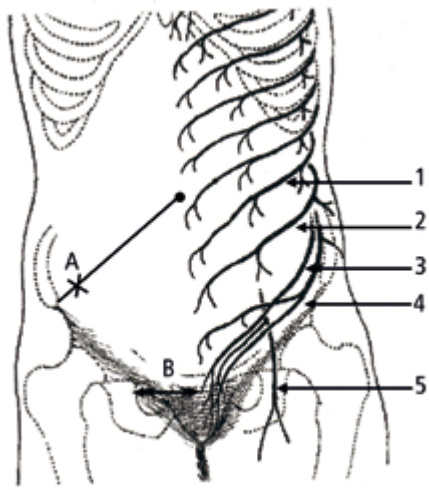


Figure 20-11 Innervation de la paroi abdominale. Anatomie : 1) 11e nerf intercostal ; 2) nerf sous-costal ; 3) nerf ilio-inguinal ; 4) nerf ilio-hypogastrique ; 5) nerf génitofémoral. Technique : A) bloc des nerfs ilio-inguinal et ilio-hypogastrique ; B) infiltration de la branche externe du nerf génitofémoral.

L'échoguidage fiabilise le site d'injection limitant le risque d'injection trop superficielle, de ponction intrapéritonéale d'une anse intestinale ou de la vessie. L'échoguidage a révolutionné également la pratique des blocs de la paroi abdominale latérale en facilitant très sensiblement le repérage du *transversus abdominis plane block* (TAP), fiabilisant la localisation de la solution anesthésique et contribuant à éviter les complications de la ponction. Les techniques traditionnelles étaient basées sur la perception du franchissement des aponévroses musculaires avec une aiguille à biseau court et des repères de surfaces aléatoires. Le bloc du triangle de Jean-Louis Petit consiste à ponctionner au niveau de l'aire anatomique, limité en arrière par le bord latéral du muscle grand dorsal, en avant par le bord libre postérieur du muscle oblique externe, en bas par la crête iliaque. Le TAP bloc consiste à injecter l'anesthésique local au niveau de la paroi latérale de l'abdomen entre les deux aponévroses des muscles oblique interne et transverse de l'abdomen (Figure 20-12). Cet espace neurovasculaire où cheminent les rameaux antérieurs sensitifs des derniers nerfs thoraciques est appelé « plan du fascia du transverse de l'abdomen », en anglais *transversus abdominis plane* d'où l'abréviation TAP. Le TAP bloc postérieur (Figure 20-13), réalisé entre le rebord costal et la crête iliaque et qui s'étend de manière variable aux rameaux T7 à L1, est adapté à la chirurgie sous-ombilicale. Le TAP bloc subcostal oblique, où l'aiguille est avancée dans le plan du transverse vers la xiphoïde, est plus adapté à la chirurgie sus-ombilicale [19]. Le bloc ilio-inguinal/ilio-hypogratrique est l'anesthésie tronculaire des branches terminales du premier nerf lombal. Une anesthésie du nerf fémoral par diffusion est possible, pouvant rendre la déambulation difficile. L'indication anesthésique est la cure de hernie inguinale, notamment en ambulatoire. Ces blocs de paroi représentent une alternative intéressante à l'analgésie péridurale et aux infiltrations de cicatrice. La durée d'analgésie dépasse 24 heures, ce qui est largement supérieur aux durées d'analgésie habituellement observées avec un AL de durée d'action longue. Des études comparatives doivent être réalisées afin d'en préciser les indications, notamment en chirurgies digestive et gynécologique.

Le cordon spermatique, le contenu scrotal, le testicule et ses enveloppes, l'épididyme, le canal déférent sont innervés essentiellement par les branches génitales des nerfs ilio-inguinal, ilio-hypogastrique et génitofémoral. Le bloc du cordon spermatique est réalisé au niveau du canal inguinal en regard du tubercule pubien. La technique traditionnelle de ce bloc consiste à saisir le cordon spermatique entre le pouce et l'index et infiltrer largement le tissu conjonctif environnant par un anesthésique local non adrénaliné procurant l'analgésie du testicule et de ses enveloppes, mais pas de la peau du scrotum (lié au nerf pudendal). Une approche échoguidée a été récemment publiée avec un taux de succès de 95 % pour l'orchidopexie et la vasovasostomie [20].

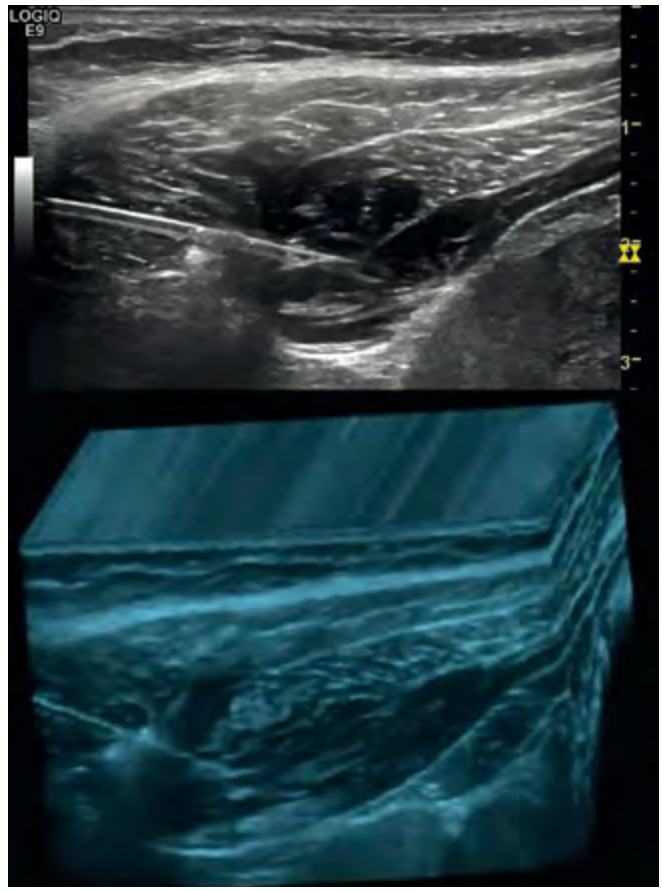


Figure 20-13 TAP bloc. Image 2D : aiguille de Tuohy positionnée dans le plan du muscle abdominal transverse. Reconstruction 3D : diffusion anesthésique dans le muscle oblique interne et dans le fascia intermusculaire.





Figure 20-12 Bloc des nerfs ilio-inguinal et ilio-hypogastrique.
FS : fascia superficiel ; OE : muscle oblique externe ; OI : muscle oblique interne ; P : péritoine ; T : muscle transverse.

Blocs du périnée

Le périnée comprend le canal anal et les organes génitaux externes (partie inférieure du vagin et de l'utérus, vulve/pénis et scrotum). La plupart des structures du périnée, à l'exclusion des testicules, sont innervées par le nerf pudendal formé à partir des deuxième, troisième et quatrième racines sacrées. Le nerf pudendal se constitue dans la cavité pelvienne à la face antérieure du muscle piriforme, passe dans le foramen infrapirifome et sort du pelvis par la grande échancrure ischiatique. Il présente ensuite un court trajet dans la région glutéale, entre les ligaments sacro-épineux et sacrotubéral, pour gagner la fosse ischiorectale avec l'accompagnement de l'artère pudendale interne. Il donne le nerf rectal inférieur (motricité du sphincter anal externe et du muscle puborectal, sensibilité de la peau de la région péri-anale et des deux tiers inférieurs du canal anal), le nerf périnéal (sphincter strié de l'urètre, constricteur de la vulve, bulbocaverneux, la peau du périnée postérieur) et le nerf dorsal du clitoris (pénis) qui innerve la majeure partie de la peau du clitoris (pénis). Les viscères pelviens ont une innervation autonomique par les plexus pelviens droits et gauches destinés à la vessie, aux organes génitaux et au rectum et assurent la miction, l'érection, l'éjaculation et la défécation. Le bloc pudendal par voie transpérinéale est réalisé chez un(e) patient(e) en position gynécologique. Le point de ponction se situe à l'intersection du bord médial de la tubérosité ischiatique et d'une ligne horizontale passant au bord supérieur de l'anus. Une aiguille isolée, à biseau court de 100 mm et reliée au stimulateur, est introduite perpendiculairement à la peau en direction céphalique, en rasant le bord médial de la tubérosité ischiatique jusqu'à l'obtention de réponses motrices : contraction du sphincter de l'anus et/ou contraction du muscle constricteur de la vulve et/ou du muscle bulbocaverneux. Il est indiqué pour la cure d'hémorroïdes, l'hystérectomie par voie vaginale et comme alternative en cas de contre-indication à la péridurale obstétricale (épisiotomie, déchirure périnéale). Une extension de l'anesthésie au nerf sciatique peut survenir, notamment en cas d'injection trop profonde, par voie transpérinéale et, trop latérale, par voie transglutéale. En obstétrique, quelques complications (bradycardie fœtale, traumatisme fœtal, injection vasculaire) ont été rapportées. En obstétrique, un toucher vaginal doit être réalisé en même temps que la ponction pour guider l'aiguille vers l'épine ischiatique et protéger la tête fœtale avec les doigts. Le guidage échographique a aussi été décrit pour ce bloc.

Le bloc pénien ou de la verge permet l'analgésie per- et postopératoire de la chirurgie du pénis. L'innervation sensitive du pénis dépend des nerfs dorsaux de la verge, branches terminales du nerf pudendal qui longent la branche ischiopubienne pour émerger sous la symphyse pubienne, traversent le ligament suspenseur de la verge et gagnent de la racine du pénis, sous le fascia pénien profond (fascia de Buck), en dehors l'artère et la veine dorsale profonde de la verge. La technique est similaire chez l'adulte à celle décrite chez l'enfant, où la verge est tirée vers le bas pour tendre le fascia. L'aiguille est avancée à la racine du pénis, sous la symphyse pubienne de part et d'autre du plan médian jusqu'à franchir le fascia. L'abord échoguidé chez l'enfant semble plus efficace que l'abord traditionnel [21]. Une infiltration sous-cutanée de la racine verge peut être associée pour l'anesthésie de la peau.

Blocs du membre supérieur

D'un point de vue anatomique, la quasi totalité du membre supérieur est innervée par le plexus brachial (Figures 20-14 et 20-15) qui descend dans la fente costoclaviculaire, hormis certains nerfs comme les nerfs supraclaviculaires, suprascapulaire et intercostobrachial. Le plexus brachial est habituellement constitué des branches antérieures des quatre derniers nerfs spinaux cervicaux et du premier nerf thoracique (CV-ThI). Une contribution provenant de CIV ou du deuxième nerf thoracique est fréquente. Les cinquième et sixième racines cervicales s'unissent entre les muscles scalènes antérieur et moyen pour former le tronc primaire supérieur. La branche antérieure du septième nerf cervical forme le tronc primaire moyen. Les branches antérieures des racines inférieures CVIII ThI donnent le tronc primaire inférieur, qui est proche de l'artère subclavière et du dôme pleural.

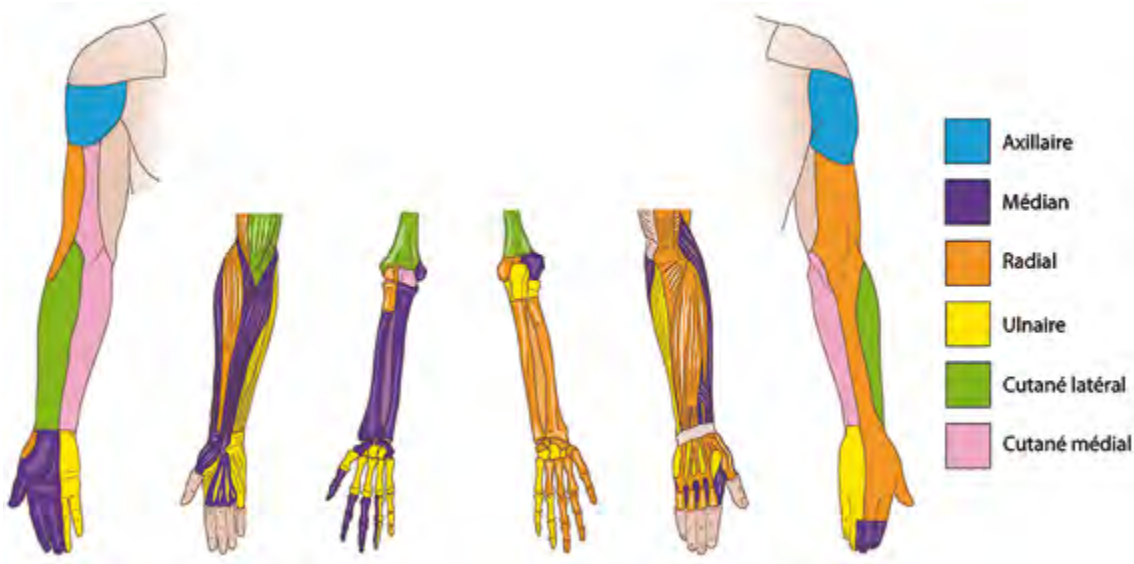


Figure 20-14 Dermatomes, myotomes et sclérotomes du membre supérieur.

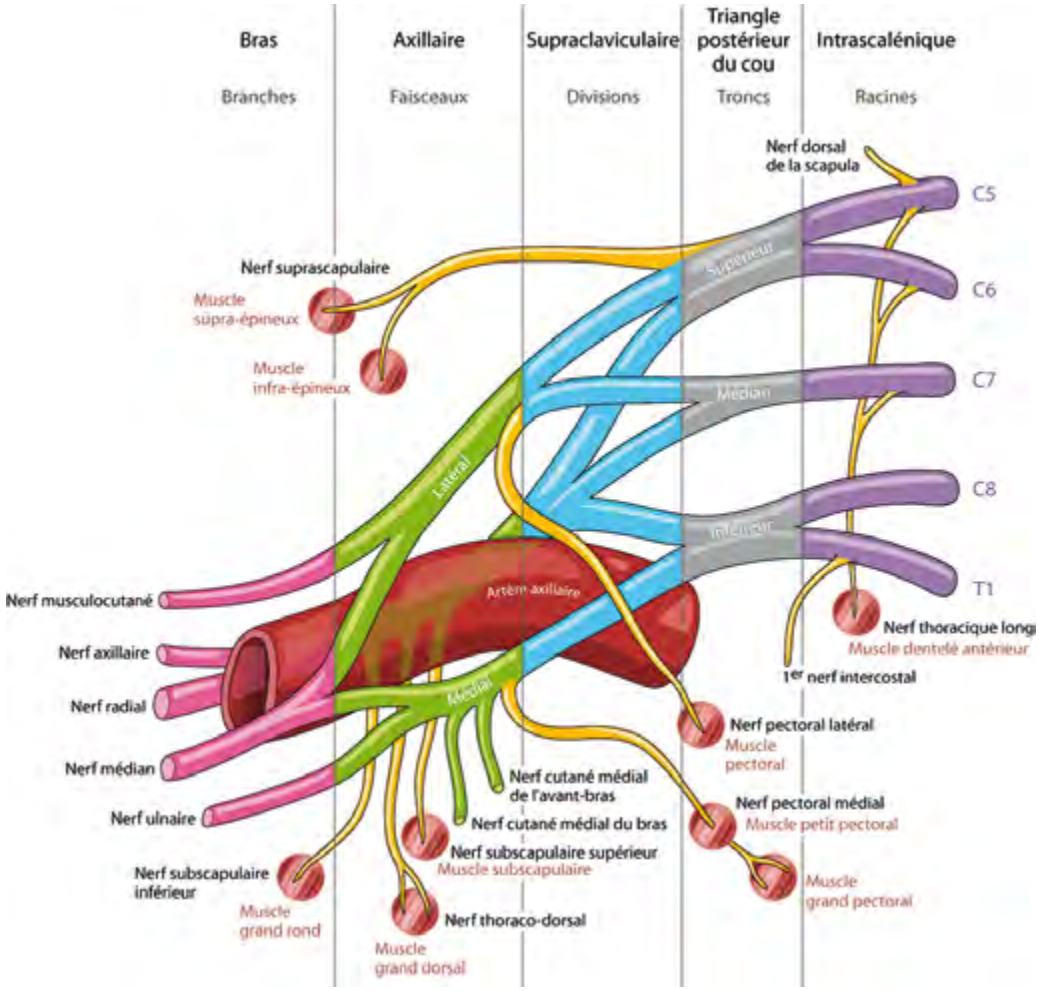


Figure 20-15 Constitution du plexus brachial.

Bloc interscalénique

Le bloc interscalénique (BIS) du plexus brachial est la technique régionale de référence pour la chirurgie de l'épaule et du tiers proximal du bras. Ce bloc peut être réalisé avec un objectif anesthésique et/ou analgésique. L'injection d'anesthésique local est réalisée au niveau du cou entre les muscles scalènes antérieur et moyen (Figure 20-16) pour bloquer les branches inférieures du plexus cervical (CIII, CIV) ainsi que les racines supérieures du plexus brachial (CV, CVI, CVII). L'absence d'extension du bloc aux racines CVIII-ThI est fréquente.

En neurostimulation, sur un patient en décubitus dorsal, la tête tournée du côté opposé à la ponction, le bras le long du corps, l'anesthésiste à la tête du patient, le bord postérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien, les muscles scalènes et le sillon interscalénique doivent être repérés. L'approche doit être latérale et superficielle pour minimiser les risques de complications et permettre la localisation du tronc primaire supérieur. Le point de ponction se situe au-dessus de la veine jugulaire externe, au niveau où elle croise le défilé des scalènes, à l'intersection d'une ligne horizontale passant par le cartilage cricoïde. La direction de l'aiguille de 25 à 50 mm de longueur est caudale et légèrement latérale [22], vers le dedans, le bas et très légèrement vers l'arrière (globalement vers le pied du côté opposé). Les réponses motrices adéquates lors

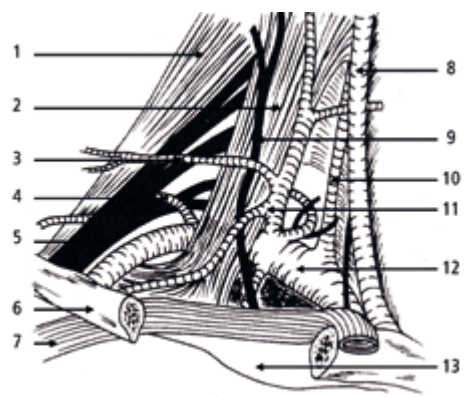


Figure 20-16 Bloc du plexus brachial par voie interscalénique. Le défilé des scalènes : 1) muscles scalène moyen et postérieur ; 2) muscle scalène antérieur ; 3) artère cervicale transverse superficielle ; 4) artère cervicale transverse profonde ; 5) plexus brachial ; 6) clavicule ; 7) veine sous-clavière ; 8) carotide ; 9) nerf phrénique ; 10) artère vertébrale ; 11) tronc artériel thyroïdo-cervico-scapulaire ; 12) artère sous-clavière ; 13) première côte.



Figure 20-17 Bloc interscalénique échoguidé. Installation du patient et position de la sonde.

de la neurostimulation sont la contraction du deltoïde, du biceps brachial, du brachial, du brachioradial ou des extenseurs. La stimulation du nerf suprascapulaire témoigne d'une position trop postérolatérale de l'aiguille et celle du nerf phrénique une position trop antéromédiale. L'AL est administré à intensité minimale (0,3 mL/kg). Le bloc s'installe en quelques minutes avec parésie de l'élévation et de l'abduction du bras et des dysesthésies du pouce et du majeur (*money sign*). Une approche postérieure, quasiment paravertébrale, peut être utilisée.

En échographie, une sonde linéaire haute fréquence (10-15 Mhz) est placée à la hauteur du cartilage cricoïde pour visualiser la région latérale du cou en coupe transversale (Figure 20-17). L'artère carotide commune, la veine jugulaire interne, le sterno-cléido-mastoïdien (SCM) sont repérés. La sonde est déplacée en postérolatéral pour centrer le bord latéral du SCM qui couvre les muscles scalènes antérieur et moyen. Les images rondes hypoéchogènes, correspondant au plexus brachial, s'empilent les unes sur les autres au sein du défilé interscalénique (Figure 20-18). Il existe de nombreuses variations anatomiques dont la plus commune est la racine CV traversant le muscle scalène antérieur. L'aiguille est positionnée auprès de CVI et la diffusion anesthésique locale suivie au contact des racines CV-CVII (Figure 20-19).

Des blocs de complément peuvent être nécessaires selon les voies d'abord chirurgicales. Pour la face antérieure de l'épaule (abords antérieurs ou antérosupérieurs) et à la face antérieure du thorax, une extension au plexus cervical superficiel est nécessaire (nerfs supraclaviculaires). Ces nerfs supraclaviculaires peuvent être aisément bloqués en infiltrant la peau en arrière du sterno-cléido-mastoïdien ou le long de la clavicule du bord antérieur du trapèze au bord latéral du sterno-cléido-mastoïdien. Il faut infiltrer le nerf intercostobrachial pour les incisions qui s'étendent à la racine du bras. La peau de la région postérieure du thorax est innervée par les rameaux postérieurs des nerfs spinaux. Pour les voies d'abord étendues de l'épaule et les abords postérieurs, un bloc paravertébral de ThI à ThIV, un bloc intercostal au niveau de ThII sur la ligne axillaire postérieure ou une infiltration sous-cutanée en regard de l'abord chirurgical sont nécessaires. Cette infiltration traçante parallèle au rachis de 5 à 10 cm en dehors des processus épineux est plus simple et moins risquée que le bloc paravertébral ou intercostal. Les volumes d'AL sont importants dans ces blocs multiples qui comportent, de plus, un risque de

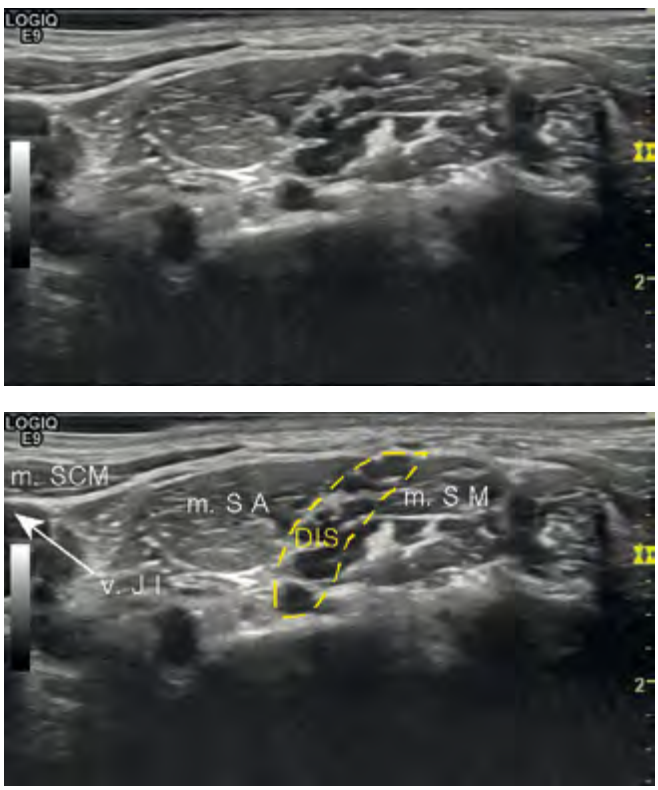


Figure 20-18 Bloc interscalénique échoguidé.
DIS : défilé interscalénique ; SA : scalène antérieur ; SCM : sterno-cléido-mastoïdien ; SM : scalène moyen.

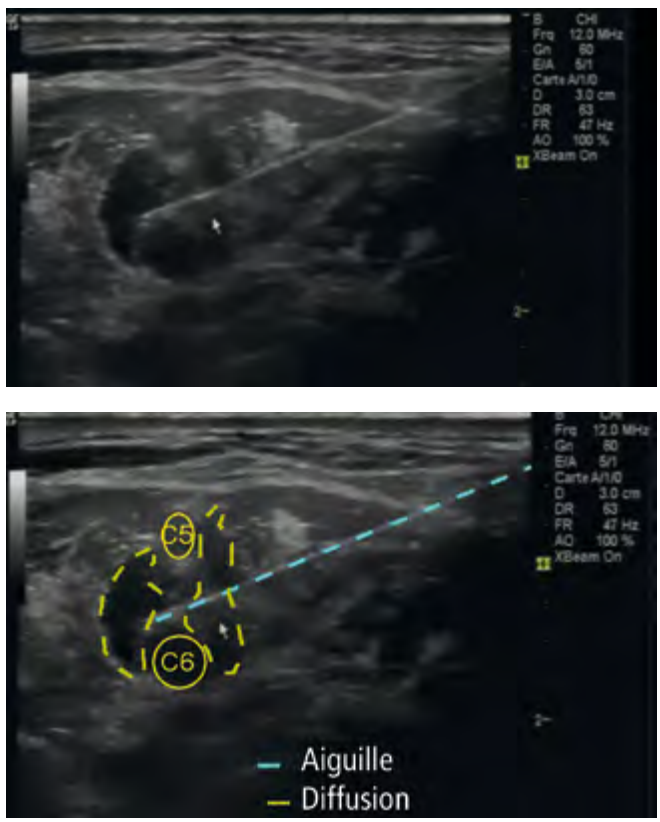


Figure 20-19 Bloc interscalénique échoguidé. Injection anesthésique locale de part et d'autre du plexus brachial.

pneumothorax. L'utilisation de l'échographie permet de diminuer ces risques. Il paraît préférable d'associer une anesthésie générale au bloc interscalénique, a fortiori pour les voies d'abord postérieures pour lesquelles le patient est en décubitus ventral.

Pour la chirurgie de l'épaule, la position demi-assise est indiquée pour l'installation, faciliter l'abord chirurgical et diminuer le risque de lésions plexiques par étirement. Une incidence élevée d'épisodes associant hypotension et/ou bradycardie brutales est notée au cours des blocs interscaléniques réalisés chez les patients en position assise. Cette réaction vagale (considérée par certains comme un réflexe de Bezold-Jarisch) semble plus fréquente lorsque l'on utilise des solutions adrénalinées qui sont contre-indiquées selon les RPC BNP. Le traitement d'un épisode vasovagal associe l'atropine, l'éphédrine et le remplissage vasculaire.

Bloc suprascapulaire

Le nerf suprascapulaire CV-CVI émerge du tronc primaire supérieur, chemine dans le muscle scalène moyen et se dirige en bas et en arrière vers la scapula. Il innerve les muscles supra- et infra-épineux et donne une branche sensitive destinée à la partie postérieure de l'articulation de l'épaule. Il est indiqué pour l'analgésie de l'épaule, notamment en cas de contre-indication au bloc interscalénique (insuffisant respiratoire). Le point de ponction se situe 2 cm au-dessus du milieu de l'épine de l'omoplate. L'aiguille est avancée en direction antérieure et caudale jusqu'à stimuler le muscle supra-épineux où l'AL est injecté à intensité minimale. Il existe un risque de pneumothorax en cas de ponction trop profonde et céphalique. En échoguidage, le nerf est localisé en avant du muscle trapèze au contact du muscle supra-épineux, au niveau de l'incisure scapulaire.

Bloc supraclaviculaire

En regard de la clavicule, les troncs du plexus brachial donnent trois faisceaux latéral, médial et postérieur en fonction de leur position par rapport aux vaisseaux. À partir du bord latéral du petit pectoral, le faisceau donne les branches terminales : nerfs médian et musculocutané (faisceau latéral), nerfs ulnaire, cutanés médiaux du bras et de l'avant-bras (faisceau médial) et nerfs radial et axillaire (faisceau postérieur).

Pour les fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus, la voie d'abord chirurgicale peut être bas située : un bloc supraclaviculaire est préférable au bloc interscalénique car il permet, de façon plus constante, d'anesthésier la face postérieure du bras et, de fait, le foyer de fracture grâce à l'extension du bloc au nerf axillaire. Pour la chirurgie du bras à partir du tiers moyen et du coude, les voies supraclaviculaires sont indiquées pour la chirurgie orthopédique et vasculaire du bras. La paralysie phrénique est moins fréquente que lors du bloc interscalénique. Avant le début de la chirurgie, les territoires des nerfs intercostobrachial et cutané médial du bras sont testés et une infiltration de complément à la racine du bras peut être réalisée. Pour l'arthroscopie du coude et certaines chirurgies complexes, il est préférable de réaliser un bloc supraclaviculaire plutôt qu'un bloc distal en raison de l'installation inconfortable de l'épaule. L'abord supraclaviculaire épargne souvent la racine ThI et bien entendu ThII qui participent aux contingents ulnaire et intercostobrachial. Ceux-ci peuvent être aisément bloqués en axillaire ou en huméral.

Pour un bloc supraclaviculaire, le patient est installé comme pour l'abord interscalénique. En neurostimulation, une voie latérale et une approche tangentielle au plexus brachial limitent les risques de ponction vasculaire et de pneumothorax. L'abord parascalénique, où l'aiguille a une direction postérieure, a été décrit chez l'enfant. L'abord de Dupé et Danel repose sur des repères de surface. Le point de ponction se situe à l'endroit où la jugulaire externe croise la ligne tracée entre le sommet du triangle de Sédillot formé par la clavicule, le chef sternal et le chef claviculaire du muscle sterno-cléido-mastoïdien, et le bord médial de l'insertion claviculaire du chef claviculaire du trapèze. La direction de l'aiguille est caudale. Une réponse en flexion des doigts ou de la main, notamment en inclinaison ulnaire, correspond au tronc primaire inférieur qui témoigne de la proximité du dôme pleural. L'utilisation de l'échographie a réhabilité la pratique de ce bloc. En échographie, la sonde linéaire haute fréquence est posée à la base du triangle cervical postérieur pour obtenir une coupe transversale de la base du cou (Figure 20-20). En profondeur la première côte, le dôme pleural, en surface l'artère subclavière et latéralement l'aspect caractéristique en grappe de raisin des faisceaux du plexus brachial sont visualisés [23]. Le tronc inférieur (CVIII-ThI), situé plus profondément, est difficilement visualisé chez le patient au cou court. Le Doppler couleur permet de repérer les vaisseaux latéraux du cou, notamment les artères scapulaire dorsale et cervicale transverse qui croisent le plexus brachial (Figure 20-21). L'aiguille est avancée dans le plan des ultrasons, préférentiellement de dehors en dedans, en veillant à toujours contrôler le biseau et à rester à distance de la plèvre et de l'artère

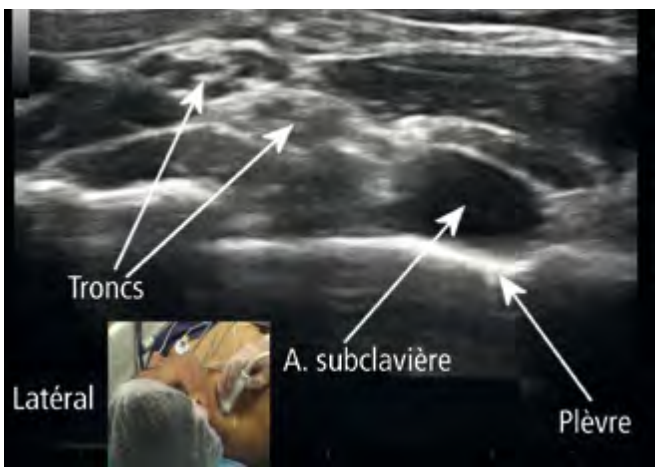


Figure 20-20 Bloc supraclaviculaire échoguidé. Installation et sono-anatomie.

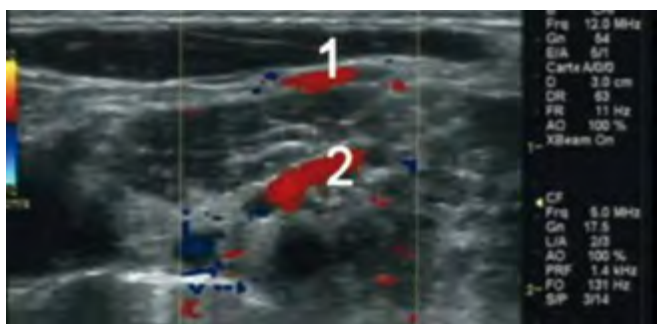


Figure 20-21 Bloc supraclaviculaire échoguidé : 1) artère cervicale transverse sous le muscle SCM ; 2) artère dorsale de la scapula entre les troncs moyen et inférieur.

subclavière. La position optimale de l'aiguille serait à la partie inférieure du plexus contre la première côte, latéralement à l'artère subclavière, pour laquelle l'anesthésique local soulève le plexus en direction céphalique et procure un bloc rapide et profond.

Bloc infraclaviculaire

Le bloc infraclaviculaire permet d'anesthésier le bras et le coude sans mobiliser le membre supérieur, ce qui peut représenter un avantage en traumatologie. L'abord infraclaviculaire épargne toujours le nerf intercostobrachial qui innerve la peau de la face médiale du bras jusqu'à son tiers médial. En neurostimulation, la technique de Raj modifiée sous-coracoïdienne extrathoracique, avec une direction latérale de l'aiguille, est préférable aux voies classiques avec un abord vertical en raison du moindre risque de pneumothorax. Le bras du patient est en abduction (à 90 ° si possible), légèrement surélevé. Le point de ponction est situé au milieu de la ligne, reliant l'acromion à la fosse jugulaire. L'aiguille est dirigée selon un angle de 45 à 60 ° vers l'artère brachiale dont le pouls a été préalablement repéré à la racine du bras. L'orientation de l'aiguille favorise l'insertion d'un cathéter. La traversée du muscle pectoral peut être douloureuse. Le taux d'échec est faible lorsque l'on obtient une réponse distale en neurostimulation. La réponse la plus facilement obtenue est une contraction des muscles fléchisseurs de l'avant-bras et/ou de la main. La meilleure réponse est une flexion des doigts ou une extension et/ou du poignet et/ou l'écartement des doigts. La contraction du muscle biceps brachial correspond à une position trop superficielle et antérieure de l'aiguille, le nerf musculocutané pouvant quitter le faisceau latéral avant la formation du nerf médian. Une stimulation du nerf axillaire qui innerve le muscle deltoïde signe une position trop latérale voire trop postérieure de l'aiguille.

En échographie, la sonde, posée transversalement sous la clavicule, est positionnée pour obtenir une coupe en petit axe de l'artère axillaire et de la veine (Figures 20-22 et 20-23). Les faisceaux du plexus brachial sont localisés en arrière des muscles pectoraux latéralement à l'artère. Le neurostimulateur et l'hydrolocalisation peuvent être très utiles car les éléments nerveux sont difficiles à discerner au sein du tissu conjonctivo-adipeux de la fosse axillaire. L'aiguille est avancée postérolatéralement à l'artère en restant à distance du gril costal pour obtenir une diffusion en forme de U sous l'artère.

Blocs axillaire et au canal huméral

Le bloc axillaire (BAX) est le bloc le plus réalisé des blocs périphériques en France et représente la technique de référence pour la chirurgie de la main et de l'avant-bras. Le bloc axillaire, au canal huméral et les blocs au coude présentent un meilleur rapport bénéfice/risque pour une chirurgie distale même si un bloc périclaviculaire est une technique appropriée. Le bloc axillaire ne s'accompagne pas du risque de pneumothorax et de parésie phrénique. Pour la chirurgie de l'avant-bras et de la main, les blocs axillaire et au canal huméral sont indiqués et efficaces dans

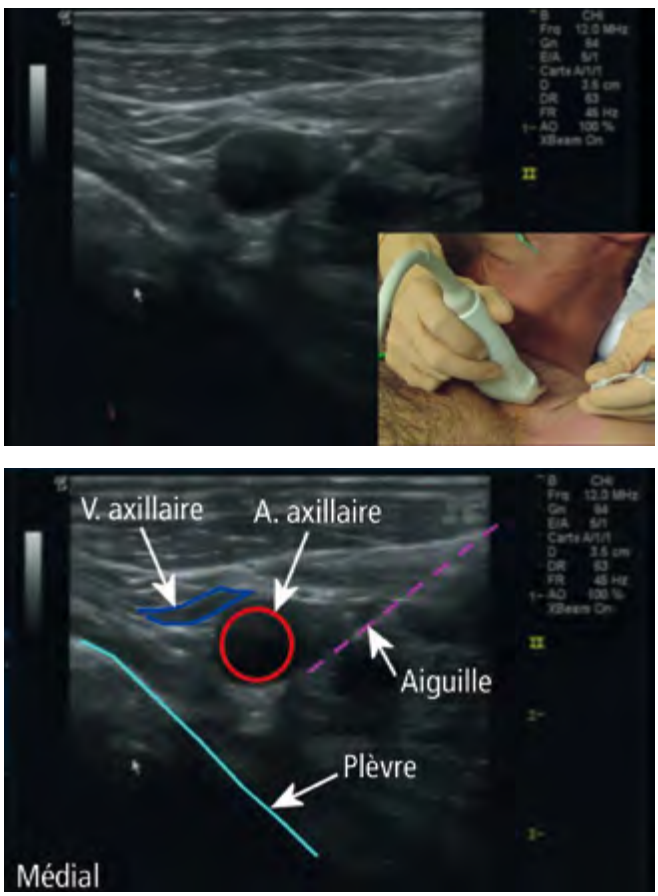


Figure 20-22 Bloc infraclaviculaire échoguidé. Installation. Ponction.

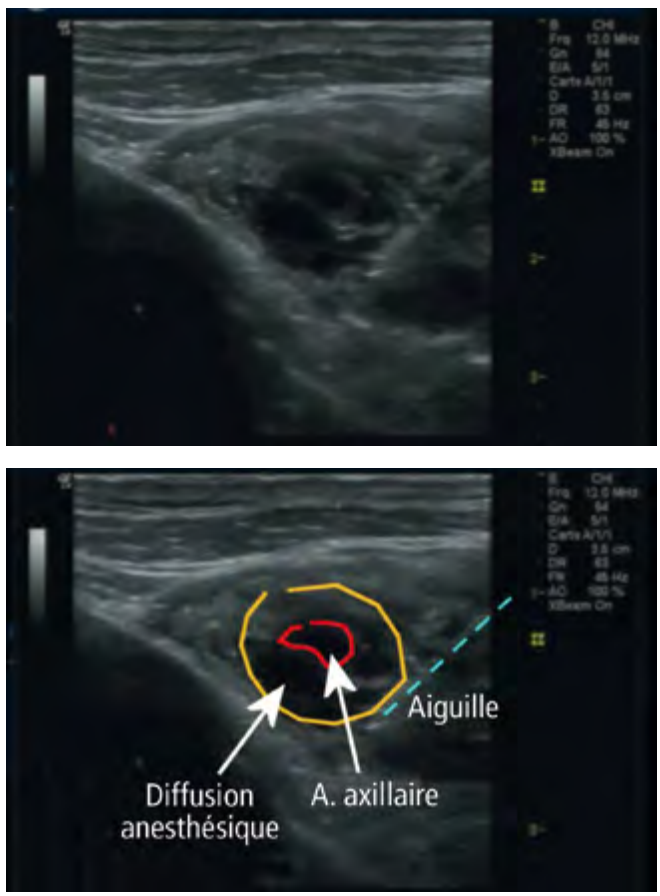


Figure 20-23 Bloc infraclaviculaire échoguidé. Diffusion anesthésique.

près de 90 % des cas. La tolérance au garrot pneumatique placé à mi-bras impose de réaliser un bloc à la racine du membre supérieur. Les complications sont mineures (hématome) et la courbe d'apprentissage assez rapide. La technique transartérielle n'est plus recommandée en raison de son faible taux de succès et du risque plus important d'hématome qu'avec la neurostimulation ou l'échoguidage.

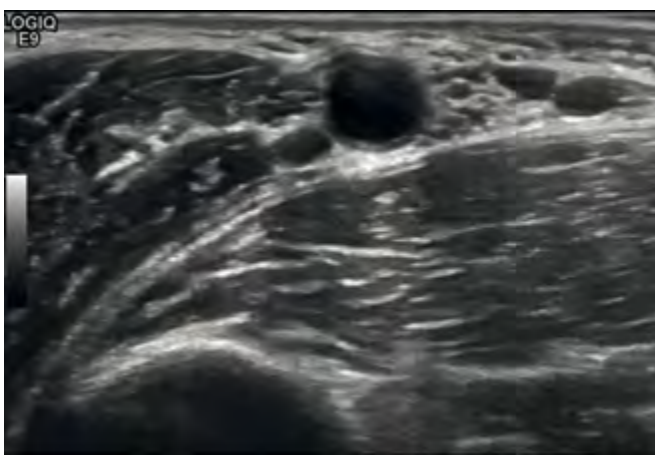
Au niveau axillaire, les différentes branches terminales du plexus brachial sont en rapport étroit avec les vaisseaux dans une gaine vasculonerveuse. En cas d'injection unique, la diffusion des anesthésiques locaux aux quatre nerfs mixtes est inconstante. Il existe fréquemment un défaut d'extension sur le territoire des nerfs musculocutané et radial (émergence haute du nerf, existence de septas empêchant la diffusion d'AL). La technique de ponction est optimisée en multi-injection et se prête particulièrement à l'échographie (structures nerveuses superficielles). Quand la chirurgie ne concerne pas le territoire du nerf ulnaire, il n'est pas nécessaire de le bloquer sélectivement. Trois injections sur les nerfs médian, radial, musculocutané suffisent. Lors d'un bloc axillaire ou huméral, il est préférable d'injecter, dans un premier temps, le plan profond (radial et musculocutané), puis de terminer par le plan superficiel (médian et ulnaire), surtout en échographie. Ce ne sont pas les nerfs cutanés médiaux du bras et de l'avant-bras qui sont infiltrés en sous-cutané à la racine du bras mais le nerf intercostobrachial. Les nerfs ulnaire et médian n'abandonnent pas de collatérales entre l'aisselle et le coude. Il est possible de réaliser des blocs de complément à n'importe quel niveau du bras. Au contraire, le nerf radial abandonne plusieurs rameaux sur son trajet à l'arrière du bras.

Pour le bloc axillaire et au niveau du canal huméral (brachial), le patient est en décubitus dorsal, le bras en abduction, l'avant-bras légèrement fléchi et la main en supination, le membre reposant sur une table (à hauteur du patient). L'anesthésiste-réanimateur est assis face au membre à anesthésier. En neurostimulation, le point de ponction est situé en regard du pouls axillaire à la racine du bras. L'aiguille est avancée, tangentiellement à l'artère brachiale, vers la fosse axillaire jusqu'à franchir le fascia brachial et obtenir une réponse motrice. Le nerf médian, situé en avant de l'artère, est localisé par la contraction des muscles long palmaire et fléchisseur radial du carpe. Le nerf ulnaire, situé en arrière, est repéré par la contraction du muscle fléchisseur ulnaire du carpe (adduction de la main ou inclinaison ulnaire). Des anastomoses entre les nerfs musculocutané et médian ou médian et ulnaire peuvent compliquer l'interprétation des réponses motrices. Le nerf radial, situé plus profondément, est localisé par une extension du poignet et/ou des doigts.

Pour le bloc axillaire échoguidé (Figures 20-24, 20-25 et 20-26), la sonde linéaire haute fréquence est placée transversalement au niveau de la fosse axillaire, le bras en abduction pour visualiser l'artère axillaire en coupe petit axe. Le nerf musculocutané est situé dans le muscle coracobrachial ou entre ce dernier et le muscle biceps brachial, plus rarement accolé au nerf médian. Le nerf médian est contre l'artère et habituellement en position ventrale et superficielle, le nerf ulnaire est en position dorsale et superficielle. Le nerf radial est posé sur le tendon du muscle grand dorsal. Il « plonge » dès que l'on quitte la fosse axillaire et que le tendon du muscle grand dorsal n'est plus visible, gagnant l'humérus accompagné de l'artère profonde du bras. Le renforcement postérieur de l'artère est un artéfact qu'il ne faut pas confondre avec le nerf radial. L'utilisation de l'échographie a permis, particulièrement pour ce bloc, de diminuer les volumes d'AL injectés pour un résultat optimal. La peau de la face médiale du bras est



Figure 20-24 Installation pour un bloc axillaire échoguidé.



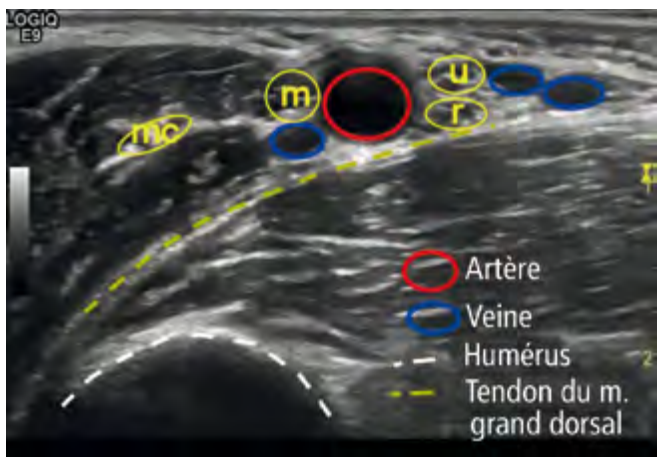


Figure 20-25 Sono-anatomie de la racine du bras.
mc : nerf musculocutané ; r : nerf radial ; m : nerf médian ; u : nerf ulnaire.

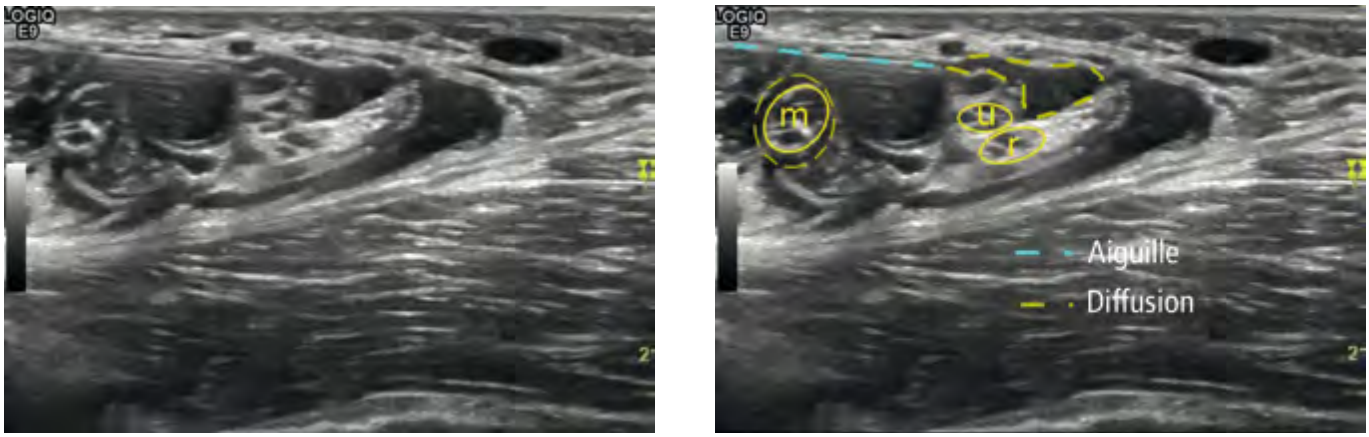


Figure 20-26 Bloc axillaire échoguidé. Aspect en fin de procédure. Diffusion de l'anesthésique local autour du nerf médian et au contact des nerfs ulnaire et radial.

anesthésiée en infiltrant le nerf intercostobrachial à la racine du bras, en regard de l'artère brachiale. Pour prolonger l'analgésie, un cathéter peut être placé au contact du nerf le plus important du site opératoire.

Le bloc au canal brachial (huméral) permet de faire une anesthésie différentielle sur les quatre nerfs mixtes du membre supérieur. La ponction est réalisée à la jonction du tiers supérieur et du tiers moyen du bras en regard de l'artère brachiale. L'aiguille isolée reliée au neurostimulateur progresse en avant de l'artère, presque tangentiellement à la peau, jusqu'à franchir le fascia brachial pour localiser le nerf médian. L'aiguille progresse ensuite légèrement en arrière de l'artère pour franchir le fascia brachial et localiser le nerf ulnaire. Le nerf radial est localisé plus en profondeur. Chaque nerf est bloqué avec 5 à 7 mL d'AL. L'aiguille est retirée puis réorientée en avant de l'artère, perpendiculairement à l'axe du bras, pour bloquer le nerf musculocutané (3-5 mL) entre les muscles coracobrachial et biceps-brachial. Le bloc au canal huméral est peu utilisé en échoguidage, au profit du bloc axillaire.

Blocs distaux du membre supérieur

Les interventions de courte durée portant sur la main, sans garrot ou avec garrot ne dépassant pas 15 à 30 minutes, peuvent être réalisées sous blocs distaux réalisés aux deux tiers distaux du bras ou au tiers proximal de l'avant-bras. Un garrot au bras de plus de 20 minutes requiert un bloc axillaire ou au canal huméral. Les blocs distaux sont intéressants en complément d'un bloc proximal incomplet. Il faut éviter de bloquer ces nerfs au niveau du coude, siège de syndromes neurologiques dits « canalaires ». Le nerf cutané dorsal de l'avant-bras s'éloigne du nerf radial au tiers inférieur du bras pour devenir superficiel. Lors d'un bloc radial au niveau du coude, la face dorsale de l'avant-bras n'est pas bloquée alors que la peau de la face dorsale du poignet l'est. Lorsque le territoire chirurgical déborde la face postérieure du bras, il faut bloquer le nerf radial 5 à 7 cm au-dessus du pli du coude, avant que ce nerf cutané dorsal ne s'individualise.

En neurostimulation, les réponses motrices sont semblables à celles observées au canal huméral et les volumes à injecter identiques. Le nerf médian est localisé au contact de l'artère brachiale qu'il croise de dehors en dedans à un niveau variable du bras. Le nerf ulnaire chemine, collé à la face profonde du fascia brachial, pour gagner la gouttière épitrochléo-olécrânienne. Il n'est pas conseillé de l'aborder dans cette gouttière. Le nerf radial est localisé quelques centimètres au-dessus du pli de flexion du coude dans le sillon bicipital latéral (gouttière bicipitale externe), situé entre le tendon du muscle biceps-brachial et le relief musculaire du brachioradial.

En échographie au tiers distal du bras, la sonde linéaire haute fréquence est posée transversalement quelques centimètres au-dessus du pli de flexion du coude, en regard de l'artère brachiale. Le nerf médian est le plus souvent juxtaposé au bord médial de l'artère. Pour le nerf radial, la sonde est posée sur la partie latérale quelques centimètres au-dessus du pli de flexion du coude. Le nerf ulnaire est localisé quelques centimètres au-dessus de l'épicondyle médial, accolé au fascia brachial. Le nerf radial a un aspect échographique caractéristique en « masque de Zorro ou de loup » dû à la séparation de ses deux branches (motrice et sensitive) dans un septum intermusculaire. Il n'y a pas de structure vasculaire importante à proximité du nerf radial pour en faciliter le repérage. En remontant vers la fosse axillaire, il a un aspect monofasciculaire et rejoint son sillon osseux huméral.

Les blocs à l'avant-bras (ou au poignet) permettent de conserver une mobilité peropératoire des doigts. Au niveau du bord latéral de l'avant-bras, le nerf ulnaire est localisé en introduisant l'aiguille isolée, reliée au NS perpendiculairement au plan cutané, juste en arrière du tendon du muscle fléchisseur ulnaire du carpe pour obtenir une flexion des 4e et 5e doigts et une adduction du pouce. Le nerf médian est localisé au niveau du canal carpien entre les deux tendons palmaires. La terminale cutanée du nerf radial destinée à face dorsale et latérale de la main et des premiers doigts est bloquée par une infiltration sous-cutanée en demi-bracelet sur le bord externe de l'avant-bras. En échographie, la sonde linéaire haute fréquence est posée de 3 à 4 cm au-dessus du pli de flexion du poignet pour repérer l'artère radiale. Le nerf médian est repéré médialement, entre les tendons des muscles fléchisseur superficiel des doigts et long palmaire. Pour le nerf ulnaire, la sonde est déplacée vers le bord médial de l'avant-bras pour repérer l'artère ulnaire et le muscle fléchisseur ulnaire du carpe en avant. Le nerf ulnaire est en dedans de l'artère, sous le muscle fléchisseur ulnaire du carpe. Il est possible de suivre le nerf ulnaire le long de l'avant-bras jusqu'au poignet et de localiser la branche cutanée dorsale

qui s'en écarte au tiers moyen de l'avant-bras. Pour ce bloc, un volume de 1 à 3 mL d'anesthésique local est suffisant. L'anesthésie intrathécale des doigts, dans la gaine des fléchisseurs, permet une anesthésie de courte durée ou une analgésie prolongée en chirurgie des 2e, 3e et 4e doigts. Un garrot est posé à la racine du doigt si nécessaire.

Blocs du membre inférieur

Le membre inférieur est principalement innervé par les plexus lombaire et sacré (Figures 20-27 et 20-28). Les branches antérieures des quatre premiers nerfs lombaux forment le plexus lombaire qui se forme dans l'épaisseur du muscle psoas et se distribue à la partie inférieure de la paroi abdominale, au membre inférieur (nerfs fémoral, obturateur cutané latéral de la cuisse, génitofémoral) et contribue au plexus sacral par l'intermédiaire du tronc lombosacral. Le plexus lombaire innerve la partie antéromédiale de la cuisse et du genou et la peau de la face médiale de la jambe par le nerf saphène. Le plexus sacral et coccygien est séparé en plexus sacral proprement dit (LIV-SIII) destiné au membre inférieur et à la ceinture pelvienne et en plexus pudendal (SII-SIV) destiné aux organes génitaux externes et aux viscères pelviens. Le plexus sacral est constitué par le tronc lombosacral et les trois premiers nerfs sacrés qui innervent la partie postérieure de la cuisse, du genou et la jambe hormis le territoire du nerf saphène. Latéralement, la peau couvrant la hanche est innervée par les nerfs subcostal et ilio-hypogastrique. La peau de la fesse est innervée par les nerfs cluniaux. Les nerfs cluniaux supérieurs viennent des rameaux cutanés postérieurs des nerfs spinaux lombaires. Les nerfs cluniaux moyens correspondent aux rameaux cutanés postérieurs des nerfs sacrés. Les nerfs cluniaux inférieurs accompagnent le nerf cutané postérieur de la cuisse. La chirurgie de la hanche ou de la racine de la cuisse nécessite donc un bloc plexique lombaire et

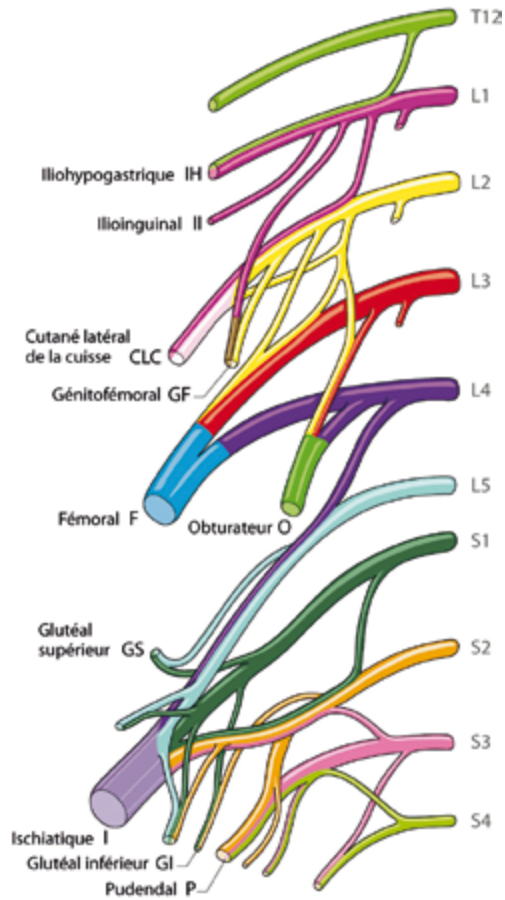


Figure 20-27 Constitution du plexus lombosacré.

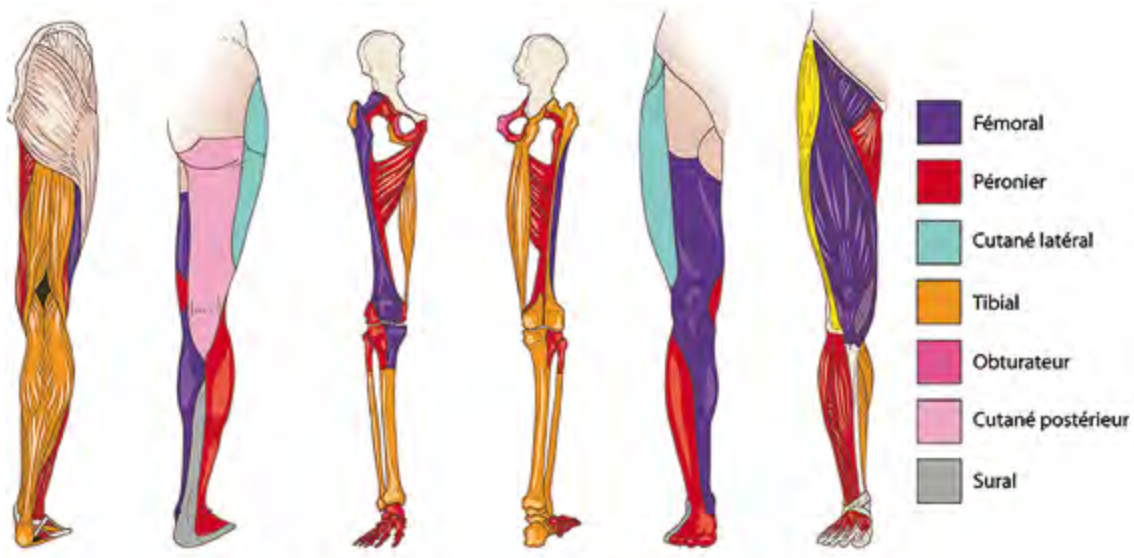


Figure 20-28 Dermatomes, myotomes et sclérotomes du membre inférieur.

(para) sacré associé à des infiltrations cutanées pour couvrir totalement l'incision chirurgicale. Pour la face latérale de la hanche, les nerfs subcostal et ilio-hypogastrique sont infiltrés en regard de la crête iliaque. Les nerfs cluniaux supérieurs sont infiltrés le long de la crête iliaque en partant de l'épine iliaque postérosupérieure (EIPS), latéralement. Les nerfs cluniaux moyens sont bloqués en infiltrant la peau parallèlement au sacrum, en partant aussi de l'EIPS et caudalement. Il n'est pas nécessaire d'infiltrer sélectivement les nerfs cluniaux inférieurs qui sont bloqués avec le nerf cutané postérieur de la cuisse par le bloc parasacré. La peau de la racine de la cuisse n'est pas innervée par le nerf fémoral, mais en avant et en dedans par le nerf génitofémoral, en avant et en dehors par le nerf ilio-inguinal. Pour la face antérieure de la racine de la cuisse, l'infiltration des nerfs génitofémoral et ilio-inguinal peut être réalisée dans le pli inguinal. L'association des blocs plexique lombaire et parasacré aux infiltrations de ces nerfs de surface permet certains gestes comme la mise en place d'un clou gamma ou d'une DHS lors des fractures du col du fémur. Lors d'une prothèse intermédiaire (pièce fémorale et tête) sous bloc lombaire et parasacré, il est nécessaire d'associer un complément intraveineux (kétamine) lors de l'énucléation de la tête fémorale.

Bloc lombaire par voie postérieure

Le bloc du plexus lombal par voie postérieure, qui permet une diffusion aux troncs nerveux (fémoral, cutané latéral, obturateur) quasi constante, est adapté pour la chirurgie de la hanche. Le bloc du plexus lombal par voie postérieure réalise un véritable bloc plexique, équivalent au bloc interscalénique, avec lequel il partage des avantages et des risques comparables. C'est un bloc difficile à maîtriser et potentiellement dangereux. Il expose au risque d'extension périmédullaire. Lorsqu'un cathéter lombaire est posé, son opacification peut être recommandée (en dehors de l'échographie) pour vérifier l'absence d'extension.

Le patient est installé en décubitus latéral du côté opposé au bloc, la cuisse et le genou modérément fléchis. Le membre inférieur à bloquer peut demeurer en position anatomique, notamment chez le traumatisé. L'opérateur est placé derrière le patient. Les repères sont la ligne horizontale unissant le sommet des crêtes iliaques située habituellement au niveau L4-L5, la ligne passant par les épineuses de L3, L4 et L5, la ligne parallèle à la ligne unissant les épineuses et passant par l'EIPS. Le point de ponction [24] se situe à l'union du tiers latéral et des deux tiers médiaux de la perpendiculaire à la droite passant par l'EIPS rejoignant l'apophyse épineuse de L4, soit environ de 35 à 40 mm en dehors du processus épineux de L4. Au cours de l'abord postérieur du plexus lombaire, les contractions musculaires concernent l'iliopsoas, le quadriceps fémoral, les adducteurs de cuisse et le jambier antérieur. La réponse recherchée sur le quadriceps fémoral ne peut garantir l'absence de risque de diffusion péridurale ou intrathécale, la pointe de l'aiguille pouvant se situer près du foramen vertébral. La neurostimulation est indispensable. L'aiguille de 100 mm (120 mm chez l'obèse) est introduite jusqu'au contact du processus costiforme de L4, retirée puis réorientée de 5 ° en direction caudale sans dépasser de plus de 20 mm la profondeur à laquelle le contact osseux a été obtenu, jusqu'à la stimulation du quadriceps (ascension de la patella). L'aiguille peut atteindre le plexus sans contact osseux. Une contraction des muscles sacrolombaires ou du muscle carré des lombes est une réponse habituelle au début de la progression dans les masses musculaires. Inconstante, elle est localisée autour de l'aiguille. La contraction du quadriceps est la réponse recherchée et idéale. Une contraction des muscles adducteurs (stimulation du nerf obturateur ou d'une racine obturatrice), perçue par la main de l'aide sur la face interne de la cuisse, indique une position trop médiale de l'aiguille. L'aiguille est retirée et réorientée en direction latérale. Une stimulation sciatique (dorsiflexion du pied) correspond à une stimulation du tronc lombosacral indiquant une ponction trop caudale. Un volume de 0,3 mL/kg est habituellement administré lorsqu'une intensité minimale de 0,4 à 0,6 mA est obtenue. Les complications immédiates sont l'injection intravasculaire, notamment dans la veine iliolombale, particulièrement du côté gauche, et l'injection intrathécale pouvant provoquer une rachianesthésie totale. La ponction du rein, de l'uretère, la perforation colique et l'hématome du muscle psoas sont des complications rapportées. L'incident le plus fréquent est une extension péridurale avec des conséquences potentiellement délétères en cas d'instabilité hémodynamique. Le repérage échographique (Figure 20-29) est proposé pour sécuriser le bloc lombaire ; il facilite la localisation du plexus lombal aidant ainsi à diriger l'aiguille tout en restant à distance des viscères et des foramen vertébraux. L'échographie permet également de vérifier l'injection de l'AL au sein du muscle psoas. Ce n'est pas une technique de débutant.

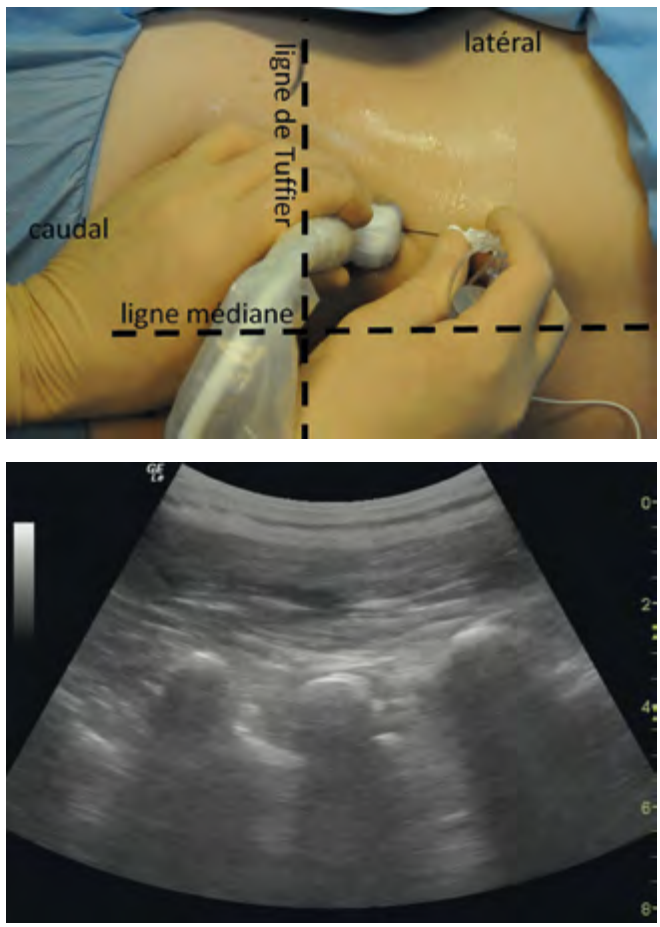


Figure 20-29 Bloc plexique lombaire échoguidé. Installation. Signe du trident correspondant aux cônes d'ombre des processus costiformes des vertèbres lombaires L3, L4, L5.

Blocs des branches du plexus lombaire

Pour une chirurgie peu invasive de la cuisse, un tribloc fémoral, obturateur, sciatique associé aux infiltrations des nerfs cutanés selon la zone d'incision, est réalisable. Les blocs par voie antérieure (fémoral, iliofascial) exposent à moins de complications que le bloc lombaire, mais à une diffusion très aléatoire aux trois troncs nerveux. Le bloc inguinal paravasculaire ou bloc « 3 en 1 » décrit par Winnie ne s'étend pas au nerf obturateur situé dans un espace de diffusion différent. Qu'il s'agisse d'un bloc fémoral, d'un bloc inguinal paravasculaire ou d'un bloc iliofascial, l'injection se fait dans un même espace de diffusion situé sous le fascia iliaca. La diffusion est imprévisible et peut conduire à un bloc fémoral isolé, parfois à un bloc « 2 en 1 », mais exceptionnellement à un bloc « 3 en 1». Le nerf fémoral est bloqué au niveau du pli de flexion, à la face antérieure de la cuisse, en aval du ligament inguinal, latéralement à l'artère fémorale, le patient installé en décubitus dorsal, le membre inférieur en légère abduction et rotation externe. À ce niveau, les branches superficielles du nerf fémoral traversent le fascia iliaca pour innerver le muscle sartorius et la peau de la cuisse. Les rameaux profonds sont destinés au muscle quadriceps fémoral et au nerf saphène. Les contractions musculaires obtenues concernent les muscles sartorius, vastes médial et latéral et droit de la cuisse. Une ascension de la rotule (contraction du muscle droit de la cuisse) est la meilleure réponse. Chez l'adulte, un volume de 20 à 25 mL est habituellement injecté. En échographie, la sonde haute fréquence est placée au niveau du pli de flexion, transversalement pour obtenir une coupe petit axe de l'artère fémorale, et de la veine médialement. Le nerf fémoral est situé en dehors de l'artère, posé sur le muscle iliopsoas, à la face profonde du fascia iliaca (Figure 20-30). Des vaisseaux circonflexes peuvent croiser le nerf fémoral dans la zone de ponction (Figure 20-31) et l'échographie permet de les éviter. L'échographie permet de s'assurer de l'injection de l'AL sous le fascia iliaca.

Le principe du bloc iliofascial est de réaliser un bloc de diffusion en injectant l'anesthésique local sous le fascia iliaca. Le point de ponction est situé de 2 à 3 cm en dessous de l'union un tiers externe-deux tiers internes du ligament inguinal. La ponction est réalisée perpendiculairement au plan cutané, avec une aiguille à biseau court, sans neurostimulateur. Un premier ressaut est perçu lors du passage de l'aponévrose fémorale. Le deuxième ressaut traduit le franchissement du fascia iliaca. L'utilisation de l'échographie a permis de faciliter la réalisation de ce bloc et son taux de succès.

Le bloc obturateur au pli inguinal consiste à bloquer sélectivement les branches antérieures et postérieures du nerf obturateur à la racine de la cuisse [25]. Le point de ponction est en dedans de la grande veine saphène, à mi-distance entre le pouls fémoral et le bord médial du tendon du muscle long adducteur, et à l'aplomb des branches de division du nerf. La stimulation de la branche antérieure du nerf obturateur entraîne une contraction du muscle long adducteur perçue à la face antéromédiale de la cuisse. Après une injection de 5 mL d'anesthésique local, l'aiguille est enfoncée légèrement plus latéralement à travers le muscle court adducteur. La stimulation de la branche postérieure entraîne une contraction du muscle grand adducteur palpable à la face postéromédiale de la cuisse où 5 mL d'anesthésique local sont injectés. L'échographie permet également de sécuriser la pratique de ce bloc profond. Au niveau du pli inguinal, la sonde est déplacée en dedans des vaisseaux fémoraux où le nerf obturateur descend sous le muscle pectiné accompagné des vaisseaux obturateurs. Il se divise en branche superficielle entre les muscles long et court adducteurs et branche profonde entre les muscles court et grand adducteurs. L'aiguille est dirigée à la réunion des deux fascias intermusculaires et 10 mL d'AL sont injectés (Figures 20-32 et 20-33).

Le nerf cutané latéral de la cuisse, purement sensitif, est bloqué en regard du ligament inguinal en dedans de l'insertion du muscle sartorius, classiquement en infiltration sous-cutanée en dedans de l'EIAS ; le repérage par neurostimulation de ce nerf sensitif a été publié ainsi que sa localisation échographique.

Le taux de succès du bloc du nerf saphène, réalisé par infiltration sous-cutanée à la face médiale du genou est faible. Sous le

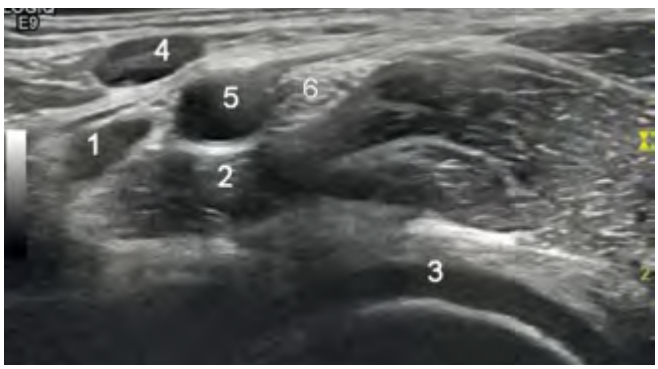


Figure 20-30 Sono-anatomie du triangle fémoral.
1) veine fémorale ; 2) renforcement postérieur ; 3) cotyle ; 4) adénopathie ; 5) artère fémorale ; 6) nerf fémoral.

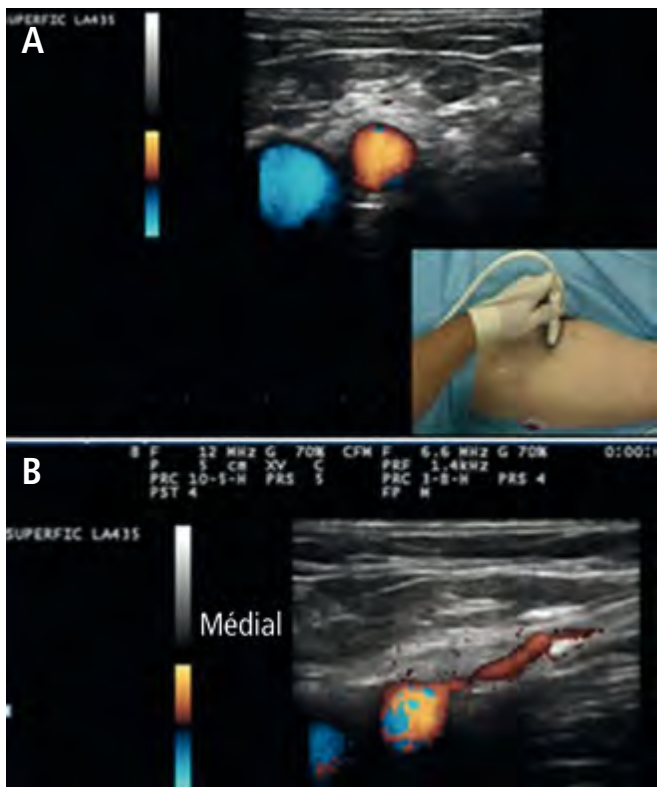


Figure 20-31 Bloc fémoral échoguidé. Effet Doppler.
A) Veine et artère fémorale.
B) Artère circonflexe latérale de la cuisse croisant le nerf fémoral.

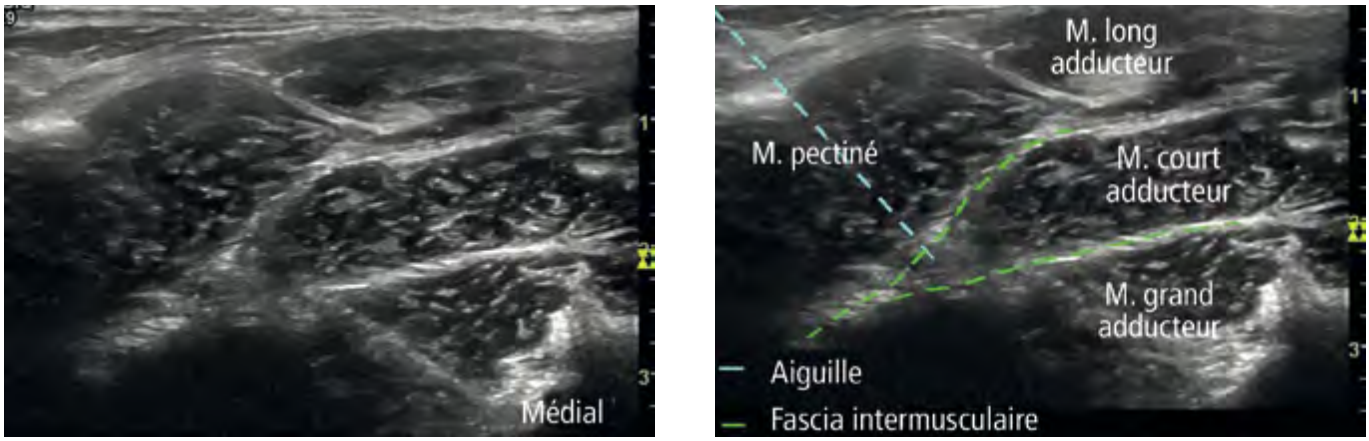


Figure 20-32 Bloc obturateur échoguidé. Les divisions antérieures et postérieures du nerf obturateur descendent dans le fascia intermusculaire des muscles adducteurs.

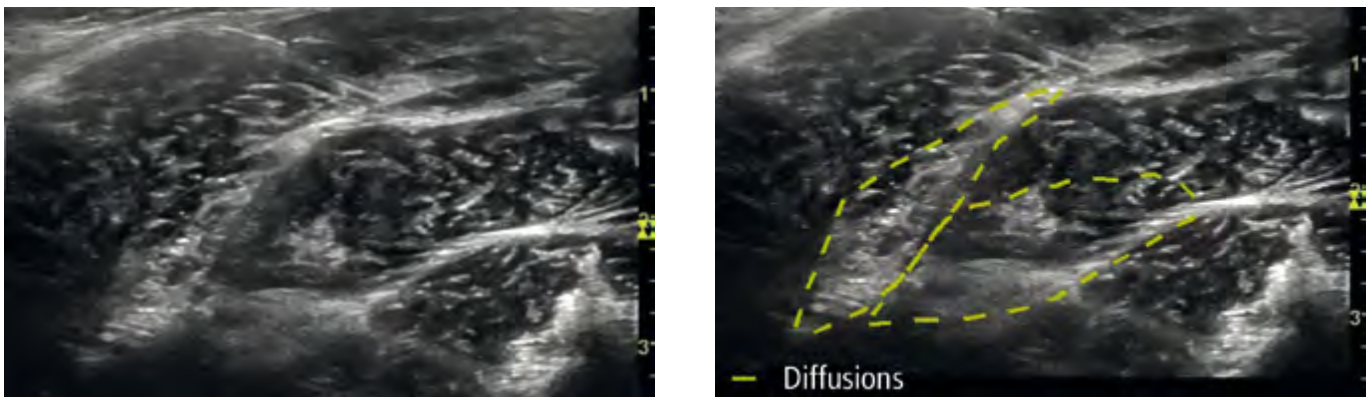


Figure 20-33 Bloc obturateur échoguidé. Diffusion anesthésique dans le fascia intermusculaire des muscles adducteurs.

pli inguinal, le nerf saphène et le nerf du vaste médial cheminent ensemble, latéralement à l'artère fémorale, avant que le nerf saphène ne croise la face médiale de l'artère. La localisation du nerf du vaste médial à l'aide d'un neurostimulateur permet de bloquer le nerf saphène. Les repères cutanés et le matériel sont les mêmes que ceux utilisés pour le bloc du nerf fémoral. La neurostimulation recherche une contraction du muscle vaste médial. Cinq à 10 mL de solution anesthésique sont injectés quand la réponse est satisfaisante à intensité minimale. En échographie, le nerf saphène est localisé et bloqué à mi-cuisse où il descend sous le muscle sartorius avec l'artère et la veine fémorale superficielle.

Blocs du nerf sciatique

D'après les RPC BNP, les blocs tronculaires utilisés seuls ne peuvent donc pas être utilisés en première intention pour la chirurgie majeure de la hanche car des branches proximales du plexus sacré ne sont pas accessibles à ce bloc tronculaire. Toutefois, l'association bloc lombaire et sciatique réalise une anesthésie compatible avec certains actes : vissage du col, prothèse intermédiaire et ostéosynthèse des fractures pertrochantériennes. Les blocs des « nerfs de la crête », pour les voies d'abord latérale ou postérieure et un blocage complémentaire des nerfs ilio-hypogastrique, ilio-inguinal et génitofémoral pour les voies antérieures, peuvent être associés au bibloc lombaire et sciatique. L'association des blocs du plexus lombaire et du nerf sciatique est adaptée à la chirurgie de la cuisse et du fémur. Les abords à la fesse assurent un bloc du nerf cutané postérieur plus constant que les voies antérieures ou latérales. L'association d'un bloc du plexus lombaire ou de ses branches avec un bloc sciatique est recommandée pour la chirurgie de genou (prothèse totale, ligamentoplastie, arthroscopie, lavage articulaire). Pour la chirurgie de la jambe et de la cheville, l'anesthésie de la face interne de la jambe et de la cheville est obtenue par un bloc du nerf fémoral ou par un bloc isolé du nerf saphène. Le bloc lombaire n'est pas indiqué. L'anesthésie de la partie antéro-externe et postérieure de la jambe et de la cheville est obtenue par un bloc du nerf sciatique. Le bloc combiné des terminales des plexus lombaire et sacré permet une anesthésie de qualité chirurgicale complète de la jambe et de la cheville. Le tribloc, fémoral obturateur au pli inguinal, et du nerf sciatique au niveau glutéal est indiqué lorsqu'un garrot pneumatique est posé au niveau de la cuisse. Une chirurgie en décubitus ventral implique une évaluation soigneuse de l'anesthésie avant incision. Le risque de survenue d'un syndrome des loges n'est pas une contre-indication à la réalisation d'un bloc sciatique, sous réserve d'une surveillance adaptée, car la douleur n'est pas le seul critère diagnostique d'un syndrome des loges. Toutefois, une anesthésie prolongée pouvant retarder le diagnostic, il peut être préférable d'utiliser l'AL de durée d'action intermédiaire (mépivacaïne) suivi d'une analgésie postopératoire par voie systémique lors de chirurgies traumatiques. Pour la chirurgie du pied, le bloc sciatique est recommandé. Le bloc du nerf saphène permet d'anesthésier la face antérieure et médiale de la jambe.

VOIES PROXIMALES

Le bloc parasacré permet de bloquer l'ensemble du plexus sacré avec une seule injection de 12 à 15 mL d'anesthésique local. Ce bloc a pour avantages d'être de réalisation facile et de bloquer l'ensemble du plexus de façon fiable. Cependant, il s'agit d'une technique récente dont le rapport bénéfice/risque n'a pas encore été complètement évalué. La contiguïté des vaisseaux glutéaux expose à un risque de ponction vasculaire théoriquement majoré par rapport à un abord plus distal. De même, une ponction trop profonde ou médiale risque d'atteindre les organes pelviens, notamment le rectum. Sur un patient installé comme pour le bloc lombaire, le point de ponction se situe à la jonction du tiers supérieur et des deux tiers inférieurs de la ligne joignant l'EIPS à la tubérosité ischiatique. L'obtention d'une réponse distale en stimulation est satisfaisante. En échoguidage lors du bloc parasacral, le repérage de la grande échancrure est aisé mais la visualisation du plexus sacral délicate [26]. Le bloc parasacral par voie latérale présente l'avantage de ne pas avoir à positionner le patient en décubitus latéral mais le nerf est profondément situé, une aiguille de 150 mm de longueur est nécessaire chez un patient corpulent [27].

L'abord postérolatéral du nerf sciatique au niveau glutéal est sûr, fiable et assez facile à réaliser au bord inférieur du muscle piriforme, là où le nerf repose sur l'ischion. Cette voie d'abord intéresse aussi le nerf cutané postérieur de la cuisse et nécessite également de placer le patient en décubitus latéral. C'est un bloc peu dangereux, mis à part le risque d'injection vasculaire. On trace une première droite reliant le bord supérieur du grand trochanter à l'EIPS. Cette droite trace la projection cutanée du bord supérieur du muscle piriforme. Puis une deuxième droite est tracée, perpendiculaire à la première et la coupant en son milieu. Le point de ponction se trouve sur cette deuxième droite, à 3 cm du point d'intersection. Avec ces repères, la localisation est parfois laborieuse, le point de ponction étant souvent situé trop haut dans la fesse. On trace une troisième droite reliant le bord supérieur du grand trochanter au hiatus sacrococcygien. Le point de ponction se trouve à l'intersection entre cette ligne trochantéro-hiatale et la perpendiculaire à la ligne trochantéro-iliaque. L'aiguille de 100 mm de longueur est introduite perpendiculairement au plan cutané, à travers le corps du muscle grand glutéal. La recherche d'une double stimulation (contraction des muscles de la loge postérieure de jambe et une flexion plantaire, traduisant la stimulation des fibres destinées à constituer le nerf tibial ; contraction des muscles de la loge antérolatérale de la jambe avec une dorsiflexion et une éversion du pied traduisant la stimulation du contingent du nerf péronier commun) est plus efficace qu'une stimulation unique. D'après les RFE écho ALR, l'abord du nerf sciatique par voie glutéale sous échographie est possible mais techniquement plus difficile (profondeur de ponction), incitant à privilégier probablement un abord subglutéal. En échographie, sur un patient en décubitus latéral, la sonde convexe basse fréquence est placée dans la région glutéale sur une ligne joignant le relief du grand trochanter à la tubérosité ischiatique. Le nerf sciatique est situé sous le muscle grand glutéal entre le grand trochanter latéralement et la tubérosité ischiatique médialement.

L'abord antérieur du nerf sciatique a été actualisé en simplifiant la localisation du point de ponction. La voie antérieure a quelques inconvénients : la profondeur de la ponction, la difficulté à localiser le nerf masqué par le fémur, le contact osseux fréquent et douloureux, l'extension aux deux contingents péronier commun et tibial inconstante et l'extension au nerf cutané postérieur de la cuisse exceptionnelle. Le risque spécifique théorique de cette voie est de léser des rameaux du nerf fémoral ou les vaisseaux fémoraux lors de la ponction. Elle peut être proposée pour éviter de mobiliser le patient. Le bloc sciatique par voie antérieure a été décrit sous échoguidage. La sonde convexe basse fréquence est placée dans la région antéromédiale de la racine de la cuisse. Le nerf sciatique est localisé en dedans des vaisseaux fémoraux et du fémur entre le muscle grand adducteur et le muscle grand glutéal. La voie latérale au niveau du grand trochanter partage avec la voie antérieure l'inconvénient de la distance à laquelle est localisé le nerf. Elle est plus adaptée à l'enfant.

La voie subglutéale est facile à réaliser, le nerf étant peu profond à ce niveau mais nécessite aussi de mobiliser le patient en décubitus latéral, ou ventral. Le nerf sciatique descend en regard du milieu d'un segment de droite unissant la tubérosité ischiatrique et le grand trochanter. La ponction est réalisée à mi-distance de ces deux repères osseux. C'est la voie proximale élective pour le guidage échographique (Figure 20-34). Il est facilement inséré un cathéter par cette approche.

Plusieurs abords ont été décrits par voie latérale à la cuisse ; ils présentent l'avantage de ne pas mobiliser le patient [28].

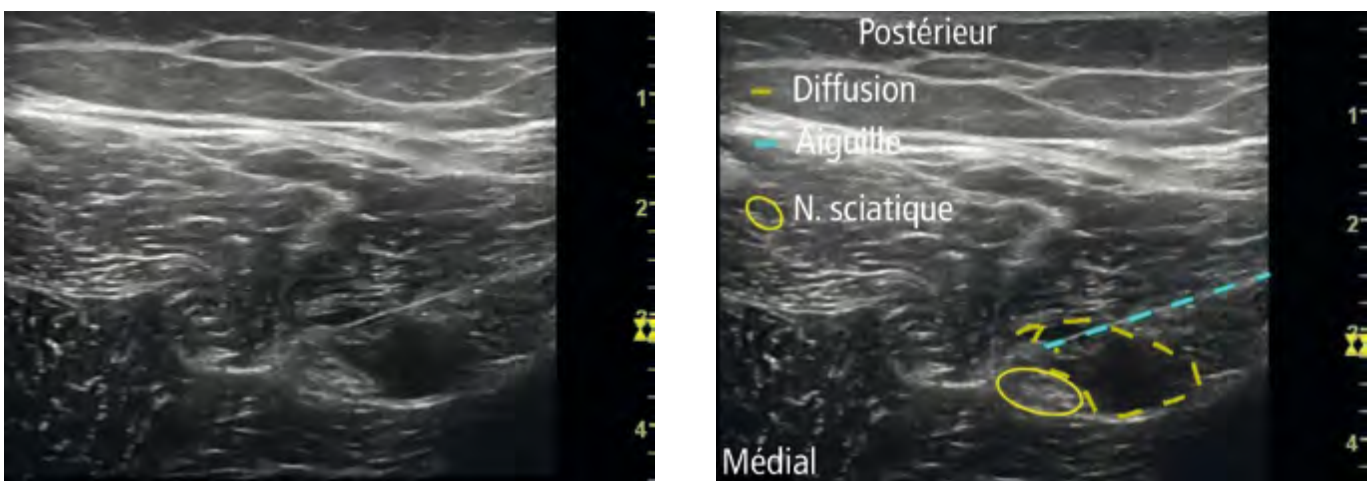


Figure 20-34 Bloc subglutéal échoguidé. Diffusion anesthésique locale paraneurale.

VOIES DISTALES

Plusieurs techniques d'abord par voie poplitée ont été décrites. Au sommet de la fosse poplitée, avant que le nerf ne soit séparé en ses deux contingents, une seule injection par voie postérieure est suffisante. Le sommet du losange de la fosse poplitée limitée par les tendons des muscles semi-membraneux et semi-tendineux en dedans et biceps fémoral en dehors est marqué. La ponction est réalisée le plus haut possible dans la fosse poplitée, avec une direction très légèrement latérale, cherchant en neurostimulation à repérer le nerf sciatique (principalement son contingent tibial mais au mieux les deux). Le repérage du nerf est facile, c'est un bloc idéal pour les débutants. Lorsqu'un cathéter est indiqué, il est positionné au contact du contingent tibial. L'abord poplité latéral [29] est préférable en chirurgie du pied ou de la cheville, particulièrement lorsque la mobilisation du patient en décubitus latéral ou ventral est difficile ou impossible. La ponction est réalisée dans la dépression située entre le bord latéral du tendon du vaste latéral en avant, et le bord antérieur de tendon du muscle biceps fémoral en arrière, quelques centimètres au-dessus d'une ligne horizontale passant par le sommet de la patella. L'aiguille est dirigée en dedans et en arrière, avec un angle de 15 à 20 ° pour passer en avant du tendon du biceps fémoral et en arrière des vaisseaux poplités. Les contre-indications se limitent aux importantes varices du membre considéré, en raison de l'éventualité d'une importante dilatation variqueuse poplitée dont la ponction pourrait se compliquer d'un hématome. Le nerf fibulaire commun se séparant du nerf tibial au sommet de la loge poplitée, une double injection (tibiale et fibulaire) est plus efficace. En échographie sur un patient en décubitus latéral (ou ventral), la sonde linéaire haute fréquence est placée transversalement dans le pli de flexion du genou pour repérer les vaisseaux poplités ainsi que les condyles fémoraux. Le nerf tibial est situé en arrière et latéralement aux vaisseaux poplités. La sonde est déplacée sur toute la hauteur de la fosse poplitée jusqu'au tiers moyen de la cuisse. Le contingent fibulaire rejoint le contingent tibial pour former le nerf sciatique qui « plonge » sous le muscle biceps fémoral (Figures 20-35 et 20-36). Le biseau de l'aiguille positionné à la bifurcation entre les deux contingents, une seule injection permet la plupart du temps d'obtenir une diffusion circonférentielle autour du nerf sciatique et de ses deux branches et un bloc d'installation rapide [30]. Le bloc sciatique à la fosse poplitée est adapté à toutes les chirurgies du pied avec garrot à la cheville. Le nerf fibulaire commun au niveau du col du péroné a mauvaise réputation ; pourtant il est très facile à réaliser en dessous et en arrière du col de la fibula, nettement moins douloureux que l'infiltration de ses terminales à la cheville, et toujours efficace.

Le bloc de cheville est une technique simple et efficace pour la chirurgie mineure mais qui nécessite plusieurs ponctions douloureuses. Les blocs tronculaires réalisés au niveau de la cheville, permettent de réaliser toutes les interventions chirurgicales portant

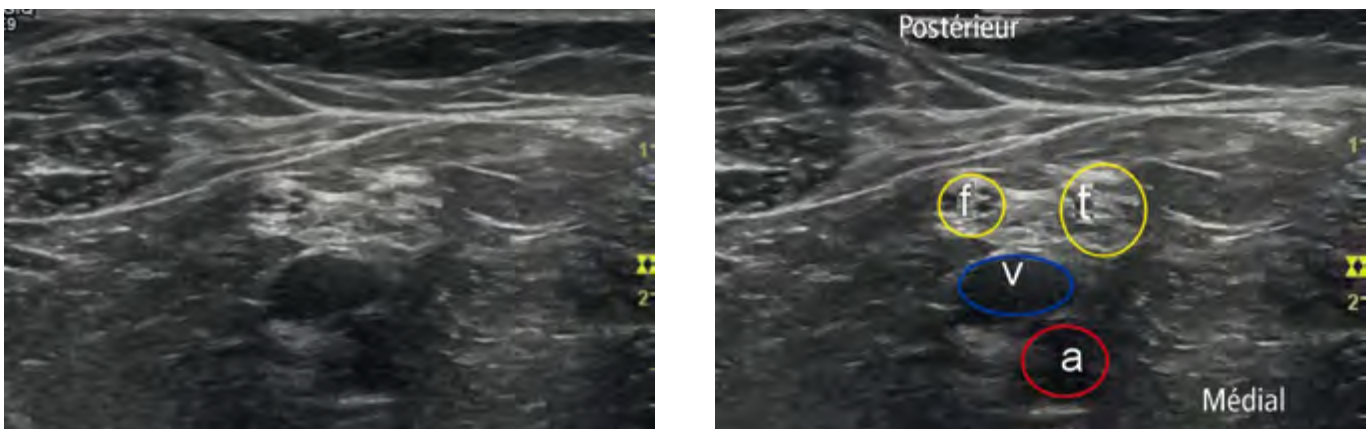


Figure 20-35 Bloc poplité échoguidé. Sono-anatomie.
t : nerf tibial ; f : nerf fibulaire c ; v : veine ; a : artère.

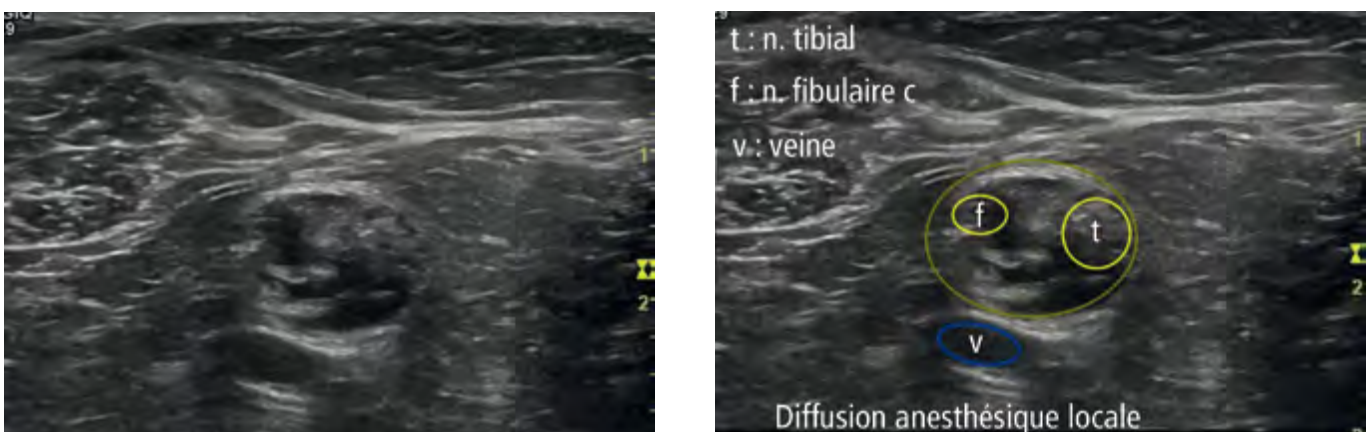


Figure 20-36 Bloc poplité échoguidé. Diffusion anesthésique locale paraneurale.

sur le pied. Le nerf tibial est classiquement bloqué en arrière de la malléole médiale ; il peut être abordé plus haut entre la crête tibiale et le tendon d'Achille où, comme le nerf fibulaire, il est facile à réussir. Le nerf sural peut être infiltré en arrière de la malléole latérale lorsque la chirurgie déborde à la face latérale du pied.

Conclusion

Les blocs des nerfs périphériques sont des méthodes d'anesthésie régionale modernes, électives, facilitées par l'échographie. La maîtrise de ces techniques permet de limiter les complications anesthésiques liées aux chirurgies périphériques et assure une qualité d'analgésie incomparable pour les chirurgies majeures. C'est indéniablement un des grands progrès techniques de ces vingt dernières années pour l'anesthésiste réanimateur et a fortiori pour son patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sfar. Samu de France. Société francophone de médecine d'urgence. Pratique des anesthésies locales et locorégionales par des médecins non spécialisés en anesthésie réanimation, dans le cadre des urgences. Conférence d'experts. Texte court. Ann Fr Anesth Réanim. 2002;24:167-77.
2. Bouaziz H, Aubrun F, Belbachir AA, Cuvillon P, Eisenberg E, Jochum D, et al. ; pour la Société française d'anesthésie et de réanimation. Échographie en anesthésie locorégionale. Ann Fr Anesth Réanim. 2011;30:e33-5.
3. Recommandations pour la pratique clinique. Les blocs périphériques des membres chez l'adulte. Sfar; 2002. www.sfar.org/_docs/articles/155-alr_periph_rpc.pdf
4. Sfar. Recommandations pour la pratique clinique. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. Ann Fr Anesth Réanim. 2007;26:720-52.
5. Conférence de consensus. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. Recommandations du jury. Texte long. Ann Fr Anesth Réanim. 1998;17:445-61.
6. Comité douleur-anesthésie locorégionale et le comité des référentiels de la Sfar. Recommandations formalisées d'experts 2008. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. Ann Fr Anesth Réanim. 2008;27:1035-41.
7. Fuzier R, Belbachir A, Gall O, Keïta H ; Comité douleur et anesthésie locorégionale de Société française d'anesthésie et de réanimation. Analgésie postopératoire en « situations particulières ». Recommandations pratiques. Ann Fr Anesth Réanim. 2008;27:966-8.
8. http://www.securitesoins.fr/fic_bdd/pdf_fr_fichier/12906869320_Responsabilite_civile_de_l_anesthesiste.pdf (accédé le 27-09-2011)
9. Capdevila X, Ponrouch M. Quels avantages des blocs périphériques en dehors de l'analgésie ? Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Évaluation et traitement de la douleur, Sfar. Paris: Elsevier (ed); 2008. p. 751-7.
10. Horlocker TT, Kufner RP, Bishop AT, Maxson PM, Schroeder DR. The risk of persistent paresthesia is not increased with repeated axillary block. Anesth Analg. 1999;88:382-7.
11. Brull R, McCartney CJ, Chan VW, El-Beheiry H. Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk. Anesth Analg. 2007;104:965-74.
12. Capdevila X, Pirat P, Bringuier S, Gaertner E, Singelyn F, Bernard N, et al. ; French Study Group on Continuous Peripheral Nerve Blocks. Continuous peripheral nerve blocks in hospital wards after orthopedic surgery: a multicenter prospective analysis of the quality of postoperative analgesia and complications in 1,416 patients. Anesthesiology. 2005;103:1035-45.
13. Feugeas JL, Choquet O. Comprendre et optimiser la neurostimulation. Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2007. Les Essentiels. Paris: Elsevier Masson (ed); 2007.
14. Zetlaoui P. L'échographie à 360 ° en anesthésie. Conférences d'actualisation, Sfar. Paris: Elsevier Masson (ed); 2009.
15. Cuvillon P, Nouvellon E, Ripart J, Boyer JC, Dehour L, Mahamat A, et al. A comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of bupivacaine, ropivacaine (with epinephrine) and their equal volume mixtures with lidocaine used for femoral and sciatic nerve blocks: a double-blind randomized study. Anesth Analg. 2009;108:641-9.
16. Tran de QH, Dugani S, Finlayson RJ. A randomized comparison between ultrasound-guided and landmark-based superficial cervical plexus block. Reg Anesth Pain Med. 2010;35:539-43.
17. Choquet O, Dadure C, Capdevila X. Ultrasound-guided deep or intermediate cervical plexus block: the target should be the posterior cervical space. Anesth Analg. 2010;111:1563-4.
18. Shibata Y, Nishiwaki K. Ultrasound-guided intercostal approach to thoracic paravertebral block. Anesth Analg. 2009;109:996-7.
19. Hebbard PD, Barrington MJ, Vasey C. Ultrasound-guided continuous oblique subcostal transversus abdominis plane blockade: description of anatomy and clinical technique. Reg Anesth Pain Med. 2010;35:436-41.
20. Wipfli M, Birkhäuser F, Luyet C, Greif R, Thalmann G, Eichenberger U. Ultrasound-guided spermatic cord block for scrotal surgery. Br J Anaesth. 2011;106:255-9.
21. Faraoni D, Gilbeau A, Lingier P, Barvais L, Engelman E, Hennart D. Does ultrasound guidance improve the efficacy of dorsal penile nerve block in children? Paediatr Anaesth. 2010;20:931-6.
22. Borgeat A, Dullenkopf A, Ekatodramis G, Nagy L. Evaluation of the lateral modified approach for continuous interscalene block after shoulder surgery. Anesthesiology. 2003;99:436-42.
23. Chan VW, Perlas A, Rawson R, Odukoya O. Ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block. Anesth Analg. 2003;97:1514-7.
24. Capdevila X, Macaire P, Dadure C, Choquet O, Biboulet P, Ryckwaert Y, et al. Continuous psoas compartment block postoperative analgesia after total hip arthroplasty: new landmarks, technical guidelines, and clinical evaluation. Anesth Analg. 2002;94:1606-13.
25. Choquet O, Capdevila X, Bennourine K, Feugeas JL, Bringuier-Branchereau S, Manelli JC. A new inguinal approach for the obturator nerve block: anatomical and randomized clinical study. Anesthesiology. 2005;103:1238-45.
26. Bendtsen TF, Lönnqvist PA, Jepsen KV, Petersen M, Knudsen L, Børglum J. Preliminary results of a new ultrasound-guided approach to block the sacral plexus: the parasacral parallel shift. Br J Anaesth. 2011;107:278-80.
27. Le Corroller T, Wittenberg R, Pauly V, Pirro N, Champsaur P, Choquet O. A new lateral approach to the parasacral sciatic nerve block: an anatomical study. Surg Radiol Anat. 2011;33:91-5. Epub 2010 Aug 5.
28. Naux E, Pham-Dang C, Petitfaux F, Bodin J, Blanche E, Hauet P, et al. Bloc du nerf sciatique : une nouvelle voie d'abord latérale médiofémoral. Intérêt de son association à un bloc « 3 en 1 » pour la chirurgie invasive du genou. Ann Fr Anesth Réanim. 2000;19:9-15.
29. Zetlaoui PJ, Bouaziz H. Lateral approach to the sciatic nerve in the popliteal fossa. Anesth Analg. 1998;87:79-82.
30. Morau D, Levy F, Bringuier S, Biboulet P, Choquet O, Kassim M, et al. Ultrasound-guided evaluation of the local anesthetic spread parameters required for a rapid surgical popliteal sciatic nerve block. Reg Anesth Pain Med. 2010;35:559-64.
31. Cuvillon P, Nouvellon E, Ripart J. Blocs périphériques et cathéters : les incontournables ? Évaluation et traitement de la douleur. Sfar; 2008. p. 767-75.

Pour visionner les vidéos relatives à ce chapitre, scannez le QR code ou allez à l'adresse suivante : http://editions.lavoisier.fr/complement_ouvrage/samii/videos.html

21 ANTIBIOPROPHYLAXIE CHIRURGICALE

Hervé DUPONT et Emmanuel LORNE

L'antibioprophylaxie chirurgicale est probablement la stratégie qui a été la plus étudiée et validée dans la littérature médicale avec des grades de recommandation de médecine factuelle de niveau A. Elle est le fruit d'une collaboration médicochirurgicale dont l'objectif est d'améliorer la prise en charge des patients. L'antibioprophylaxie s'intègre dans le champ plus général de la prévention des infections du site opératoire (ISO). Des recommandations précises existent dans la plupart des pays afin d'homogénéiser les pratiques mais ce n'est pas parce qu'il existe des recommandations qu'elles sont forcément suivies. Cela nécessite donc la mise en place d'une éducation et d'une évaluation permanentes de ces protocoles afin que les équipes puissent se les approprier. En France, tous les protocoles ont été réactualisés fin 2010 [1].

Principes généraux

L'antibioprophylaxie chirurgicale correspond à 30-40 % des antibiotiques prescrits à l'hôpital. Il est donc particulièrement important de l'encadrer afin de limiter au maximum la pression de sélection dans les structures de soins. À la différence d'une antibiothérapie curative où un inoculum bactérien important est présent, le concept de l'antibioprophylaxie est différent. En effet, il ne s'agit pas de diminuer la concentration bactérienne mais de limiter la prolifération microbienne d'un inoculum faible. Les concepts généraux utilisés en antibiothérapie curative ne sont donc pas applicables en antibioprophylaxie. Il va donc falloir s'assurer une concentration en antibiotiques suffisante et efficace au moment de l'incision, pendant la chirurgie et au moment de la fermeture.

Les ISO représentaient la troisième cause d'infections nosocomiales lors de l'enquête nationale de prévalence de 2006 après les infections urinaires et pulmonaires (Figure 21-1) [2]. L'antibioprophylaxie est donc un élément particulièrement important pour essayer d'améliorer la prévalence des ISO. Dans les différentes enquêtes INCISO depuis 2004, il est observé une diminution constante de l'incidence des infections du site opératoire, passant de 1,63 % à 0,90 % en 2010 soit une diminution significative de 44 %. Pour les interventions à faible risque infectieux, l'incidence des infections du site opératoire est passée dans le même temps de 1,13 % à 0,45 % soit une diminution

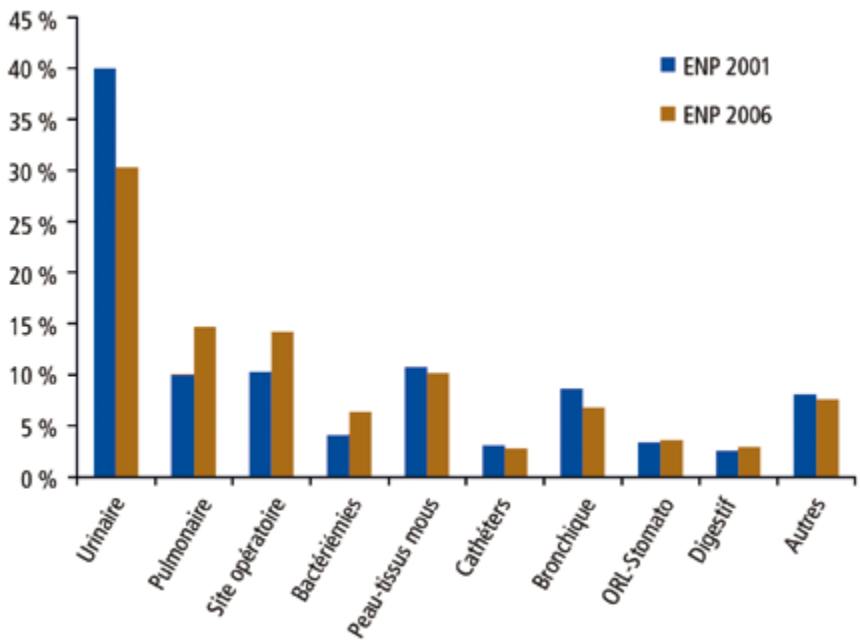


Figure 21-1 Incidence des infections du site opératoire par rapport aux autres infections nosocomiales dans les deux enquêtes de prévalence nationales françaises (ENP).

Tableau 21-I Classification de Polk-Altemeier.

Type de chirurgie	*Type d'intervention*	*Taux d'infections*	
		Avec ATB	*Sans ATB*
Classe I Chirurgie propre	Incisions primitivement fermées non drainées, non traumatiques, sans inflammation ni faille dans la technique d'asepsie, en l'absence d'ouverture de l'oropharynx, du tube digestif, de l'appareil génito-urinaire ou des voies respiratoires.	1 à 5 %	< 1 %
Classe II Chirurgie propre contaminée	Ouverture de l'appareil génito-urinaire en l'absence d'uroculture positive ; ouverture des voies respiratoires du tube digestif dans de bonnes conditions et sans contamination anormale ; ouverture de l'oropharynx ou des voies biliaires en l'absence de bile infectée ; ruptures minimes d'asepsie et drainages mécaniques.	5 à 15 %	< 7 %
Classe III Chirurgie contaminée	Plaies traumatiques récentes, ouverture du tractus biliaire ou génito-urinaire en présence de bile ou d'urines infectées, contamination importante par contenu digestif, inflammations aiguës sans pus.	> 15 %	< 15 %
Classe IV Chirurgie sale	Plaies traumatiques souillées, tissus dévitalisés, pus, contamination fécale, perforation viscérale.	> 30 %	Diminuée

significative de 60 % en sept ans [3]. Deux types de classifications sont utilisés pour cibler les interventions nécessitant une antibioprophylaxie. La première est la classification de Polk-Altemeier (Tableau 21-I). L'antibioprophylaxie est réservée pour les chirurgies associées à un taux d'infections du site opératoire élevé de plus de 5 % (chirurgie propre contaminée ou classe II de la classification d'Altemeier) mais aussi aux chirurgies associées à des infections du site opératoire rares mais grevées d'une morbidité élevée, ce qui concerne la chirurgie propre ou la classe I de la classification d'Altemeier. La chirurgie de classe III et de classe IV relève de l'antibiothérapie curative. Le deuxième score le plus souvent utilisé est le score NNISS (*National nosocomial infections surveillance system*). Ce score est créé en 1992 et permet de prédire le risque d'infection du site opératoire [4]. Il prend en compte la classe ASA, la classe de Polk-Altemeier et la durée prévisible de la chirurgie en fonction de l'acte réalisé. La prédiction du risque infectieux est présentée dans le Tableau 21-II. Ce score est intéressant car il permet une standardisation du risque infectieux du site opératoire mais il nécessite probablement une réactualisation car la chirurgie a fait d'énormes progrès, que ce soit en durée ou en modalité technique et les durées opératoires préconisées ne sont probablement plus les mêmes qu'en 1991.

Tableau 21-II Probabilité d'infection du site opératoire selon la classification NNISS.

Score NNISS	*Risque infectieux (%)*
0	1,5
1	2,6
2	6,8
3	13

Bactéries cibles

Flore commensale de l'organisme

La flore microbienne normale commensale est la première à cibler par l'antibioprophylaxie. La flore cutanée est variable en quantité et en qualité selon la topographie. Elle est formée de bactéries à Gram positif potentiellement peu pathogènes comme les microcoques, les *Staphylococcus saprophyticus* ou *epidermidis*, les corynébactéries et les propionobactéries. Elle peut être colonisée de façon transitoire par des germes potentiellement pathogènes provenant du tube digestif ou du rhinopharynx comme les entérobactéries ou le staphylocoque doré. La flore de l'arbre aérodigestif supérieur est très variable et abondante au niveau du rhinopharynx (10^8/mL de secrétions pharyngées). Elle contient de nombreuses bactéries opportunistes majeures comme le staphylocoque doré, les streptocoques groupables ou non dont *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* et bien entendu des anaérobies provenant essentiellement de la plaque dentaire et de la gencive. Au niveau de la trachée, la flore est minime et activement combattue par le mucus et les macrophages. L'arbre respiratoire inférieur est normalement stérile. La flore génitale joue un rôle de protection essentielle chez la femme avec essentiellement les lactobacilles mais aussi les streptocoques de type B et les corynébactéries. Après la ménopause, les anaérobies et les entérobactéries sont plus abondantes. Enfin, la flore digestive est la plus abondante et la plus importante. Elle constitue la flore de barrière et varie en quantité en fonction des différents étages du tube digestif : la concentration varie de 10^3 ufc/mL dans l'estomac à 10^{11} ufc/g dans le rectum. La proportion entre les aérobies et les anaérobies s'inverse lorsque l'on passe de l'estomac au rectum. L'estomac présente une flore assez pauvre constituée essentiellement d'aérobies provenant de la sphère oropharyngée, des streptocoques, des staphylocoques et des entérobactéries. Au niveau de l'intestin grêle, il existe une proportion identique d'aérobies et d'anaérobies où les entérobactéries sont

largement représentées ainsi que les streptocoques et les entérocoques. Enfin, au niveau colique et rectal, les anaérobies sont essentiellement représentés avec les anaérobies à Gram positif comme les *Clostridium*, les streptocoques ou les anaérobies à Gram négatif comme *Bacteroides fragilis*.

Infection du site opératoire

Les principales bactéries responsables des infections du site opératoire dans l'enquête INCISO 2010 sont représentées dans la Figure 21-2 [3]. Les staphylocoques, qu'ils soient dorés ou à coagulase négative, représentent 33 % des infections du site opératoire et les entérobactéries représentent 38,1 % des infections du site opératoire, les autres étant beaucoup plus rares.

Modalités de prescription

La molécule utilisée doit être active sur les bactéries potentiellement pathogènes, à la fois en fonction de la chirurgie mais aussi en fonction de l'écologie locale du patient [1]. Il faut choisir un antibiotique avec un faible risque d'émergence de résistance en utilisant le spectre le plus étroit possible avec un faible risque de mutation spontanée. C'est pourquoi les fluoroquinolones et la rifampicine ne doivent pas être utilisées pour l'antibioprophylaxie. La molécule doit être la moins toxique possible et réservée à la prophylaxie. En effet, il faut éviter les antibiotiques dont on veut préserver l'activité [1]. Et enfin, vu la quantité importante de prescriptions, il est nécessaire que ces molécules aient un coût modéré. Les molécules utilisées sont essentiellement des céphalosporines de première génération ou de deuxième génération en fonction de leur spectre. Il reste une toute petite place pour l'association amoxicilline plus acide clavulanique. La clindamycine et la gentamicine sont essentiellement utilisées chez les patients allergiques aux bêtalactamines. Les fluoroquinolones n'ont d'indication qu'en chirurgie ophtalmologique. La consultation d'anesthésie est le moment privilégié pour la prise de décision en tenant compte du patient, de l'acte prévu et de l'écologie de l'unité de soins.

Pendant de nombreuses années, il a été proposé de pratiquer l'antibioprophylaxie dans les deux heures précédant l'incision chirurgicale. Ces recommandations faisaient suite à une étude publiée en 1992 qui montrait que le taux d'ISO était minimal lorsque l'administration était faite dans ce *timing* et qu'il augmentait si l'antibiotique était injecté dans les 2 à 24 heures avant la chirurgie ou après l'incision [5]. Par ailleurs, il a été proposé lors des recommandations pour la pratique clinique sur l'allergie médicamenteuse en anesthésie de réaliser l'antibioprophylaxie 5 à 10 minutes avant l'induction pour différencier les médicaments qui pourraient être responsables d'une allergie médicamenteuse. De nouvelles données sont disponibles depuis 2008 [6]. En effet, une étude a montré que le délai optimal d'administration de l'antibioprophylaxie était entre 30 minutes et 1 heure avant l'incision chirurgicale. En effet, lorsque l'antibioprophylaxie était réalisée entre 2 heures et 1 heure avant l'incision chirurgicale, l'odds ratio ajusté sur les facteurs confondants d'infection du site opératoire était de 1,74 avec un intervalle de confiance à 95 % de 1,04 à 2,93 et lorsque l'antibioprophylaxie était réalisée entre 30 minutes et l'incision, il existait une augmentation du risque d'infection du site opératoire avec un odds ratio à 1,95 et un intervalle de confiance à 95 % entre 1,04 et 2,8. En pratique, il faut mettre en place les procédures dans chaque centre permettant d'administrer l'antibioprophylaxie lorsqu'elle est nécessaire entre 30 minutes et 1 heure avant l'incision chirurgicale.

La posologie utilisée doit être élevée, correspondant à deux fois la dose unitaire du produit. Elle doit être administrée par voie intraveineuse et réinjectée toutes les deux demi-vies [1]. Il est

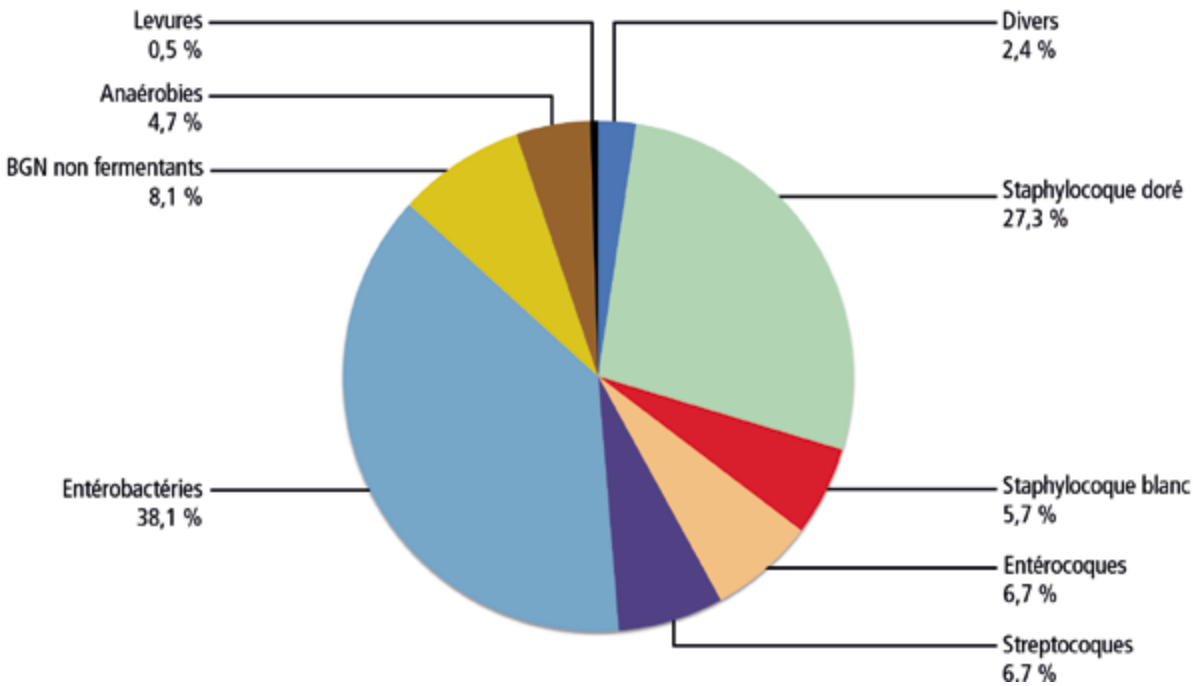


Figure 21-2 Répartition des principales bactéries responsables d'infections du site opératoire selon l'enquête INCISO 2010 [3].

important pour les médecins anesthésistes de connaître la demi-vie et donc le rythme d'administration des différents antibiotiques utilisés pour l'antibioprophylaxie (Tableau 21-III).

Chez l'obèse (index de masse corporelle supérieur à 35 kg/m^2), même en dehors de la chirurgie bariatrique, les doses doivent être le double de celles préconisées pour les patients non obèses [7]. La réinjection toutes les deux demi-vies afin de maintenir des concentrations tissulaires efficaces jusqu'à la fermeture est nécessaire car il a été démontré, dans une étude sur 134 patients randomisés, une relation entre la concentration efficace à la fermeture chirurgicale et la réduction des infections du site opératoire [8]. L'efficacité de la dose unique a été démontrée dans presque toutes les chirurgies. Dans tous les cas, la durée doit être limitée et jamais supérieure à 24 heures, même pour les implantations prothétiques. Il n'y a aucune justification à une prolongation de l'antibioprophylaxie pour drainage, redon... Par ailleurs, il a été démontré qu'une prolongation de l'antibioprophylaxie avait un impact écologique important. En effet, dans une étude portant sur des patients opérés de pontage aortocoronaire, l'antibioprophylaxie prolongée de plus de 48 heures était indépendamment associée avec la survenue d'entérobactéries multirésistantes ou d'entérocoques multirésistants [9].

Tableau 21-III Synthèse des propriétés des principaux antibiotiques utilisés en antibioprophylaxie.

Antibiotique	*Demi-vie (h)*	*Rythme d'administration (h)*
Amoxicilline + acide clavulanique	1	2
Céfazoline	2	4
Céfamandole	1	2
Céfuroxime	1,5	3
Céfoxitine	1	2
Clindamycine	2	4

Patients présentant un risque infectieux particulier

De nombreux facteurs sont considérés comme potentiellement liés à la survenue d'infections postopératoires mais ceci n'a pas été validé avec des études adéquates [1]. Concernant les sujets potentiellement colonisés par une flore bactérienne nosocomiale devant bénéficier d'une reprise précoce pour une cause non infectieuse, la dérogation par rapport au protocole habituel doit rester exceptionnelle. Le bénéfice potentiel pour le malade doit être évalué par rapport aux inconvénients pour la communauté. L'utilisation de toute façon restera courte, limitée en général à la période opératoire. L'exemple type est la colonisation par des entérobactéries multirésistantes ou du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. La prévention des ISO chez les patients transplantés ne doit pas changer par rapport au protocole habituel, en dehors de la colonisation par une flore nosocomiale connue [1].

Particularité de la décontamination locale

L'intérêt potentiel de la décontamination digestive associée à la préparation colique dans la prévention des infections du site opératoire après chirurgie colorectale n'est pas établi [10]. La place de l'éradication du portage nasal de *Staphylococcus aureus* reste débattue. Vingt à trente pour cent de la population a un portage nasal de *Staphylococcus aureus* et le portage cutané est lié à l'importance du portage nasal. De plus, il existe une relation nette entre le portage nasal et les ISO à *Staphylococcus aureus* avec une identité des souches dans plus de 90 % des cas. La mupirocine est un topique nasal qui a une activité anti-Gram positif et qui se prescrit deux fois par jour pendant cinq jours. L'efficacité est démontrée pour l'éradication du portage nasal de *Staphylococcus aureus* chez le personnel soignant.

Plusieurs études se sont intéressées à l'intérêt de la mupirocine sur l'incidence des ISO à staphylocoque doré. La première, en chirurgie cardiaque avec des contrôles historiques, a montré une réduction importante des infections du site opératoire à staphylocoque doré dans le groupe traité mais l'incidence des ISO est très importante dans le groupe contrôle [11]. La deuxième a évalué l'intérêt de la mupirocine dans le cadre de la chirurgie prothétique orthopédique. Le portage a été éradiqué de façon très importante, en revanche, il n'existait pas de diminution d'infection du site opératoire à *Staphylococcus aureus* [12].

Une grande étude prospective contrôlée et randomisée comparant la mupirocine à un placebo chez 3864 patients chirurgicaux n'a pas retrouvé de diminution significative d'incidence des ISO dans le groupe traité [13], mais les patients n'étaient pas tous colonisés à *Staphylococcus aureus*. Dans le sous-groupe des patients colonisés à staphylocoque doré, il semble que la mupirocine diminue globalement l'incidence des infections nosocomiales à staphylocoque doré mais sans impact sur les ISO compte tenu du défaut de puissance. Plus récemment, une étude a comparé l'association mupirocine nasale et chlorhexidine cutanée versus un groupe contrôle chez 808 patients porteurs de staphylocoque doré méti-S [14]. Les résultats retrouvent une diminution très significative des ISO à *Staphylococcus aureus*, essentiellement d'origine endogène, à la fois pour les infections superficielles et profondes. La problématique de cette étude est que l'on ne sait pas si les résultats sont liés à la mupirocine ou à la chlorhexidine [14].

En pratique, l'utilisation de la mupirocine semble intéressante mais on ne peut pas la recommander en routine. Elle pourrait être utile sur des chirurgies particulièrement à risque chez des patients dépistés comme porteurs de staphylocoque doré comme la chirurgie cardiaque, la chirurgie prothétique de hanche ou de genou ou bien dans le cadre d'épidémies d'infections nosocomiales à staphylocoque doré.

Synthèse des recommandations nationales

Compte tenu de l'évolution des données disponibles dans la littérature depuis la révision de la conférence de consensus de 1999, une réactualisation a été effectuée avec les différentes sociétés savantes en 2010 [1]. Cette révision s'est aussi largement aidée

des recommandations écossaises publiées en 2008 [15]. En ce qui concerne les données générales sur l'antibioprophylaxie, la vérification de l'antibioprophylaxie dans la *check-list* imposée par la Haute Autorité de Santé dans les blocs opératoires a été ajoutée ainsi que les particularités de prise en charge de l'antibioprophylaxie chez l'obèse.

Les différents tableaux sont disponibles dans le document de la révision de la conférence de consensus [1].

En ce qui concerne la neurochirurgie, peu de changements sauf l'introduction de la céfazoline dans les hernies discales.

De nombreuses modifications ont été réalisées pour l'ophtalmologie. La première est l'utilisation de la lévofloxacine 500 mg, 12 heures avant l'intervention et une deuxième dose 2 à 4 heures avant la chirurgie ouverte du globe ou pour la cataracte chez les patients à risque. Par ailleurs, si les chirurgiens décident de pratiquer une injection de céfuroxime à 1 mg dans la chambre antérieure, l'antibioprophylaxie systémique n'est pas justifiée.

En chirurgie cardiaque et en chirurgie vasculaire, peu de modifications.

En chirurgie orthopédique, la durée de l'antibioprophylaxie a été limitée à la période peropératoire pour les arthroplasties avec un maximum de 24 heures contre 48 heures sur les recommandations précédentes. Par ailleurs, l'utilisation de ciment imprégné d'antibiotiques ne dispense pas de l'antibioprophylaxie systémique. En ce qui concerne les reprises, l'antibioprophylaxie doit être axée essentiellement sur le staphylocoque doré résistant à la méticilline mais aussi associée à une molécule active sur les bacilles à Gram négatif hospitaliers. Le chapitre sur l'antibioprophylaxie en traumatologie a été simplifié et l'antibioprophylaxie lors d'un choc hémorragique a disparu.

L'association de l'amoxicilline, acide clavulanique dans la chirurgie d'exérèse pulmonaire, a été ajoutée compte tenu des données de la littérature.

En chirurgie digestive, la nécessité d'une antibioprophylaxie pour cholécystectomie a été abandonnée sous cœlioscopie ainsi que l'antibioprophylaxie pour les hernies avec mise en place d'une plaque.

Les techniques chirurgicales et les pathologies prises en charge en urologie ayant évolué, de nouveaux paragraphes de propositions d'antibioprophylaxie sont apparus, comme la chirurgie de l'urètre, la cure de prolapsus.

Pour la gynécologie, l'antibioprophylaxie de l'interruption volontaire de grossesse a changé pour le métronidazole en première intention. Le risque infectieux après césarienne programmée ou urgente est élevé et l'administration d'une antibioprophylaxie réduit ce risque. Il est rapporté une morbidité maternelle moindre lorsque l'antibiotique est administré avant l'incision sans modification du devenir de l'enfant, le principe de précaution et le délai court entre l'incision cutanée et le clampage du cordon sont en faveur d'une administration de l'antibiotique après le clampage de celui-ci. Mais cette recommandation reste très discutée [16, 17].

Prophylaxie de l'endocardite infectieuse

Il s'agit probablement de l'avancée majeure de l'actualisation 2010 de la conférence du consensus sur l'antibioprophylaxie [1]. Les seules interventions à risque de bactériémie pouvant conduire à une endocardite sont celles de la sphère dentaire impliquant des manipulations de la gencive ou de la région péri-apicale des dents ainsi que la perforation de la muqueuse orale. La prophylaxie n'est prescrite qu'aux patients suivants : valve prothétique ou matériel prothétique utilisé pour une réparation valvulaire, antécédent d'endocardite infectieuse, cardiopathie congénitale. Pour toutes les autres interventions du tractus respiratoire, gastro-intestinale, gynéco-urinaire, chirurgie dermatologique ou musculosquelettique, la prophylaxie de l'endocardite n'est pas recommandée. Lorsqu'on utilise une prophylaxie, l'amoxicilline 2 g per os ou intraveineux et, en cas d'allergie aux bêtalactamines, la clindamycine, 600 mg per os ou intraveineux doivent être utilisées.

Suivi des recommandations

En dehors d'audits cliniques ciblés dans différents centres, il n'existe que peu de données de surveillance de la qualité de la prescription d'antibioprophylaxie. Nous disposons maintenant des données concernant le module antibioprophylaxie de l'enquête INCISO 2010 avec un suivi depuis 2007 des différents centres qui participent [3]. 14 859 interventions ont été incluses dans l'analyse concernant 106 établissements de santé et 219 services de chirurgie. L'évolution de la conformité des prescriptions de l'antibioprophylaxie est présentée dans la Figure 21-3. On peut noter une amélioration globale et lente de la conformité jusqu'à près de deux tiers des pratiques conformes au référentiel de la

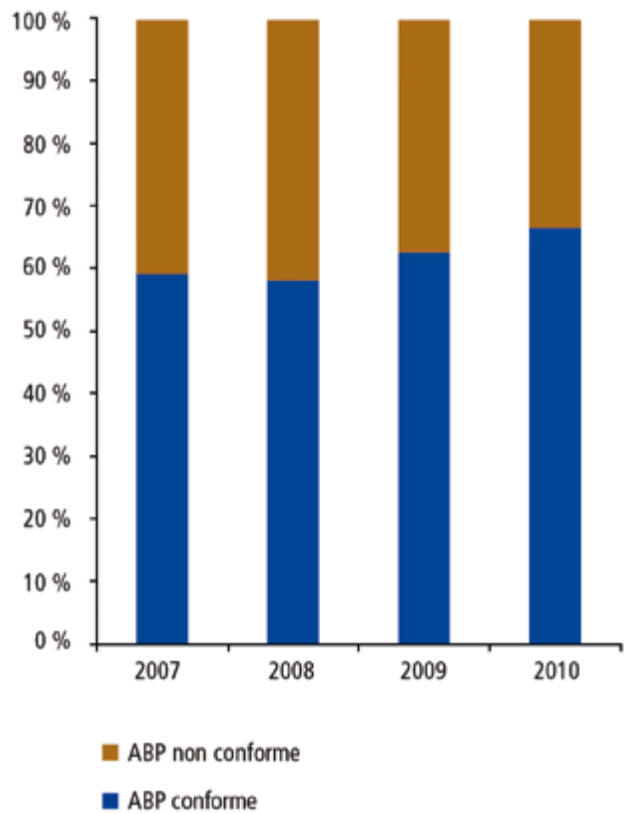


Figure 21-3 Évolution des pratiques de l'antibioprophylaxie (ABP) par rapport au référentiel national entre 2007 et 2010 selon l'enquête INCISO 2010 [3].

Sfar et/ou au protocole de service. Mais cela veut dire que dans un tiers des cas, il reste des améliorations à effectuer. En ce qui concerne en revanche les molécules utilisées, les céphalosporines de première et de deuxième génération correspondent à près de 90 % des prescriptions, les autres molécules étant beaucoup moins utilisées mais correspondant dans la majorité des cas aux recommandations. L'adhésion aux recommandations reste une problématique de tous les établissements de santé. Plusieurs moyens d'action ont été proposés, par exemple des ordonnances restrictives préimprimées, une aide à la prescription par un outil informatique, un système expert et une surveillance. L'audit clinique régulier avec retour d'informations aux acteurs reste probablement l'élément le plus pertinent. C'est pour cela qu'il a été proposé, par le Collège français d'anesthésie-réanimation, la possibilité de faire une évaluation des pratiques professionnelles sur cette thématique bien spécifique de l'antibioprophylaxie dans laquelle les praticiens peuvent évaluer leurs pratiques par rapport aux référentiels de la conférence de consensus. Finalement, il est reconnu par tous les acteurs que l'éducation, la formation et l'appropriation des protocoles plutôt que les modalités restrictives sont les plus efficaces.

Conclusion

L'antibioprophylaxie chirurgicale est un thème prioritaire de santé publique compte tenu des volumes d'antibiotiques prescrits. Il faut élaborer de façon consensuelle des protocoles dans chaque équipe et dans chaque secteur en fonction des recommandations nationales. Les protocoles doivent être accessibles, aisément consultables, régulièrement actualisés et bien sûr régulièrement évalués avec un retour vers les différents protagonistes de cette prescription. Bien entendu, la qualité de l'antibioprophylaxie chirurgicale s'intègre dans un ensemble de prévention des infections du site opératoire, les autres éléments doivent être aussi maîtrisés et travaillés par les équipes. Enfin, il faut surveiller de façon concomitante le taux d'ISO dans chaque secteur ainsi que l'évolution des résistances bactériennes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Martin C, Auboyer C, Dupont H, et al. Recommandations pour la pratique de l'antibioprophylaxie en chirurgie. Actualisation 2010. Ann Fr Anesth Réanim. 2011;30:168-90.
2. Réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales. France. Juin 2006; Volume 1: Méthodes, résultats, perspectives. http ://www.invs.sante.fr; 2009:1-81.
3. CCLIN Paris Nord. Réseau INCISO 2010. Programme de surveillance et de prévention des infections du site opératoire http://www.cclinparisnord.org/Inciso/2010/Rapport_INCISO10.pdf; 2010: 1-30.
4. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National nosocomial infections surveillance system. Am J Med. 1991;91:152S-7S.
5. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. N Engl J Med. 1992;326:281-6.
6. Weber W, Marti W, Zwahlen M, et al. The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. Ann Surg. 2009;247:918-26.
7. Chopra T, Zhao JJ, Alangaden G, et al. Preventing surgical site infections after bariatric surgery: value of perioperative antibiotic regimens. Exp Rev Pharmaco outcomes research. 2010;10:317-28.
8. Zelenitsky S, ARiano R, Harding G, Silverman R. Antibiotic pharmacodynamics in surgical prophylaxis: an association between intraoperative antibiotic concentrations and efficacy. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:3026-30.
9. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. Circulation. 2000;101:2916-21.
10. Leone M, Michel C, Martin C. Antibioprophylaxie en chirurgie. anesthésie-réanimation. Encycl Med Chir. 2010;36-984-A-05:1-7.
11. Kluytmans JA, Mouton JW, VandenBergh MF, et al. Reduction of surgical-site infections in cardiothoracic surgery by elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. Infect Control Hosp Epidemiol. 1996;17:780-5.
12. Kalmeijer MD, Coertjens H, van Nieuwland-Bollen PM, et al. Surgical site infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Clin Infect Dis. 2002;35:353-8.
13. Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, et al. Intranasal mupirocin to prevent postoperative Staphylococcus aureus infections. N Engl J Med. 2002;346:1871-7.
14. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of Staphylococcus aureus. N Engl J Med. 2010;362:9-17.
15. Scottish intercollegiate guidelines network. Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline. http://www.sign.ac.uk/pdf/sign104.pdf; 2008:1-72.
16. Costantine MM, Rahman M, Ghulmiyah L, et al. Timing of perioperative antibiotics for cesarean delivery: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2008;199:301 e1-6.
17. Owens SM, Brozanski BS, Meyn LA, Wiesenfeld HC. Antimicrobial prophylaxis for cesarean delivery before skin incision. Obstet Gynecol. 2009;114:573-9.

22 THROMBOPROPHYLAXIE EN ANESTHÉSIE ET RÉANIMATION

Régis FUZIER, Jean-Philippe MAGUÈS et Valérie FUZIER

La thromboprophylaxie veineuse regroupe l'ensemble des traitements pharmacologiques ou non, visant à prévenir un événement thrombo-embolique (ETE) veineux, pouvant survenir dans un contexte péri-opératoire ou en réanimation. Les principaux ETE comprennent les thromboses veineuses profondes (TVP) et les embolies pulmonaires (EP). L'héparine non fractionnée (HNF) a été utilisée pendant de nombreuses années. Actuellement, le traitement de référence en France fait appel aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM), alors que les médicaments antivitamines K (AVK) restent largement utilisés outre-Atlantique. Les HBPM ont démontré une efficacité supérieure par rapport à l'HNF et un profil sécuritaire plus favorable comparé à celui des AVK, notamment en chirurgie orthopédique [1].

La mise en route d'un traitement prophylactique doit tenir compte de plusieurs facteurs de risque thrombotique, liés à la fois à l'acte chirurgical lui-même et au patient. Par ailleurs, la réduction du risque thrombo-embolique par l'utilisation d'anticoagulants expose à une augmentation du risque hémorragique, qui doit particulièrement être pris en compte, en période postopératoire ou en réanimation. De plus, cette augmentation du risque hémorragique peut être majorée en présence de troubles de la coagulation innés ou acquis, ainsi que par la prise concomitante de médicaments interférant avec l'hémostase ou responsables d'interactions médicamenteuses. C'est pourquoi une évaluation du rapport bénéfices/risques doit guider le praticien pour chaque situation.

Afin d'aider le clinicien dans sa démarche, des recommandations ont été proposées et validées par différentes sociétés savantes [2-4]. La Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) a proposé des recommandations pour la pratique clinique en 2005, en utilisant une méthodologie basée sur les principes de lecture critique d'articles issus de la littérature [4]. Ainsi, chaque recommandation s'accompagne d'un grade, correspondant à 4 niveaux de preuve (grade A = preuve scientifique établie, grade B = présomption scientifique, grade C = niveau de preuve faible, grade D = accord professionnel). Des recommandations plus anciennes sont également disponibles pour le patient hospitalisé en réanimation [5].

Depuis la parution de ces recommandations, plusieurs éléments nouveaux ont contribué à complexifier la gestion péri-opératoire de la prophylaxie thrombo-embolique. Le développement de stents pharmaco-actifs dans le traitement du syndrome coronarien aigu, nécessitant un traitement au long cours par une association d'anti-agrégants plaquettaires, représente probablement une des problématiques majeures de ces dernières années. Par ailleurs, de nouveaux anticoagulants oraux ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM). L'objectif vise à supplanter les HBPM. Une mise à jour des recommandations semble nécessaire en tenant compte de ces nouveaux éléments.

Ce chapitre s'appuiera sur les recommandations actuelles en matière de thromboprophylaxie tout en apportant des éléments de discussion concernant un certain nombre de problématiques récentes.

Incidence des événements thrombo-emboliques et facteurs de risque

L'incidence des ETE varie selon le type de chirurgie et l'acte chirurgical. Le risque de TVP et d'EP est particulièrement élevé après chirurgie orthopédique et traumatologique. En effet, en l'absence de prophylaxie, 50 % des patients présenteront une TVP diagnostiquée lors d'une phlébographie. Ce risque thrombotique se prolonge généralement en postopératoire sur plusieurs semaines. Il est responsable d'une morbimortalité propre. L'incidence réelle des ETE « phlébographiques » (technique de référence très souvent utilisée) reste sujette à caution. En effet, il existe de nombreuses variabilités selon les centres quant aux critères diagnostiques retenus. Les ETE cliniques ou diagnostiqués par écho-Doppler apportent des informations probablement plus pertinentes. Quoi qu'il en soit, le développement de protocoles, basés sur une prophylaxie médicamenteuse, a permis de réduire ce risque de 70 à 80 %.

Une étude incluant plus d'un 1 600 000 procédures et 76 actes chirurgicaux différents a évalué l'incidence totale d'ETE symptomatiques à 0,8 % (IC95 % = 0,7-0,9 %), parmi lesquels une EP était diagnostiquée dans 37 % des cas [5]. Ces ETE survenaient durant les 90 jours après la sortie de l'hôpital dans 56 % des cas. Les chirurgies les plus à risque, avec une incidence d'ETE approximativement entre 2 et 3 %, comprenaient les actes invasifs en neurochirurgie, la prothèse totale de hanche, la chirurgie vasculaire majeure et la cystectomie radicale. Au cours de la grossesse, l'incidence de survenue d'un ETE serait faible, évaluée aux alentours de 0,5 à 3 pour 1000. Les TVP surviendraient plutôt durant le prépartum avec une incidence 6 à 7 fois plus élevée au niveau du membre inférieur gauche comparé au droit. À l'inverse, les EP seraient plus fréquentes durant le post-partum. La césarienne

Tableau 22-I Risque thrombo-embolique en fonction de l'acte chirurgical (d'après [4]).

Type de chirurgie	*Risque faible*	*Risque modéré*	*Risque élevé*
Orthopédie-traumatologie	Arthroscopie du genou Lésion ligamentaire traumatologique Traumatisme du genou sans fracture	Fracture de l'extrémité distale du membre inférieur Fracture de la diaphyse fémorale	PTH PTG Fracture du col du fémur Polytraumatisme
Digestif, varices	Varices Chirurgie abdominale non majeure (appendicite, vésicule non inflammatoire, proctologie, chirurgie pariétale)	Dissection étendue et/ou hémorragique Durée opératoire anormalement prolongée Urgences	Chirurgie abdominale majeure (foie, pancréas, côlon, maladie inflammatoire ou cancéreuse du tractus digestif) Chirurgie bariatrique
Urologie	Chirurgie rénale par voie percutanée Surrénales Uretéroscopie et chirurgie de l'uretère Chirurgie endoscopique vessie et prostate Chirurgie de l'incontinence urinaire Chirurgie testicule et urètre		Chirurgie rénale voie ouverte Chirurgie ouverte du bas appareil (prostate, vessie, cure d'incontinence) Curage ganglionnaire (pelvis, abdomen) Transplantation rénale
Gynécologie	Interruption volontaire de grossesse, curetage, bartholinite, conisation Hystéroscopie opératoire Ponction d'ovocytes Fertiloscopie Cœlioscopie diagnostique ou < 60 minutes Chirurgie bénigne du sein	Hystérectomie vaginale Hystérectomie cœlioscopique Cœlioscopie > 60 minutes Laparotomie exploratrice Chirurgie carcinologique du sein	Hystérectomie abdominale Prolapsus Chirurgie carcinologique pelvienne (utérus, col utérin, ovaire)
Thoracique, vasculaire, cardiaque	Médiastinoscopie		Résection pulmonaire Chirurgie de l'aorte abdominale Chirurgie endovasculaire de l'anévrysme de l'aorte Chirurgie des membres inférieurs Pontage coronarien (avec ou sans CEC)
ORL, neurochirurgie, CMF	ORL Hernie discale Laminectomie cervicale sur 1 ou 2 niveaux	Laminectomie cervicale étendue Laminectomie dorsolombaire Ostéosynthèse du rachis	Neurochirurgie intracrânienne Traumatisme médullaire
Brûlures	SCB < 20 % sans atteinte des membres inférieurs	SCB entre 20 et 50 % Brûlures des membres inférieurs Greffes cutanées des membres inférieurs	SCB > 50 % Électrisation Hypercoagulabilité biologique Perfusion prolongée par voie fémorale

CEC : circulation extracorporelle ; CMF : chirurgie maxillofaciale ; PTG : prothèse totale de genou ; PTH : prothèse totale de hanche ; SCB : surface cutanée brûlée.

(surtout en urgence) augmenterait le risque de survenue d'un ETE d'un facteur 2 à 5. Les différents actes chirurgicaux peuvent être classés en risque thrombotique faible, modéré ou élevé (Tableau 22-I).

Parallèlement au contexte chirurgical, un certain nombre de facteurs de risque liés au patient peuvent être identifiés. Ces risques, rapportés dans le Tableau 22-II, doivent être intégrés au schéma général de thromboprophylaxie. Le risque global de développer un ETE péri-opératoire augmente avec l'âge, ainsi qu'en présence d'un contexte carcinologique [5]. Il existerait également des variations liées à l'ethnie. Bien entendu, les antécédents thrombo-emboliques constituent un risque surajouté majeur.

En réanimation, les facteurs de risque majeurs de la maladie thrombo-embolique incluent l'âge supérieur à 40 ans, le traumatisme majeur (bassin, hanche et membres inférieurs surtout), la chirurgie orthopédique de hanche et de genou, la chirurgie carcinologique abdominale ou pelvienne, la chirurgie abdominale ou coronarienne, l'immobilisation prolongée et les antécédents de maladie thrombo-embolique [6]. D'autres facteurs ont été mis en évidence comme l'insuffisance rénale terminale, la transfusion de concentrés plaquettaires et le recours aux vasopresseurs [7].

À côté du risque thrombotique, les situations où un risque hémorragique spécifique est identifié doivent être intégrées dans la démarche. Dans ces conditions, le rapport bénéfice/risque individuel doit prévaloir à chaque fois.

Prophylaxie de la maladie thrombo-embolique en anesthésie

Principales indications

La stratégie de prévention de la maladie thrombo-embolique en péri-opératoire a fait l'objet de recommandations pour la pratique clinique de la Sfar [4]. Ces recommandations tiennent compte à la fois du risque chirurgical et du risque patient.

Si les anticoagulants occupent une place prépondérante, la prophylaxie mécanique qui comprend les chaussettes (ou bas) de contention, la compression pneumatique intermittente et les compressions veineuses de la voûte plantaire doit être associée à

Tableau 22-II Facteurs de risque thrombo-embolique liés au patient (d'après [4]).

Antécédents d'événements thrombo-emboliques veineux
Âge > 40 ans
Cancer et traitement du cancer
Immobilité, alitement, paralysie des membres
Contraception orale contenant des œstrogènes ou hormonothérapie substitutive
Traitement modulateur des récepteurs aux œstrogènes
Insuffisance cardiaque et/ou respiratoire
Pathologie médicale aiguë
Maladies inflammatoires de l'intestin
Syndrome néphrotique
Syndrome myéloprolifératif
Hémoglobinurie paroxystique nocturne
Obésité
Tabagisme
Varices
Cathéter veineux central
Thrombophilie congénitale ou acquise

chaque fois que possible. Le port de chaussettes de contention devrait être systématique au cours des chirurgies à risque thrombotique [4]. Les dernières recommandations de l'*American College of Chest Physicians* (ACCP) insistent sur l'utilisation des moyens physiques en attendant de débuter les moyens médicamenteux au cours des prothèses totales de hanche (PTH), des prothèses totales de genou (PTG) et des fractures du col fémoral, lorsqu'il existe un risque hémorragique élevé [3]. De nombreuses études ont confirmé l'efficacité de ces moyens, notamment comparés au placebo [8, 9]. La contention élastique graduée réduirait de 64 % la survenue de TVP et de 78 % en association avec une autre méthode [10]. Pourtant, ces moyens ne sont pas systématiquement utilisés. Les recommandations du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) insistent également sur le port systématique des contentions mécaniques, hormis les rares contre-indications (neuropathie diabétique, artériopathie des membres inférieurs...) [2]. La compression pneumatique intermittente diminuerait le risque de 56 % pour l'ensemble des thromboses et de 44 % pour les thromboses proximales, sans effet démontré sur l'incidence de survenue des EP [2]. La compression plantaire a montré également son efficacité. Utilisée 15 heures par jour, l'efficacité était comparable aux HBPM dans la prévention des TVP après PTH, dans une étude prospective randomisée chez 290 patients [11]. Ce dispositif pourrait également protéger contre l'EP et diminuer la mortalité [9]. Bien entendu, ces moyens présentent un risque hémorragique faible comparable au placebo et diminué par rapport aux HBPM.

Les moyens médicamenteux regroupent essentiellement les médicaments anticoagulants. L'acide acétylsalicylique (aspirine) n'a pas de place en matière de prophylaxie thrombo-embolique, même si certains travaux ont souligné l'intérêt de l'aspirine dans la prévention de la maladie thrombo-embolique, notamment après chirurgie orthopédique. L'étude PEP est la plus connue [12]. Cette étude prospective, randomisée comportant plus de 17 000 patients, a comparé l'aspirine au placebo. Les principaux résultats ont montré une diminution de 29 % du risque de TVP symptomatique, de 43 % de celui d'EP, et de 58 % de celui d'EP fatale, dans la fracture de hanche uniquement (et non la PTH, ni la PTG). Aucune différence n'était notée concernant la mortalité à un an. Ces résultats encourageants, au prix d'une augmentation de l'incidence d'épisodes d'hématémèse, de méléna et d'épisodes nécessitant une transfusion sanguine, doivent être interprétés avec prudence. En effet, les ETE étaient faibles dans cette étude, y compris dans le groupe placebo (1,5 % de TVP symptomatique). Le diagnostic était avant tout clinique. Par ailleurs, 44 % des patients recevaient en parallèle une héparine (HNF ou HBPM).

Les médicaments anticoagulants recommandés en pratique clinique associent les HBPM, le fondaparinux et parfois l'HNF. Dans certains cas spécifiques (thrombopénie induite par l'héparine par exemple), les inhibiteurs directs (hirudine) ou indirects (danaparoïde) de la thrombine peuvent être indiqués. Les AVK n'ont pas de place pour la prophylaxie en France. Les HBPM ont des profils thérapeutiques similaires. Excepté certaines situations particulières, aucune surveillance biologique de l'efficacité, ni du risque hémorragique n'est recommandée avec les HBPM et le fondaparinux. La surveillance bihebdomadaire de la numération plaquettaire avec l'HNF recommandée en raison du risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) n'est pas nécessaire avec le fondaparinux. Pour les HBPM, cette pratique reste obligatoire seulement en France. En 2009, des recommandations émises sous l'égide de l'AFSSAPS ont assoupli la surveillance des plaquettes avec les HBPM dans un contexte médical. À ce jour, ces recommandations ne s'appliquent pas au contexte chirurgical.

Prophylaxie en orthopédie et traumatologie

DONNÉES ISSUES DES RECOMMANDATIONS DE LA SFAR

Les recommandations pour la prophylaxie de la maladie thrombo-embolique en chirurgie orthopédique et traumatologique sont relativement simples. En effet, dans les situations où une HBPM est recommandée, cette dernière sera utilisée à dose élevée. La dose « risque modéré » d'HBPM n'a plus cours dans ce cas. Par ailleurs, compte tenu de l'usage fréquent des techniques d'anesthésie locorégionale (ALR), la première injection a généralement lieu en postopératoire, remettant en question le dogme de l'injection pré-opératoire dans cette chirurgie. Les interventions à risque élevé comprennent la chirurgie de PTH, de PTG, la fracture de hanche et le polytraumatisme (*voir* Tableau 22-I). En l'absence de risque hémorragique spécifique, les HBPM et le fondaparinux sont recommandés, avec un grade élevé (Tableau

Tableau 22-III Recommandations concernant la thromboprophylaxie après chirurgie orthopédique et traumatologique (d'après [4]).

Risque chirurgical	*Risque patient*	*Recommandations*	*Grade*
Faible	–	Pas de prophylaxie	A
	+	HBPM	D
Modéré		HBPM	B ou D*
Élevé**		HBPM	A ou C*
		Fondaparinux	A

La posologie des HBPM est toujours élevée en cas d'administration.
* Selon chirurgie. ** Sauf polytraumatisme grave avec risque hémorragique.

22-III). Dans le cadre de la prophylaxie après fracture de hanche, l'étude PentHiFra Plus a montré l'intérêt d'une prophylaxie prolongée avec le fondaparinux dosé à 2,5 mg. Ce dernier est recommandé dans cette indication avec un grade A, contrairement aux HBPM (grade C). Une attention particulière doit cependant être mentionnée chez les patients âgés, de faible poids et/ou présentant une insuffisance rénale modérée, en raison du risque d'accumulation, augmentant le risque hémorragique [13]. Le fondaparinux dosé à 1,5 mg a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée. Ce médicament n'est pas remboursé en France. Il est fondamental de calculer la clairance de la créatinine avant la mise en route d'un traitement par fondaparinux, particulièrement chez les sujets âgés et/ou de faible poids.

La première injection d'anticoagulant a généralement lieu quelques heures après la fin de la chirurgie. Une injection trop précoce augmente le risque hémorragique, sans augmenter l'efficacité. Les complications hémorragiques rapportées par les études sur le fondaparinux sont principalement survenues lorsque l'administration du médicament était effectuée dans les six premières heures postopératoires. De ce fait, il est recommandé d'administrer la première dose de fondaparinux 8 heures après la fin de la chirurgie. Une étude prospective a confirmé l'absence de risque de décaler cette première injection de fondaparinux le lendemain de la chirurgie [14]. En cas de report d'une chirurgie de fracture de hanche de plusieurs jours, une administration pré-opératoire prophylactique d'HBPM est légitime. Un délai minimal de 12 heures sera respecté entre la dernière injection de l'HBPM et l'acte chirurgical (36 heures avec le fondaparinux). Dans tous les cas, en présence d'un risque hémorragique important, le traitement mécanique doit être mis en place. Dès que le risque hémorragique sera diminué, l'introduction du traitement médicamenteux sera de mise.

La durée postopératoire de la prophylaxie semble bien codifiée pour la PTH (42 jours) et la fracture de hanche (34 jours). Pour la PTG, les données de la littérature analysées au moment des recommandations ont permis d'introduire une durée limitée à 14 jours dans certaines conditions. Des études de terrain ont depuis montré que cette recommandation était peu suivie dans les centres d'orthopédie. Bien souvent, la prophylaxie est prolongée après chirurgie de PTG pendant environ 35 jours (recommandations outre-Atlantique [3]).

Pour les autres types de chirurgie, le risque est généralement considéré comme faible. Une prophylaxie peut être indiquée en cas de facteurs de risque supplémentaires liés au patient, pour une durée n'excédant généralement pas 10 jours. C'est le cas notamment de la chirurgie arthroscopique du genou.

Un élément important en chirurgie orthopédique est l'usage fréquent des techniques d'anesthésie et d'analgésie locorégionale. Le risque de complications hémorragiques impose de tenir compte d'éventuels traitements par anticoagulants (et/ou anti-agrégants plaquettaires), non seulement au moment de la ponction avec l'aiguille, mais également au moment du retrait du cathéter (risques identiques). Ces principaux risques ont été décrits lors des blocs périmédullaires (rachianesthésie, péridurale...). La complication la plus redoutée est représentée par la compression médullaire liée à un hématome. De façon générale, la réalisation d'une ALR périmédullaire, ou le retrait d'un cathéter de péridurale, n'est pas recommandée chez les patients traités par anticoagulants. Des recommandations européennes et américaines ont récemment insisté sur ce point [15, 16]. Concernant les blocs nerveux périphériques, les données de la littérature ne sont pas suffisantes. Certaines sociétés savantes séparent les blocs profonds des blocs superficiels. Les recommandations des blocs périmédullaires peuvent probablement s'appliquer aux blocs nerveux profonds. Le retrait d'un cathéter périnerveux au contact du plexus lombaire par voie postérieure ou du nerf sciatique par voie parasacrée peut être dicté par les mêmes règles qu'un cathéter de péridurale. Une fenêtre thérapeutique dont la durée correspond généralement à deux fois la demi-vie de l'anticoagulant est souvent proposée. L'étude Expert avec le fondaparinux a montré l'intérêt de cette approche lors du retrait de cathéters périduraux [17]. Cette approche est plus discutable lors du retrait des cathéters périnerveux superficiels. Dans tous les cas, une évaluation du rapport bénéfice/risque est de mise dans ces situations. En cas de recours à une technique d'ALR, une surveillance neurologique attentive entourant le geste est recommandée.

NOUVEAUX MÉDICAMENTS DANS LA PROPHYLAXIE EN ORTHOPÉDIE

Plusieurs laboratoires ont développé ces dernières années des nouveaux anticoagulants, dont la principale caractéristique concerne leur mode d'administration, par voie orale, en remplacement de la voie injectable. À ce jour, trois médicaments ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM), uniquement dans le cadre de la prophylaxie de la maladie thrombo-embolique après prothèse totale de hanche et de genou. Il s'agit du dabigatran etexilate, du rivaroxaban et de l'apixaban. Plusieurs autres molécules sont en cours de développement par différents laboratoires. Elles agissent principalement comme inhibiteur direct du facteur Xa, excepté le dabigatran etexilate qui est un inhibiteur direct de la thrombine.

Les différentes études avec le rivaroxaban ont démontré une supériorité en termes d'efficacité à la dose de 10 mg une fois par jour, comparée à l'injection de 40 mg d'enoxaparine après PTH et PTG en matière de prévention des ETE [18]. Cette supériorité dans l'efficacité ne s'accompagnait d'aucune augmentation de saignements majeurs (excluant le plus souvent les saignements au niveau du site chirurgical). La demi-vie du médicament se situe entre 7 et 11 heures. Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire quels que soient le poids et l'âge du patient et pour une clairance de la créatinine supérieure à 30 mL/min. Ce médicament est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, d'insuffisance hépatique avec coagulopathie, de saignement évolutif, au cours de la grossesse et avec les antifongiques azolés et les antirétroviraux. Ce médicament n'est pas dialysable. La posologie est de 1 comprimé de 10 mg débuté 6 à 10 heures après la fin de la chirurgie puis toutes les 24 heures. Aucune surveillance biologique n'est requise. En cas d'analgésie péridurale concomitante, le cathéter de péridurale ne doit pas être retiré dans les 18 heures suivant la dernière prise de rivaroxaban (règle des 2 demi-vies). La dose suivante sera administrée au moins 6 heures après le retrait du cathéter. Des comprimés à 20 mg ont été commercialisés dans le cadre de la fibrillation auriculaire.

L'apixaban, autre inhibiteur direct du facteur Xa, a obtenu également une AMM dans le cadre de la prévention de la maladie thrombo-embolique après PTG et PTH. Les études cliniques ont montré une supériorité de l'efficacité comparée à l'enoxaparine, sans augmentation de l'incidence des saignements, aussi bien après PTG [19] que PTH [20]. La demi-vie se situe aux alentours de 17 heures. Son excrétion essentiellement hépatique est une

particularité pharmacocinétique. Son intérêt chez l'insuffisant rénal reste cependant à démontrer. La posologie est de 1 comprimé à 2,5 mg deux fois par jour, à débuter le lendemain de l'intervention. Le doublement de la posologie (5 mg, deux fois par jour) peut être proposé chez des patients atteints de fibrillation auriculaire.

Le dabigatran etexilate est un inhibiteur direct de la thrombine présentant une efficacité et un profil sécuritaire comparables à l'enoxaparine dans le cadre de la prévention de la maladie thrombo-embolique aussi bien après PTG [21] que PTH [22]. La demi-vie se situe aux environs de 17 heures. Il n'existe pas d'interactions avec le cytochrome P-450. L'élimination est essentiellement rénale. Le dabigatran etexilate peut être dialysé en cas de surdosage. Il se présente sous forme de gélules dosées à 75 mg et 150 mg. La posologie est de 1 gélule administrée 4 heures après la fin de la chirurgie puis, de 2 gélules toutes les 24 heures. Compte tenu de la précocité de la première prise, certaines équipes proposent de démarrer la prophylaxie par une injection sous-cutanée d'HBPM, le soir de l'intervention, puis dès J1 par 2 gélules de dabigatran etexilate. Cette procédure n'entre cependant pas dans le cadre de l'AMM. Par ailleurs, une application stricte des protocoles de prévention des nausées-vomissements facilite, dans la majorité des cas, l'administration du dabigatran etexilate à la 4e heure postopératoire. Le dosage à 75 mg est réservé chez le sujet de plus de 75 ans, en cas d'insuffisance rénale modérée, chez les patients traités par quinidine, vérapamil et/ou cordarone (interactions avec la P-glycoprotéine). Ce médicament est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), d'insuffisance hépatique, de saignements évolutifs et lors d'un traitement concomitant avec le kétoconazole par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole, le tacrolimus et la dronédarone. Il n'est pas recommandé d'utiliser ce médicament en cas d'analgésie péridurale ou chez la femme enceinte. Aucune surveillance biologique n'est requise. Des troubles dyspeptiques sont assez fréquemment rapportés par les patients. De nouvelles posologies (comprimés à 150 mg) ont récemment été autorisées au long cours chez des patients atteints de fibrillation auriculaire, compte tenu d'une efficacité similaire associée à une réduction du risque hémorragique par rapport aux AVK [23].

Des protocoles de gestion de l'arrêt péri-opératoire de ces traitements à doses curatives dans le cadre de la fibrillation auriculaire devront être validés en chirurgie orthopédique majeure.

Prophylaxie en chirurgie digestive

En chirurgie digestive, le risque majeur de développer un ETE concerne la chirurgie carcinologique, et tout particulièrement celle du petit bassin. La chirurgie bariatrique, qui a tendance à se développer ces dernières années, présenterait également un risque important (y compris en cas de prophylaxie). À l'opposé, les chirurgies pariétale, vésiculaire, appendiculaire et proctologique présenteraient un risque faible. Dans ces conditions et en l'absence de risques liés au patient, seule une contention élastique pourrait être indiquée. En cas de risque élevé, les HBPM présentent un profil efficacité/risque hémorragique favorable par rapport à l'HNF, recommandant donc leur utilisation en première intention. Dans un certain nombre de cas (risque chirurgical modéré sans risque lié au patient, ou faible mais avec risques liés au patient), des doses modérées d'HBPM peuvent être recommandées. Le manque de données scientifiques explique le grade faible de ces recommandations (Tableau 22-IV).

Dans la majorité des études, la prophylaxie par HBPM est débutée avant l'intervention chirurgicale. Il n'existe pas d'arguments permettant de privilégier le début du traitement avant ou après la chirurgie. La durée de la prophylaxie se situe généralement autour de 7 à 10 jours. En cas de chirurgie abdominale ou pelvienne notamment carcinologique, une extension de la durée à un mois est recommandée. Une étude récente de la Cochrane Database a confirmé l'intérêt de la prophylaxie sur un mois comparé à une prophylaxie courte durant l'hospitalisation, après chirurgie majeure abdominale ou pelvienne, avec une réduction de l'incidence d'ETE totaux de 57 % et d'ETE symptomatiques de 88 %, sans augmentation de l'incidence des événements hémorragiques [24].

Depuis les recommandations de la Sfar, l'étude Pegasus a confirmé l'intérêt du fondaparinux comme alternative à la dalteparine, en chirurgie abdominale chez les patients adultes jugés à haut risque de complications thrombo-emboliques en particulier dans le cadre d'une chirurgie carcinologique [25]. En 2007, la commission de transparence de la Haute Autorité de santé a élargi les indications du fondaparinux à la chirurgie abdominale. Le fondaparinux 2,5 mg doit être administré au moins 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. Son indication est retenue dans les recommandations américaines après chirurgie laparoscopique ou bariatrique [3]. En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 20 et 50 mL/min), la posologie doit être réduite à 1,5 mg une fois par jour.

Prophylaxie en chirurgie urologique

Il existe peu de données dans la littérature concernant les stratégies préventives de la maladie thrombo-embolique en urologie, expliquant la faiblesse globale du grade des recommandations de la Sfar (grade D en général). La chirurgie du haut appareil urinaire par voie percutanée est considérée généralement comme à faible risque, contrairement à la chirurgie ouverte du rein, y compris la transplantation rénale, et du bas appareil (*voir* Tableau 22-I). La réalisation d'un curage ganglionnaire augmente à lui seul le risque chirurgical.

En cas de chirurgie à risque élevé, il est recommandé d'associer un anticoagulant à des moyens mécaniques. En revanche, l'intérêt de cette démarche n'est pas démontré pour la chirurgie endoscopique du haut ou du bas appareil urinaire (Tableau 22-V). La thromboprophylaxie peut être démarrée avant ou après l'acte chirurgical (systématiquement après si une technique d'ALR est associée). La durée générale se situe entre 7 et 10 jours, excepté pour la chirurgie carcinologique (4 à 6 semaines).

Tableau 22-IV Recommandations concernant la thromboprophylaxie après chirurgie digestive (d'après [4]).

Risque chirurgical	*Risque patient*	*Recommandations*	*Grade*
Faible	–	Contention élastique	A
		Rien	B
	+	HBPM doses modérées ou contention élastique	D
Modéré	–	HBPM doses modérées ou contention élastique	D
		HBPM doses élevées	
Élevé		HBPM doses élevées avec contention élastique	A

Tableau 22-V Recommandations concernant la thromboprophylaxie après chirurgie urologique (d'après [4]).

Risque chirurgical	*Risque patient*	*Recommandations*	*Grade*
Faible	–	Rien ou contention élastique	D
		HBPM doses modérées ou contention élastique	
Modéré			
Élevé		HBPM doses élevées	A, B ou D*

* Selon acte chirurgical.

Il existe peu de données dans la littérature concernant l'intérêt du fondaparinux dans cette chirurgie. Ce médicament est positionné dans les recommandations américaines avec le même grade que les HBPM dans cette indication [3].

Prophylaxie en chirurgie gynécologique

Les facteurs de risque de survenue d'un ETE liés à l'acte chirurgical sont rapportés dans le Tableau 22-I. La cœlioscopie ne modifie pas ce risque. Les facteurs de risque liés au patient sont mal évalués par manque de données scientifiques. Ici encore, les moyens mécaniques associés aux anticoagulants constituent un traitement efficace. Ils sont recommandés en première intention en cas de risque hémorragique important. La contention élastique doit être mise en place dès le pré-opératoire. La plupart des recommandations sont de grade D (Tableau 22-VI). Concernant les anticoagulants, il n'existe pas de données permettant de recommander un début de traitement avant ou après l'intervention. La durée de traitement se situe entre 7 et 14 jours en cas de risque modéré de la chirurgie et de 4 semaines en cas de risque élevé.

Les recommandations américaines positionnent le fondaparinux comme alternative aux HBPM dans la chirurgie tumorale extensive chez des patients présentant des facteurs de risque [3].

Tableau 22-VI Recommandations concernant la thromboprophylaxie après chirurgie gynécologique (d'après [4]).

Risque chirurgical	*Risque patient*	*Recommandations*	*Grade*
Faible	–	Contention élastique ou rien	D
	+	Contention élastique	D
Modéré	–	HBPM doses modérées ou contention élastique	A D
		HBPM doses élevées ± contention élastique	
Élevé		HBPM doses élevées ± contention élastique	A D

Prophylaxie en obstétrique

La particularité de la prophylaxie en obstétrique tient compte du fait que le contexte obstétrical est à lui seul un facteur de risque d'ETE. Le risque de présenter une TVP est 5 fois plus élevé que chez les femmes non enceintes [26]. La maladie thrombo-embolique représente la 4e cause de mortalité maternelle en France.

La présence d'une thrombophilie biologique est un élément de risque supplémentaire à prendre en compte. La mutation du facteur V de Leiden constitue un élément majeur de risque dans ce cas. Le syndrome des anticorps antiphospholipides ou un déficit en antithrombine doivent être également recherchés.

La stratégie de prévention varie souvent d'une maternité à l'autre. Les recommandations de la Sfar sont généralement associées à un grade faible (Tableau 22-VII). L'absence de données scientifiques suffisantes constitue la raison principale. Une revue récente de la Cochrane Database n'a pu apporter de conclusions par manque de preuves [27]. En dehors de la contention élastique (systématiquement recommandée) et des héparines, certains travaux descriptifs ont souligné l'intérêt du filtre cave en cas de contexte hémorragique important. Aux 2e et 3e trimestres de la grossesse, les HBPM sont préférées à l'héparine non fractionnée. Les AVK ne sont pas recommandés. En cas de thrombopénie induite par l'héparine, certains auteurs placeraient le fondaparinux en première position. Une série récente, limitée par la taille de l'effectif, a montré la faisabilité de l'utilisation de ce médicament dans ce contexte [28]. Finalement, la durée de la prophylaxie anime le plus les débats. Généralement 6 à 8 semaines sont recommandées mais cette durée peut varier en fonction du risque patient (bien souvent 2 semaines en cas de risque faible).

Prévention en chirurgie thoracique

Peu d'études ont évalué l'intérêt de la prophylaxie thrombo-embolique après chirurgie thoracique. L'incidence est probablement sous-estimée, d'autant que cette chirurgie concerne bien souvent les sujets âgés, dans un contexte carcinologique. Les recommandations de la Sfar sont généralement associées à un grade faible. La résection pulmonaire nécessite un traitement par HBPM. Le fondaparinux apparaît dans les recommandations américaines, comme alternative aux HBPM [3].

Tableau 22-VII Recommandations concernant la thromboprophylaxie en obstétrique (d'après [4]).

Risque chirurgical	*Pendant la grossesse*	*Post-partum et après césarienne*
Faible	Rien	Contention élastique
Modéré	Contention élastique	HBPM doses élevées 6 à 8 semaines Césarienne en urgence sans autre facteur de risque associé : HBPM doses modérées 7 à 14 jours Contention élastique
Élevé	HBPM doses élevées Contention élastique	HBPM doses élevées 6 à 8 semaines Contention élastique
Majeur	HNF curatif 1er trimestre puis HBPM Contention élastique	AVK pendant minimum 3 mois Contention élastique

Prévention en chirurgie vasculaire

Peu d'études se sont intéressées à cette problématique, limitant de ce fait l'importance du grade des recommandations (Tableau 22-VIII). L'incidence de TVP symptomatiques dans les 30 jours suivant une chirurgie vasculaire reste faible, entre 0,14 % après endartériectomie carotidienne et 0,9 % après pontage des extrémités inférieures ou chirurgie de l'anévrysme de l'aorte abdominale [29]. La prophylaxie par HBPM ou fondaparinux n'est recommandée outre-Atlantique après chirurgie vasculaire majeure, qu'en cas de facteurs de risque thrombo-emboliques associés [3]. Compte tenu de l'utilisation d'anticoagulants durant la chirurgie et d'anti-agrégants plaquettaires en postopératoire, le rapport bénéfice/risque reste limité en faveur des anticoagulants en postopératoire. Une évaluation au cas pas cas ne peut qu'être recommandée.

Le risque thrombo-embolique apparaît faible après chirurgie des varices. Dans ces conditions, le recours à la contention élastique est recommandé en l'absence de facteur de risque lié au patient. Dans le cas contraire, une prophylaxie par HBPM à doses modérées peut être proposée en alternative à la prévention mécanique (grade D).

Prévention en chirurgie cardiaque

La question de la prévention en chirurgie cardiaque concerne essentiellement la chirurgie du pontage coronarien. En effet, au décours de la chirurgie valvulaire, une anticoagulation est généralement de mise afin de prévenir la thrombose de valve, couvrant ainsi le risque d'ETE veineux.

La prophylaxie est essentiellement basée sur les HBPM et l'HNF (*voir* Tableau 22-VIII). Le manque d'études scientifiques ne permet pas de définitivement trancher quant à la durée de la prophylaxie. Le plus souvent, les ETE veineux concernent aussi bien la jambe sur laquelle le greffon a été prélevé que le membre controlatéral. L'incidence des ETE asymptomatiques varie de 16 à 48 % et des ETE symptomatiques de 0,2 à 3,9 % [30]. Il semblerait que, durant la phase postopératoire, l'alitement prolongé et la survenue d'une insuffisance cardiaque soient des facteurs de risque indépendants. La compression mécanique intermittente associée à l'HNF présenterait un intérêt pour réduire l'incidence des EP, comparée à l'HNF seule [31]. En revanche, les moyens mécaniques seuls ne peuvent être recommandés qu'en cas de risques hémorragiques importants.

Tableau 22-VIII Recommandations concernant la thromboprophylaxie après chirurgie vasculaire et cardiaque (d'après [4]).

Risque chirurgical	*Risque patient*	*Recommandations*	*Grade*
Faible	–	Contention élastique ou rien	D
		HBPM doses modérées	
Modéré			
Élevé		HBPM ou HNF doses élevées ± compression mécanique intermittente	D

Prévention en neurochirurgie, chirurgie du rachis et de la face

Le risque d'ETE est considéré comme élevé après neurochirurgie, notamment après chirurgie intracrânienne, durée d'intervention longue, âge avancé et déficit moteur des jambes [32]. La chirurgie tumorale intracrânienne est particulièrement à risque, avec une incidence de TVP symptomatiques confirmées pouvant atteindre 31 % dans le cadre de gliomes [33]. Le risque de saignement met en première ligne la prophylaxie mécanique, bien que l'association d'une HBPM soit plus efficace [34]. Outre-Atlantique, il est recommandé de démarrer l'HBPM en postopératoire uniquement afin de limiter le risque hémorragique [3].

Concernant la chirurgie du rachis, le risque est majeur dans le cadre du traumatisme médullaire. Pour la chirurgie programmée, il est habituel de distinguer un risque faible en cas de chirurgie limitée à 1 ou 2 niveaux (hernie discale, laminectomie) et un risque plus important en cas de chirurgie étendue. Une prophylaxie n'est recommandée qu'en cas de risque chirurgical majeur (Tableau 22-IX).

Dans les deux cas, le risque hémorragique doit être évalué avec précision, à l'aide notamment de l'imagerie. En cas de risque élevé, la prophylaxie mécanique doit être utilisée en première intention et les anticoagulants décalés de quelques jours.

Enfin, en cas de chirurgie ORL ou maxillofaciale, la prophylaxie médicamenteuse n'est pas recommandée en l'absence de facteur de risque, excepté dans le cadre de la chirurgie carcinologique.

La durée de la prophylaxie oscille entre 7 à 10 jours le plus souvent. Dans le cadre de la chirurgie du rachis, une durée prolongée jusqu'à déambulation ou pendant 3 mois en cas de déficit moteur peut être recommandée.

Prévention chez le brûlé

Le risque d'ETE dans la population de brûlés apparaît suffisamment élevé pour justifier d'une prophylaxie médicamenteuse, en tenant compte du risque hémorragique. Dans une analyse de plus de 3330 brûlés, Barret et al. ont mis en évidence une incidence d'ETE aux alentours de 0,3 % [35]. Dans une autre analyse

Tableau 22-IX Recommandations concernant la thromboprophylaxie en neurochirurgie, après chirurgie du rachis ou de la face (d'après [4]).

Risque chirurgical	*Risque patient*	*Recommandations*	*Grade*
Faible	–	Contention élastique ou rien	D
	+	HBPM	D
Modéré	–	HNF ± compression élastique HBPM ± compression élastique Compression mécanique intermittente	D
	+	HBPM	D
Élevé		HBPM/HNF + compression élastique ou mécanique intermittente	A à C

Tableau 22-X Recommandations concernant la thromboprophylaxie chez le patient brûlé (d'après [4]).

Risque chirurgical	*Risque patient*	*Recommandations*	*Grade*
Faible	–	Contention élastique ou rien	D
		HBPM doses modérées ± compression élastique	
Modéré	–	HBPM doses modérées	D
	+	HBPM doses élevées	D
Élevé		HBPM doses élevées ou HNF IV	D

rétrospective portant sur plus de 4100 patients, l'incidence de TVP se situait aux environs de 0,25 % malgré une prophylaxie systématique par anticoagulants [36]. L'âge avancé et l'étendue des brûlures constituaient des facteurs de risque. Il semblerait que le cathétérisme fémoral prolongé soit également à prendre en considération dans l'évaluation du risque. Les HBPM ou l'HNF sont le plus souvent utilisées comme anticoagulants (Tableau 22-X).

Situations particulières

Patients sous anti-agrégants plaquettaires

Toutes les recommandations présentées ci-dessus concernent les patients pour lesquels il n'existe pas de risque hémorragique surajouté. Toutes les situations pouvant favoriser une augmentation du risque hémorragique nécessitent une évaluation au cas par cas avant d'administrer un anticoagulant, comme par exemple, chez les patients sous anti-agrégants plaquettaires (AAP).

La prise d'AAP en péri-opératoire augmente le risque hémorragique et l'administration d'anticoagulants impose le plus souvent une décision collégiale mûrement réfléchie dans ce contexte. Pour rendre la situation plus complexe, le développement de nouveaux stents coronariens dits pharmaco-actif, impose généralement une double anti-agrégation plaquettaire pendant plusieurs mois. Comme mentionné au paragraphe « Prophylaxie de la maladie thrombo-embolique en anesthésie – Principales indications », l'aspirine ne peut être considérée comme un moyen médicamenteux pour la prophylaxie thrombo-embolique veineuse, malgré certains résultats de la littérature et notamment de l'étude PEP [12].

Dans le cadre de la prévention primaire, les AAP peuvent être stoppés plusieurs jours avant une intervention chirurgicale. La prophylaxie de la maladie thrombo-embolique peut suivre les recommandations citées auparavant, en l'absence d'autres troubles de l'hémostase. Dans le cadre de la prévention secondaire, en dehors de certaines chirurgies spécifiques (neurochirurgie, chambre postérieure de l'œil, résection prostatique...), il est recommandé de poursuivre les AAP durant la période péri-opératoire, en raison des conséquences néfastes voire fatales d'une thrombose de stent notamment. Si le risque hémorragique est jugé trop important, une interruption de 5 jours au maximum du clopidogrel, associée à un relais ou la poursuite de l'aspirine seule, peuvent être recommandés. En cas d'arrêt pré-opératoire des AAP, une reprise le soir même est souvent de mise, avec un intérêt probable pour une dose de charge concernant le clopidogrel (300 mg le soir de l'intervention puis 75 mg/j) [3].

Le risque réel hémorragique péri-opératoire des patients sous AAP est difficile à évaluer. Il existe peu de données dans la littérature, notamment avec le clopidogrel. Le risque basal de saignement augmente de 1,5 fois [médiane, IC25-75 % = 1-2,5] avec l'aspirine et varie en fonction du type de chirurgie (nul pour des procédures dermatologiques et plus élevé pour les biopsies de prostate) [37]. La plupart du temps, les études concluent à un excès de saignement, sans augmentation de la mortalité des patients traités par aspirine [12, 38]. Les données concernant le clopidogrel sont encore plus limitées et reposent sur des cas cliniques. Aucune étude n'a mis en évidence une surmortalité par saignement, liée à la poursuite des AAP, contrairement à l'arrêt de ces derniers. Rajouter un anticoagulant dans ce contexte expose probablement à un risque majoré de saignements. Certes, certains travaux ont conclu que l'association d'une HBPM avec les AINS ou l'aspirine n'augmentait ni le saignement, ni la transfusion de façon significative [39]. La question avec le clopidogrel seul ou associé à l'aspirine reste de mise. Dans ce contexte, la question de la réduction de la mortalité postopératoire grâce aux anticoagulants se pose. La méta-analyse de Freedman, regroupant 10 929 patients opérés d'une PTH, ne montre pas de différence en termes d'EP fatales et de décès entre les groupes bénéficiant d'une prévention par HBPM, HNF, aspirine, compression pneumatique intermittente ou... placebo [8]. Les différentes recommandations insistent sur la nécessité de décaler la première injection d'anticoagulants tant que le risque hémorragique persiste. Peu de données permettent de quantifier l'augmentation du risque d'ETE secondaire à un retard de mise en route du traitement. En revanche, plusieurs études ont souligné que le degré d'anticoagulation péri-opératoire influençait le risque hémorragique, sans pour autant gagner en efficacité [1].

Généralement la prophylaxie médicamenteuse débute dans les premières heures après la fin de la chirurgie. Cette pratique provient à la fois des craintes de risques (peu évalués) de survenue d'une thrombose dans les heures suivant une chirurgie et de la méthodologie utilisée dans la plupart des études. Pourtant, l'étude Flextra a montré que retarder la première dose de fondaparinux le lendemain de l'intervention d'une arthroplastie n'augmentait pas l'incidence d'ETE comparé à une injection 8 heures après la fin de l'acte chirurgical [14]. Dans ces conditions, en l'absence de données irréfutables, il semble licite de différer de quelques heures, voire de quelques jours, le démarrage du traitement anticoagulant, une fois que le risque hémorragique est jugé acceptable par l'équipe médicochirurgicale. Cette proposition reste cependant empirique, faute de données scientifiques.

Aucune étude ne permet de privilégier une HBPM par rapport à une autre ou au fondaparinux dans le cadre de la prophylaxie de la maladie thrombo-embolique chez des patients traités par AAP. La survenue d'une décompensation coronarienne en postopératoire chez ces patients impose le plus souvent une orientation vers une table de coronarographie. Dans ce cas, un traitement par anticoagulant est généralement associé aux AAP en attendant une éventuelle angioplastie. Dans ce contexte, il semble intéressant de souligner les résultats des études OASIS avec le fondaparinux [40]. En effet, comparé à une stratégie basée sur l'héparine (HNF ou HBPM), le fondaparinux à dose préventive (2,5 mg) a montré une réduction de la mortalité, des événements ischémiques et des saignements majeurs chez des patients présentant un syndrome

coronarien aigu ST+ et ST-. Ainsi, ce médicament à dose préventive pourrait être indiqué en première intention chez ces patients à risque cardiovasculaire sous AAP, agissant à la fois, sur le versant prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse et, le cas échéant, curatif d'une décompensation coronarienne.

Bien entendu, les moyens de prévention mécanique doivent être privilégiés chez ces patients, en attendant de débuter l'anticoagulant [3, 4]. Des études supplémentaires sont indispensables afin de mieux définir les situations à risque à la fois thrombotique (artérielle et veineuse) et hémorragique. Une étude rétrospective a ainsi démontré l'intérêt d'une telle stratification, permettant de recourir soit à l'aspirine associée à la compression pneumatique intermittente, soit à une prévention classique par HBPM selon le niveau de risque [41]. Il est possible que les patients sous AAP ayant peu de facteurs de risque puissent bénéficier d'une prévention mécanique après chirurgie majeure. En revanche, ceux qui cumulent les facteurs de risque bénéficieront probablement de l'association d'un traitement médicamenteux supplémentaire par HBPM, fondaparinux, voire les nouveaux anticoagulants oraux.

En attendant, la priorité chez les patients traités par AAP en prévention secondaire est de limiter, voire d'interdire, l'arrêt des AAP dans la majorité des situations chirurgicales. Concernant la prévention de la maladie thrombo-embolique, les moyens mécaniques sont à privilégier. L'introduction d'un anticoagulant sera probablement différée de quelques heures, voire de quelques jours.

Prophylaxie et insuffisance rénale

De nombreux anticoagulants sont exposés à un risque d'accumulation lorsque la fonction rénale se détériore. Ce risque est particulièrement fréquent chez le sujet âgé. Dans ces conditions, la marge de manœuvre se réduit et la prophylaxie est souvent sous-utilisée alors que le risque thrombotique persiste, voire est augmenté [42]. Les HBPM présentent une contre-indication relative en cas d'insuffisance rénale sévère à dose prophylactique, alors qu'ils sont absolument contre-indiqués en curatif, lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min. L'AMM du fondaparinux contre-indique ce médicament en cas de clairance de la créatinine inférieure à 20 mL/min, en préventif et curatif. Cependant, de nombreuses études ont souligné les risques hémorragiques à la dose de 2,5 mg chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. Dans tous les cas, le calcul de la clairance de la créatinine reste fondamental.

La gestion de la prophylaxie chez les patients présentant une insuffisance rénale reste débattue à ce jour et aucun consensus n'arrive à se dégager parmi les experts. Le risque hémorragique sous enoxaparine est augmenté chez l'insuffisant rénal sévère avec un odd ratio supérieur à 2, surtout lorsqu'elle est prescrite à dose curative [43]. Par ailleurs, il existe également une augmentation du risque thrombotique dans cette population. Finalement, la prophylaxie consiste, ici aussi, à évaluer le rapport bénéfice/risque dans un contexte où les risques, à la fois thrombotiques et hémorragiques, sont augmentés.

Le recours à la biologie reste d'une aide limitée dans ces situations. Il ne semble pas exister de relation entre l'activité anti-Xa et la valeur de la clairance de la créatinine chez l'insuffisant rénal léger ou modéré [44]. En revanche, l'activité anti-Xa augmente en cas d'insuffisance rénale sévère [45]. Certaines recommandations proposent de suivre l'activité anti-Xa en cas de risques hémorragiques élevés [4]. Cependant, il n'existe aucune corrélation entre la valeur de l'activité anti-Xa et le risque hémorragique. Par ailleurs, peu de données permettent de connaître les valeurs seuils de l'anti-Xa dans le cadre de la prophylaxie et il est admis que les limites de ces valeurs varient en fonction de l'HBPM. Dans ces conditions, le suivi de l'activité anti-Xa semble peu informatif chez ces patients.

De nombreux protocoles proposent de remplacer les HBPM en cas d'insuffisance rénale par de l'HNF. Cette attitude ne repose sur aucune étude clinique validée. L'HNF ne présente pas de contre-indications en cas d'insuffisance rénale sévère (simple précaution d'emploi), pouvant justifier sa prescription dans ces cas. En cas d'insuffisance rénale modérée, la controverse reste de mise. Pour les chirurgies à risque thrombotique élevé, trois injections quotidiennes sont recommandées, y compris en prophylaxie, ce qui n'est pas toujours réalisé en pratique quotidienne. Par ailleurs, les HBPM ont montré une efficacité supérieure à l'HNF aussi bien dans un contexte médical [46] que chirurgical [47]. Or le risque thrombotique est augmenté dans l'insuffisance rénale. Enfin, certaines études ont montré que chez le patient coronarien avec une insuffisance rénale, le risque hémorragique était comparable entre les HBPM et les HNF [48]. L'HNF semble être réservée en cas d'insuffisance rénale sévère.

Parmi les autres solutions envisagées, certaines recommandations proposent de diminuer les doses d'anticoagulants chez les patients présentant une insuffisance rénale [3]. Cette recommandation a été à l'origine d'une certaine confusion dans plusieurs centres (posologie diminuée, injection un jour sur deux...). Le problème est que cette recommandation n'apporte pas d'éléments sur la réduction des doses. Il est vrai qu'il n'existe aucune donnée dans la littérature permettant d'apporter des réponses. L'étude Propice a montré l'intérêt du fondaparinux à 1,5 mg par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, sans augmentation de l'incidence des ETE, ni hémorragique. Ce médicament possède une AMM européenne. Malheureusement, en France, la commission de transparence a refusé d'autoriser son remboursement. Les nouveaux anticoagulants oraux peuvent être prescrits en cas d'insuffisance rénale modérée mais uniquement dans le cadre de la prophylaxie après prothèse totale de hanche ou de genou. Le rivaroxaban ne nécessite aucune adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale. Des études spécifiques de phase IV sont encore nécessaires pour confirmer définitivement ces données. Le dabigatran etexilate est le seul anticoagulant à ce jour présentant une posologie diminuée, spécifiquement étudiée en cas d'insuffisance rénale modérée. C'est le seul médicament permettant de suivre les recommandations américaines [3]. Ces indications limitées dans le cadre de l'AMM constituent le principal inconvénient. Enfin, l'apixaban, métabolisé essentiellement par le foie, pourrait présenter un avantage chez l'insuffisant rénal. L'avenir devrait permettre de confirmer la place de ce médicament dans cette situation.

En résumé, le risque thrombotique et hémorragique est augmenté chez l'insuffisant rénal. Le recours systématique à l'HNF n'est pas justifié, en dehors des insuffisances rénales sévères. Les recommandations visant à diminuer la dose d'anticoagulants ou de monitorer l'activité anti-Xa sont limitées en pratique clinique. Le dabigatran etexilate à 75 mg apporte une solution dans le cadre de la PTG et de la PTH. Le développement de l'apixaban pourrait être une alternative intéressante. Une surveillance rapprochée est de mise chez ces patients. Le Tableau 22-XI résume les possibilités chez l'insuffisant rénal.

Tableau 22-XI Liste des anticoagulants susceptibles d'être utilisés dans le cadre de l'insuffisance rénale sévère ou modérée. Dans tous les cas, une surveillance clinique accrue est recommandée.

Insuffisance rénale sévère	*Héparine non fractionnée*
Insuffisance rénale modérée	HBPM* Fondaparinux 1,5 mg Dabigatran etexilate 75 mg Rivaroxaban Apixaban**

* Réduction des doses pour certains, sans plus de précision.
** AMM en cours, intérêts pharmacologiques à confirmer.

Prophylaxie de la maladie thrombo-embolique en réanimation

L'incidence d'ETE est élevée en réanimation. Sans prophylaxie, le risque de développer une TVP après traumatisme ou en cas de défaillance de plusieurs organes dépasse les 50 % et l'EP représente la 3e cause de mortalité chez les patients vivant après le premier jour [30]. Les lésions médullaires, les fractures des membres inférieurs ou du bassin, la voie veineuse fémorale, l'âge avancé, une immobilisation prolongée ou tout retard dans la mise en route de la prophylaxie sont autant de facteurs de risque indépendants de survenue d'une TVP [39, 50]. La recherche systématique de TVP, notamment par Doppler, ne peut être recommandée en routine, notamment chez les patients bénéficiant d'une prophylaxie par HBPM. Cette attitude peut se justifier au cas par cas, chez certains patients à risque thrombo-embolique élevé et pour lesquels une prévention médicamenteuse précoce n'a pu être réalisée [51]. L'apport de la biologie (D-dimère, test d'hypercoagulabilité) n'est pas prédictif de la survenue d'une TVP, aussi bien dans un contexte médical que chirurgical [52].

La prophylaxie de la maladie thrombo-embolique repose également sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour chaque patient et dans chaque situation. Les troubles de la coagulation, fréquemment associés aux pathologies justifiant un séjour en réanimation, doivent être pris en compte de façon spécifique. De façon générale, tous les patients doivent bénéficier d'une prophylaxie, en l'absence de contre-indication. Dans le cas d'un traumatisme, une contre-indication, tout du moins temporaire, peut se justifier dans le cadre des traumatismes crâniens avec lésions cérébrales, les lésions rachidiennes incomplètes avec hématome rachidien (suspect ou prouvé) et la présence d'un saignement non contrôlé (hématome intra- ou rétropéritonéal par exemple) [5]. Il en est de même des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques. L'association d'une thrombopénie (< 50 000/mm^3), et/ou d'une diminution du taux de prothrombine (< 30 %) nécessite de surseoir à la prophylaxie médicamenteuse. Dans ces conditions, les moyens mécaniques se positionnent en première intention, notamment la compression pneumatique intermittente (*voir* ci-avant). Les données de la littérature sont cependant contradictoires concernant ces différents moyens. Une méta-analyse en 2000 a même conclu en l'absence de différence comparée à l'absence de prophylaxie [53]. Si ces moyens mécaniques ne peuvent être proposés en routine chez tous les patients, ils restent recommandés en présence d'une contre-indication aux anticoagulants (hémorragique active, risque élevé de saignement…) [54]. Dans ce cas, le dispositif doit être mis en place au niveau des deux jambes et laissé en permanence jusqu'à déambulation complète du patient. Bien entendu, une prophylaxie médicamenteuse doit prendre le relais dès que possible.

Lorsqu'un anticoagulant peut être prescrit, le choix se porte en premier lieu vers les HBPM dont l'efficacité est souvent supérieure à l'HNF, notamment dans le cadre des traumatismes [55]. Par ailleurs, les HBPM présentent un moindre risque de développer une thrombopénie induite par les héparines. L'HNF n'a pas montré de supériorité comparé à l'absence de prophylaxie dans cette population [53]. Bien entendu, le choix devra tenir compte de la fonction rénale. Chez les patients de réanimation médicale, une des plus grandes études multicentriques a conclu que l'HBPM n'était pas supérieure à l'HNF en termes de TVP, d'hémorragies majeures et de décès [56]. En revanche, l'incidence d'EP était significativement diminuée dans le groupe HBPM (1,3 % versus 2,3 %).

Le recours au filtre cave n'est pas recommandé dans le cadre de la prévention primaire en réanimation [5, 30]. L'analyse de la littérature n'a pas permis de démontrer une diminution de l'incidence des embolies pulmonaires [57]. En revanche, le filtre cave peut être responsable d'une augmentation de certaines complications, précoces et tardives [58].

En dehors des contre-indications limitées, les HBPM à dose prophylactique devraient être démarrées rapidement après un traumatisme, une fois l'hémostase obtenue. Chez la plupart des traumatisés, la première injection d'HBPM peut avoir lieu dans les 36 heures suivant le traumatisme. Une étude prospective a montré chez plus de 740 patients traumatisés (dont 174 avec traumatisme crânien), l'intérêt de démarrer précocement l'HBPM, sans augmentation de l'incidence de saignements, notamment cérébraux [59]. L'attente d'une chirurgie ne peut justifier le retard de la mise en route de la prophylaxie, ni son retrait dans la plupart des procédures. La durée optimale de la prophylaxie n'est pas connue, en l'absence de données scientifiques. Généralement, elle est recommandée jusqu'à la sortie de l'hôpital.

Conclusion

De nombreuses situations aussi bien en anesthésie qu'en réanimation justifient une prophylaxie de la maladie thrombo-embolique afin de limiter la morbimortalité de la TVP et/ou de l'EP. Cependant dans de nombreux cas, les données scientifiques font défaut, ce qui limite le niveau des recommandations. Une stratégie basée à la fois sur le risque chirurgical et sur le risque lié au patient est recommandée aussi bien en réanimation que dans les services chirurgicaux. Lorsqu'il existe un risque hémorragique particulier, le rapport bénéfice/risque doit prévaloir pour chaque patient et en fonction de la situation. Ce rapport peut également évoluer au cours du temps, nécessitant une réévaluation périodique. Lorsque le risque hémorragique est considéré comme trop élevé, la prévention mécanique peut être recommandée. Toutefois, l'administration d'anticoagulants doit être démarrée dès que le risque hémorragique est considéré comme acceptable. Enfin, chez le patient coronarien, le traitement par anti-agrégants plaquettaires doit prévaloir sur la prophylaxie de la maladie

thrombo-embolique. Dans la plupart des situations, les HBPM présentent une supériorité par rapport à l'HNF. Cette dernière ne doit être considérée que dans les rares situations où l'HBPM est contre-indiquée (insuffisance rénale sévère notamment). Les nouveaux anticoagulants comme le fondaparinux, le rivaroxaban, l'apixaban ou le dabigatran etexilate présentent des avantages permettant de les proposer en première intention dans des situations spécifiques. Malheureusement, la plupart des études avec ces médicaments se limitent à la chirurgie orthopédique voire traumatologique. De nouvelles molécules sont en cours d'évaluation, permettant d'envisager les possibilités dans un avenir proche.

BIBLIOGRAPHIE

1. Samama CM, Vray M, Barre J, et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement: a comparison of low-molecular-weight heparin with oral anticoagulant. Arch Intern Med. 2002;162:2191-6.
2. Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients having surgery: summary of NICE guidance. BMJ. 2007;334:1053-4.
3. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, et al. Executive summary: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines, 8th edition. Chest. 2008;133:71S-109S.
4. Samama CM, Albaladejo P, Benhamou D, et al. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. Eur J Anaesthesiol. 2006;23:95-116.
5. Mercat A, SRLF. Recommandations d'expert : prévention de la maladie thrombo-embolique en réanimation. Réanimation. 2001;10:456-61.
6. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. Thromb Haemost. 2003;90:446-55.
7. Cook D, Crowther M, Meade M, et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. Crit Care Med. 2005;33:1565-71.
8. Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH Jr, et al. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2000;82-A:929-38.
9. Handoll HH, Farrar MJ, McBirnie J, et al. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures. Cochrane Database Syst Rev. 2002. CD000305.
10. Amaragiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000:CD001484.
11. Warwick D, Harrison J, Glew D, et al. Comparison of the use of a foot pump with the use of low-molecular-weight heparin for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. A prospective, randomized trial. J Bone Joint Surg Am. 1998;80:1158-66.
12. Anonymous. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: pulmonary embolism prevention (PEP) trial. Lancet. 2000;355:1295-302.
13. Delavenne X, Zufferey P, Baylot D, et al. Population pharmacokinetics of fondaparinux administered at prophylactic doses after major orthopaedic surgery in everyday practice. Thromb Haemost. 2010;104:252-60.
14. Colwell CW Jr, Kwong LM, Turpie AG, Davidson BL. Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopaedic surgery. J Arthroplasty. 2006;21:36-45.
15. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European society of anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2010;27:999-1015.
16. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American society of regional anesthesia and pain medicine evidence-based guidelines, 3rd edition. Reg Anesth Pain Med. 2010;35:64-101.
17. Singelyn FJ, Verheyen CC, Piovella F, et al. The safety and efficacy of extended thromboprophylaxis with fondaparinux after major orthopedic surgery of the lower limb with or without a neuraxial or deep peripheral nerve catheter: the EXPERT study. Anesth Analg. 2007;105:1540-7.
18. Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG, et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. J Bone Joint Surg Br. 2009;91:636-44.
19. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. Lancet. 2010;375:807-15.
20. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. N Engl J Med. 2010;363:2487-98.
21. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost. 2007;5:2178-85.
22. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2007;370:949-56.
23. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51.
24. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2009. CD004318.
25. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. Br J Surg. 2005;92:1212-20.
26. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, et al. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. Ann Intern Med. 2007;146:211-22.
27. Che Yaakob CA, Dzarr AA, Ismail AA, et al. Anticoagulant therapy for deep vein thrombosis (DVT) in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2010:CD007801.
28. Knol HM, Schultinge L, Erwich JJ, Meijer K. Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. J Thromb Haemost. 2010;8:1876-9.
29. Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. J Vasc Surg. 2007;45:335-41.
30. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines, 8th edition. Chest. 2008;133:381S-453S.
31. Ramos R, Salem BI, De Pawlikowski MP, et al. The efficacy of pneumatic compression stockings in the prevention of pulmonary embolism after cardiac surgery. Chest. 1996;109:82-5.
32. Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. Cancer. 2000;89:640-6.
33. Ruff RL, Posner JB. Incidence and treatment of peripheral venous thrombosis in patients with glioma. Ann Neurol. 1983;13:334-6.
34. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. N Engl J Med. 1998;339:80-5.
35. Barret JP, Dziewulski PG. Complications of the hypercoagulable status in burn injury. Burns. 2006;32:1005-8.

36. Fecher AM, O'Mara MS, Goldfarb IW, et al. Analysis of deep vein thrombosis in burn patients. Burns. 2004;30:591-3.
37. Burger W, Chemnitius JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. J Intern Med. 2005;257:399-414.
38. Belisle S, Hardy JF. Hemorrhage and the use of blood products after adult cardiac operations: myths and realities. Ann Thorac Surg. 1996;62:1908-17.
39. Dahl OE, Ogren M, Agnelli G, et al. Assessment of bleeding after concomitant administration of antiplatelet and anticoagulant agents in lower limb arthroplasty. Pathophysiol Haemost Thromb. 2006;35:428-34.
40. Mehta SR, Boden WE, Eikelboom JW, et al. Antithrombotic therapy with fondaparinux in relation to interventional management strategy in patients with ST- and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an individual patient-level combined analysis of the fifth and sixth Organization to assess strategies in ischemic syndromes (OASIS 5 and 6) randomized trials. Circulation. 2008;118:2038-46.
41. Dorr LD, Gendelman V, Maheshwari AV, et al. Multimodal thromboprophylaxis for total hip and knee arthroplasty based on risk assessment. J Bone Joint Surg Am. 2007;89:2648-57.
42. Di Minno G, Tufano A. Challenges in the prevention of venous thromboembolism in the elderly. J Thromb Haemost. 2004;2:1292-8.
43. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. Ann Intern Med. 2006;144:673-84.
44. Desjardins L, Bara L, Boutitie F, et al. Correlation of plasma coagulation parameters with thromboprophylaxis, patient characteristics, and outcome in the MEDENOX study. Arch Pathol Lab Med. 2004;128:519-26.
45. Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. Thromb Res. 2002;105:225-31.
46. Leizorovicz A, Mismetti P. Preventing venous thromboembolism in medical patients. Circulation. 2004;110:IV13-9.
47. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001;88:913-30.
48. Spinler SA, Inverso SM, Cohen M, et al. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI 11B studies. Am Heart J. 2003;146:33-41.
49. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, et al. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American college of surgeons national trauma data bank. Ann Surg. 2004;240:490-6;discussion 496-8.
50. Nathens AB, McMurray MK, Cuschieri J, et al. The practice of venous thromboembolism prophylaxis in the major trauma patient. J Trauma. 2007;62:557-62;discussion 562-3.
51. Schwarcz TH, Quick RC, Minion DJ, et al. Enoxaparin treatment in high-risk trauma patients limits the utility of surveillance venous duplex scanning. J Vasc Surg. 2001;34:447-52.
52. Crowther MA, Cook DJ, Griffith LE, et al. Neither baseline tests of molecular hypercoagulability nor D-dimer levels predict deep venous thrombosis in critically ill medical-surgical patients. Intensive Care Med. 2005;31:48-55.
53. Velmahos GC, Kern J, Chan LS, et al. Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report - part I: Analysis of risk factors and evaluation of the role of vena caval filters. J Trauma. 2000;49:132-8.
54. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. Neurology. 2005;65:865-9.
55. Geerts WH, Jay RM, Code K I, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1996;335:701-7.
56. Cook D, Meade M, Guyatt G, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. N Engl J Med. 2011;364:1305-14.
57. Velmahos GC, Kern J, Chan LS, et al. Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report - part II: Analysis of risk factors and evaluation of the role of vena caval filters. J Trauma. 2000;49:140-4.
58. Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Velmahos GC, et al. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. J Trauma. 2007;62:17-24.
59. Cothren CC, Smith WR, Moore EE, Morgan SJ. Utility of once-daily dose of low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in multisystem trauma patients. World J Surg. 2007;31:98-104.

23 HYPERTHERMIE MALIGNE

Renée KRIVOSIC-HORBER, Nicole MONNIER
et Anne-Frédérique DALMAS

L'hyperthermie maligne de l'anesthésie (HM), complication rare mais potentiellement grave doit rester présente dans les préoccupations des anesthésistes-réanimateurs. En effet, l'administration de tous les anesthésiques halogénés et/ou du curare dépolarisant : succinylcholine, peut déclencher une crise chez un sujet apparemment sain, crise qui peut conduire à la mort en l'absence de diagnostic et de traitement suffisamment précoces. Le mécanisme de la crise est un hypercatabolisme paroxystique induit dans le muscle strié squelettique par les anesthésiques volatils halogénés et/ou le curare dépolarisant, chez des individus souffrant d'une anomalie génétique. La désignation « HM » a persisté quoique l'hyperthermie soit un symptôme tardif de la crise. Ce désordre pharmacogénétique du muscle squelettique est généralement associé à des mutations dans le canal calcique récepteur de la ryanodine (RyR1) du réticulum sarcoplasmique (RS). Les crises HM déclenchées par l'anesthésie s'observent non seulement chez l'homme mais également dans d'autres espèces, en particulier certaines races de porcs. L'existence de ce modèle animal a permis la compréhension du mécanisme de la crise, la découverte d'un traitement efficace (le dantrolène) et la localisation des anomalies génétiques responsables [1, 2].

Épidémiologie

L'évaluation de la prévalence des crises HM dépend de beaucoup de facteurs, en particulier des critères de diagnostic, des techniques et des médicaments anesthésiques employés. Elle est estimée entre 1/15 000 et 1/50 000 anesthésies avec les agents déclenchants [3]. Toutes les ethnies sont concernées. Une forte prédominance est notée dans la tranche d'âge entre 10 et 20 ans sans qu'une explication claire n'ait été proposée. Bien que la transmission ne soit pas liée au sexe, les sujets masculins semblent plus concernés (rapport masculin/féminin 1,5). Une méta-analyse de 336 publications rapporte en 1993, 503 cas de crises HM suspectées, mais non prouvées par des tests de contracture. Les âges des patients vont du nouveau-né (réaction à l'anesthésie pour césarienne) à 73 ans. L'âge moyen était de 18,3 ans et 52,1 % avaient moins de 15 ans versus 10 % dans la population chirurgicale générale. Un antécédent d'anesthésie générale non compliquée était retrouvé dans 21 % des cas. On retrouvait plus de chirurgie d'anomalies congénitales et de chirurgie musculosquelettique. La mortalité a diminué en fonction du temps passant de 80 % avant 1965 à 16 % après 1980 [4]. Le groupe d'Ellis est le premier à avoir analysé les crises HM survenant chez des sujets dont la sensibilité HM est prouvée par des tests de contracture (IVCT). La majorité (61 %) des 197 probants (premier membre d'une famille à avoir présenté une réaction évoquant un diagnostic de crise HM) classés comme sensibles par les IVCT étaient des enfants et des adolescents de moins de 19 ans. Ils avaient été classés ASA 1 ou 2 en pré-opératoire et la mortalité (24 %) était non prévisible [5].

Physiopathologie (Figure 23-1c)

Couplage excitation-contraction physiologique

La propagation du potentiel d'action le long du nerf moteur vers les terminaisons des fibres nerveuses entraîne la libération dans la jonction neuromusculaire d'acétylcholine qui agit sur les récepteurs post-synaptiques et provoque une dépolarisation du sarcolemme (membrane plasmique de la cellule musculaire). La dépolarisation est transmise aux tubules T, invaginations du sarcolemme où sont localisés les complexes de mobilisation du calcium. Ces complexes, aussi appelés triades, sont formés par la juxtaposition d'un tubule T et de deux citernes terminales du réticulum sarcoplasmique (RS). Les deux canaux ioniques responsables du couplage excitation-contraction sont localisés dans la triade, le récepteur des dihydropyridines (DHPR) dans la membrane plasmique des tubules T et le récepteur de la ryanodine (RYR1) dans la membrane du RS. Le DHPR est un canal calcique dépendant du voltage. La dépolarisation de la membrane provoque son ouverture et l'activation du récepteur RYR1 par interaction physique et fonctionnelle avec le DHPR. L'ouverture du canal RYR1 activé permet le relargage du calcium contenu dans le RS ce qui entraîne une augmentation du taux de calcium intracellulaire qui va être à l'origine de la contraction musculaire. Lorsque la fibre musculaire est au repos, les liaisons entre les deux protéines contractiles, actine et myosine, sont inhibées par le complexe de la troponine. L'augmentation de la concentration calcique intracellulaire provoque une levée de cette inhibition, le glissement relatif des filaments d'actine et de myosine et le raccourcissement des sarcomères à l'origine de la contraction musculaire. La relaxation se produit quand la stimulation nerveuse s'arrête, les canaux calciques se referment et les ions calcium sont recaptés dans le RS par les ATPases calcium-dépendantes (SERCA). L'énergie nécessaire au travail musculaire provient de trois sources : la créatine phosphate sous l'effet des créatines phosphokinases (CPK), le métabolisme oxydatif dans les mitochondries et la glycolyse anaérobie.

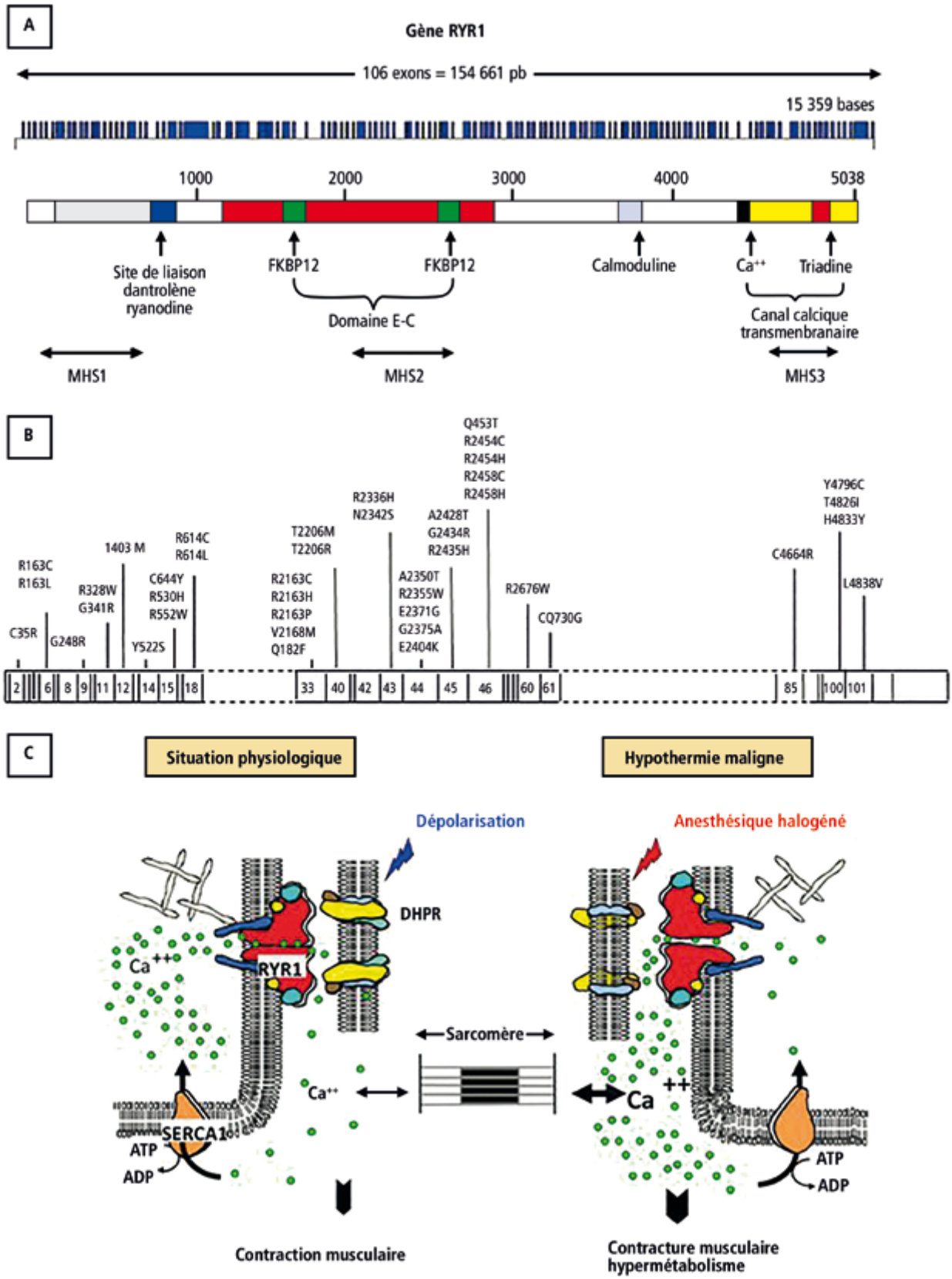


Figure 23-1 Récepteur de la ryanodine.
A : (de haut en bas) : Représentation schématique du gène, du transcrit, du monomère protéique et des points chauds de mutations HM (MHS).
B : Localisation exonique des mutations responsables de l'hyperthermie maligne dans les domaines MHS.
C : Schéma du complexe de mobilisation du calcium (triade) en situation physiologique et en situation de crise d'hyperthermie maligne. (RYR1 : récepteur de la ryanodine, DHPR = récepteur des dihydropyridines, Ca : calcium, SERCA1 : ATPase-pompe à calcium)

Le métabolisme aérobie est très efficace produisant 36 molécules d'ATP pour 1 molécule de glucose et entraîne une augmentation importante et immédiate de la consommation d'O_2 et de la libération de CO_2. Un pourcentage de l'énergie est dissipé sous forme de chaleur, conduisant à une augmentation de la température corporelle. Si la production de l'énergie par le métabolisme aérobie n'est pas suffisante, parce que l'activité du muscle est trop élevée (sprint) ou trop longue (marathon), le métabolisme anaérobie « est sollicité ». Il est beaucoup moins efficace, produisant seulement 3 molécules d'ATP par molécule de glucose et libérant de l'acide lactique.

Crise HM

Dans la crise HM, les canaux calciques RYR1 mutés s'ouvrent anormalement en présence d'un agent anesthésique volatil halogéné et/ou du curare dépolarisant. La sortie massive de calcium provoque une contraction musculaire anormale, une dérégulation et un emballement du métabolisme d'intensité variable. Il n'y a aucune relaxation tant que l'anesthésique est présent. L'hypermétabolisme musculaire très intense et/ou très prolongé entraîne toujours une souffrance musculaire qui se manifeste par des douleurs et des signes indirects d'augmentation de la perméabilité du sarcolemme. On observe une augmentation du taux sanguin de substances intrasarcoplasmiques. La cinétique de ces augmentations est fonction du poids moléculaire : l'hyperkaliémie est immédiate et transitoire (les pompes Na-K-ATPase continuent à fonctionner), la myoglobine va colorer les urines, le pic sanguin est entre 2 et 3 heures, alors que le pic sanguin de CPK est plus tardif entre 12 et 24 heures. La crise HM n'est réversible à l'arrêt des anesthésiques déclenchants que dans sa phase initiale. Dans les formes historiques, la mort était observée sur la table d'opération, le patient étant raide et brûlant. Les causes de la mort sont probablement l'hyperthermie et l'épuisement métabolique.

Description clinique

Médicaments déclenchant la crise d'hyperthermie maligne

Tous les agents anesthésiques volatils halogénés sont concernés : halothane méthoxyflurane, enflurane, isoflurane, sevoflurane et desflurane. Des études ont montré que les agents les plus récents entraînent une contracture plus faible que l'halothane sur le muscle in vitro, comme dans le modèle de porc in vivo [6]. Ces données semblent confirmer les observations chez l'homme de crises plus retardées et plus progressives qui pourraient rendre le diagnostic plus difficile. Les réponses peuvent dépendre de beaucoup de facteurs, soit liés à la mutation : pénétrance variable, soit liés à l'environnement. Un patient HMS peut être victime d'une crise fulminante même s'il a été exposé auparavant aux agents déclenchants sans problème. Le curare dépolarisant renforce et accélère la crise HM expérimentalement sur le modèle porcin et en clinique humaine sous la forme d'un spasme des masséters (SPM). L'induction par inhalation suivie d'une injection de succinylcholine, entraîne chez le sujet sensible un SPM empêchant l'intubation trachéale, suivi de l'ensemble des autres signes, crise résolutive, si le diagnostic est évoqué et les anesthésiques par inhalation supprimés. Il n'y a actuellement aucun rapport documenté sur le déclenchement d'une crise fulminante par le curare dépolarisant en l'absence d'agent halogéné chez un patient dont la sensibilité HM a été prouvée par IVCT ou génétique. La succinylcholine pourrait ouvrir les canaux RYR1 mutés pendant la phase de dépolarisation, induisant une augmentation de tonus musculaire, particulièrement des masséters, mais seulement pendant la durée d'action du curare soit de 5 à 10 minutes. En revanche, le caractère non déclenchant de tous les autres agents anesthésiques semble maintenant acquis [7].

Signes cliniques de la crise d'hyperthermie maligne

Trois groupes de symptômes sont observés traduisant l'hypermétabolisme, la rigidité musculaire et la souffrance musculaire (rhabdomyolyse). Le délai entre l'induction anesthésique et l'apparition des premiers signes est très variable. Il est inférieur à une minute en cas d'induction par halogéné et succinylcholine. Le délai peut atteindre plusieurs heures. Il semble peu probable qu'une crise HM débute dans la période postopératoire, après la fin de l'administration des agents déclenchants [8].

Hypercapnie

Le premier signe d'hypermétabolisme est une augmentation significative de $PetCO_2$ visualisée sur le capnographe. L'augmentation de VO_2 est suggérée par la diminution de $FetO_2$. La crise HM ne provoque pas de désaturation précoce du sang artériel, en raison du haut niveau de FIO_2 employé pendant l'anesthésie. La tachypnée peut être évocatrice chez un patient en ventilation spontanée, en réponse à l'hyperproduction de CO_2. L'acidose est d'abord hypercapnique, puis évolue vers une acidose mixte par accumulation d'acide lactique. C'est un signe de gravité. La tachycardie est presque constante, mais banale surtout en anesthésie pédiatrique et donc non spécifique. Les arythmies ventriculaires, souvent liées à l'hyperkaliémie de la rhabdomyolyse, sont fréquentes mais pas constantes. Les signes de défaillance circulatoire sont tardifs, car au début de la crise, le débit cardiaque est élevé proportionnellement à l'hypermétabolisme.

Hyperthermie

L'hyperthermie est habituellement retardée. Elle est plus précoce chez les enfants dont la masse corporelle est plus basse. La température corporelle peut atteindre 43 °C dans les formes fulminantes précédant de peu la mort.

Rigidité musculaire

La rigidité musculaire est un signe spécifique, mais tardif et non constant. Elle s'observe d'abord au niveau des masséters (spasme des masséters), car ces muscles sont très puissants et que la limitation de l'ouverture de bouche n'échappe pas à l'anesthésiste au moment de l'intubation trachéale. La rigidité s'étend ensuite à tout le corps. Dans la crise HM fulminante, il est impossible de plier les bras et surtout les jambes, car cette rigidité résiste à la curarisation. L'absence de rigidité dans des crises HM mortelles authentifiées par des IVCT positifs ou présence de mutations HM chez des personnes de la famille, s'expliquerait par la survenue du décès alors que seuls des muscles peu accessibles sont en contracture.

Élévation des CPK

Les stigmates de rhabdomyolyse doivent être systématiquement recherchés : hyperkaliémie précoce, grave mais fugace ; urines rouges du fait de la présence de myoglobine dont le pic sanguin est entre 2 et 4 heures ; élévation du taux de CPK dans le sang avec un maximum entre 12 et 24 heures. Le taux de CPK varie selon la durée et la sévérité de la crise et peut atteindre jusqu'à 2000 fois la valeur normale. Il faut tenir compte du type de chirurgie, de la position et d'un éventuel contexte traumatique. Il est essentiel de répéter le dosage pendant les 48 premières heures, car une poursuite de l'augmentation pourrait refléter une reprise retardée de la crise HM.

Évolution

En l'absence de diagnostic et de traitement, la crise HM évolue vers une défaillance hémodynamique et un arrêt cardiaque irréversible. L'injection de dantrolène stoppe la crise mais, si elle est tardive, un état de choc apparaît avec défaillance multiviscérale : coagulation intravasculaire disséminée, insuffisance rénale et hépatique. La mortalité reste importante à ce stade, mais si le patient survit, il ne présente pas de séquelles d'hypoxie cérébrale, mais parfois des séquelles de la contracture musculaire sous forme de rétraction des mollets.

Gestion et traitement

Le traitement doit être débuté dès que le diagnostic est évoqué. L'arrêt de l'administration de l'agent halogéné et l'injection intraveineuse du dantrolène (D) sont les deux mesures thérapeutiques urgentes pour une évolution favorable. La diversité des tâches nécessite une demande de renfort de personnel, coordonné par l'anesthésiste. Le dantrolène est un myorelaxant direct, dérivé de l'hydantoïne, dont la synthèse date de 1967, longtemps prescrit par voie orale pour lutter contre la spasticité musculaire d'origine pyramidale. Sa faible hydrosolubilité a retardé la disponibilité d'une forme injectable. La préparation IV (années 1980) se présente en flacon de poudre orange contenant 20 mg de dantrolène et plusieurs excipients dont le mannitol (3 g par flacon). Chaque contenu de flacon doit être dilué dans 60 mg d'eau distillée pour préparation injectable (ppi) donnant une solution orange limpide à Ph 9,5 donc irritante pour les veines et les tissus. Le mécanisme d'action du dantrolène au niveau moléculaire n'est pas complètement élucidé. Son effet myorelaxant et antidote de la crise HM passe par un retour à la normale de la concentration de Ca^{2+} intrasarcoplasmique. Il n'a pu être montré s'il bloque la sortie de Ca^{2+} hors du RS par les canaux RYR1 ou s'il favorise le retour du Ca^{2+} dans le RS. Sur le modèle porcin, on constate le caractère immédiat de la décroissance de l'$EtCO_2$ puis la réversion de l'ensemble des signes HM. Le dantrolène a un effet sur les muscles lisses, provoque des vomissements par relaxation des muscles gastro-intestinaux et pourrait entraîner une relaxation utérine chez la femme enceinte. Aucun effet cardiodépresseur n'a été montré aux doses thérapeutiques. La première étude montrant l'efficacité et l'absence d'effets indésirables du dantrolène dans le traitement de crises HM chez l'homme date de 1982 [9, 10]. La dose recommandée de 2,5 mg/kg a été déterminée à partir de courbes dose-réponse chez des volontaires sains non endormis [11]. Une dose cumulative de 2,5 mg/kg bloque en plateau 75 % de la force de contraction musculaire. La concentration plasmatique reste stable pendant 5 heures. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 10 heures. Le métabolisme est rénal et l'élimination est biliaire et rénale. Une des questions sans réponse documentée est la répétition des doses de D si les symptômes persistent ainsi que la durée d'administration. Des recrudescences de crise HM ont été rapportées dans les heures qui suivent la résolution de l'événement initial [12]. Cela concernerait 20 % des patients, dans un délai de 13 heures (± 13 heures), plus souvent dans les crises graves et augmentant la fréquence des défaillances multiviscérales. Ces résultats justifient de surveiller le patient en réanimation et de maintenir une perfusion de dantrolène pendant les premières heures. Le dantrolène peut être arrêté devant la normalisation de la température et du tonus musculaire. Un délai de sécurité de 6 à 12 heures est nécessaire avant l'extubation. La mortalité par crise HM n'a pas disparu même dans les pays développés [13]. L'association de D et de vérapamil a provoqué sur le modèle porcin des arythmies graves. L'utilisation simultanée de D et d'un antagoniste calcique est donc déconseillée. L'administration de D pré-opératoire par voie orale ou IV a été recommandée chez le sujet à risque dans les années 1980. Les effets secondaires de relaxation des muscles striés squelettiques (faiblesse, chutes, hypoventilation) et lisses (nausées, vomissements), associés à l'innocuité des AG sans agent déclenchant ont fait arrêter cette pratique. La présence de D dans les sites où sont réalisées des anesthésies est recommandée dans la plupart des pays développés. La France est allée plus loin en rédigeant une circulaire du 18 novembre 1999 qui impose la disponibilité immédiate de 18 flacons de D par site anesthésique associée à l'établissement d'une procédure pour avoir rapidement 36 flacons permettant d'apporter une dose de 10 mg/kg à un adulte de 70 kg présentant une crise HM, ainsi que l'affiche de recommandations (Figure 23-2). L'établissement doit veiller à rassembler dans un lieu connu de tous, les flacons de D, les seringues de 60 mL et les sachets (idéalement 100 mL) d'eau ppi. Un modèle d'affiche est proposé sur le site http://sfar.org (*voir* Figure 23-2).

Diagnostic différentiel

Il se pose devant des signes isolés évoquant l'HM. Une hypercapnie isolée peut traduire une accumulation de CO_2 après intubation difficile, insufflation de CO_2 pour laparoscopie, un problème de circuit, une hypoventilation per- ou postopératoire. Une hyperthermie isolée fait rechercher un excès de réchauffement par une couverture soufflante en particulier chez l'enfant ou un syndrome infectieux. Une rhabdomyolyse isolée diagnostiquée devant des urines rouges, des myalgies postopératoire, une élévation des CPK peut être liée à la posture, à la longueur de l'intervention et à un contexte traumatique.

Spasme des masséters

Le spasme des masséters (SPM) après succinylcholine doit faire évoquer l'HM [14]. Une incidence de 1 % de SPM chez des enfants recevant l'association d'halothane et de succinylcholine et classés HMS par un test non validé a été rapportée à Boston en 1984. En France, le SPM paraît nettement moins fréquent et aucun SPM n'est rapporté dans une série de 1055 enfants intubés après induction anesthésique par halothane et suxaméthonium [15]. Van der Spek montre en 1990 que le curare dépolarisant provoque, dans l'ensemble de la population, une augmentation

HYPERTHERMIE MALIGNE
SOYEZ ATTENTIFS

Agents déclenchants : Sévorane (sévoflurane), Forène (isoflurane), Suprane (desflurane), Fluothane (halothane), Éthrane (enflurane), Célocurine (suxaméthonium)

Signes évocateurs d'hyperthermie maligne (HM)

Spasme des masséters	Hypercapnie (↗ $PETCO_2$)
Tachypnée	Tachycardie
Rigidité	Tachyarythmie
Hyperthermie	Acidose respiratoire puis mixte
Marbrures	Urines rouges
Sueurs	↗CPK postopératoire

Suggestions thérapeutiques en cas d'HYPERTENSION MALIGNE

1. **ARRÊTER LES AGENTS ANESTHÉSIQUES VOLATILS.**
2. HYPERVENTILER AVEC OXYGÈNE 100 % en circuit ouvert (2 à 3 fois la ventilation du patient). Relais par des anesthésiques non déclenchants : propofol, morphiniques.
3. Monitorer $PETCO_2$ et température centrale. Gaz du sang artériel et veineux.
4. **DANTROLÈNE injectable** (DANTRIUM®).
   Flacons de 20 mg de poudre à diluer avec 60 mL d'eau stérile.
   Injecter 2,5 mg/kg intraveineux direct, le plus vite possible.
   Maintenir le patient en ventilation contrôlée peandant la durée de l'effet myorelaxant du dantrolène (demi-vie estimée à 10 heures).
5. La réponse au dantrolène doit apparaître dans les minutes qui suivent l'injection : régression des symptômes : rigidité, hyperthermie, hypercapnie. Sinon répéter jusqu'à 10 mg/kg par dose de 1 mg/kg et par 10 minutes au mieux sur un cathéter central. La dépression myocardique provoquée par le dantrolène reste modérée. Ne pas associer bloqueurs calciques et dantrolène.
6. Bicarbonate de sodium IV : 1 mEq/kg en cas d'acidose métabolique.
7. Le refroidissement par moyens physiques, justifié en cas d'hyperthermie importante, doit être arrêté dès que la température centrale est inférieure à 37 °C.
8. Surveiller : diurèse, température centrale, kaliémie, pH et gaz du sang artériel, coagulation, CPK.
9. En cas d'hyperkaliémie, traiter par perfusion de glucose-insuline.
10. Provoquer une diurèse supérieure à 1 mL/kg/h (sonde vésicale) par remplissage et hydratation. Chaque flacon de 20 mg de dantrolène contient 3 g de mannitol.
11. Surveillance obligatoire en réanimation pendant au moins 24 heures car la crise d'HM peut se reproduire.
12. Transport avec dantrolène en perfusion contrôlée : 1 mg/kg toutes les 4 heures en fonction de l'évolution des signes HM. Après stabilisation, il est possible de passer au dantrolène par voie orale.
13. Surveiller les taux de CPK et de potassium dans le sang et de myoglobine dans le sang et les urines pendant 48 heures au moins. Un dosage de CPK à 12 heures et à 24 heures qui reste normal est un argument important de diagnostic différentiel.
14. Remettre à la famille un document écrit l'informant du diagnostic.
15. En cas d'évolution défavorable, faire une prise de sang de 10 mL sur EDTA et sur héparine lithium pour préparation d'ADN en vue de recherche génétique ainsi qu'une biopsie musculaire en vue d'examen microscopique.

ATTENTION : ce protocole peut ne pas convenir à tous les patients et doit être modifié en fonction de cas particuliers.

Coller ici les coordonnées du lieu de stockage du dantrolène le plus proche

www.jlar.com
Mise à jour 2010

Unité Hyperthermie Maligne - CHRU LILLE

Figure 23-2 Suggestions thérapeutiques en cas d'hyperthermie maligne [31].

initiale du tonus des muscles de la mâchoire au cours de son utilisation justifiant d'attendre le relâchement complet avant d'intuber [16]. La pratique de tests de contracture rapporte un taux de positifs de 50 % des patients ayant présenté un SPM [14]. En pratique, que l'induction soit pratiquée par anesthésique halogéné ou IV, l'observation d'un SPM doit interdire une réinjection de curare dépolarisant, contre-indiquer l'anesthésie par inhalation, rechercher attentivement tout signe d'HM en particulier le taux de CPK postopératoire et adresser le patient à un expert HM.

Syndromes évoquant l'HM en dehors de la salle d'opération

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) [17]

De nombreuses analogies cliniques et thérapeutiques entre l'HM et le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont fait suspecter l'existence commune d'un trouble de régulation calcique du muscle squelettique. Cependant, de nombreuses différences existent entre le SMN et l'HM, en particulier les médicaments inducteurs (neuroleptiques versus halogénés), la durée d'évolution (quelques heures pour la crise d'HM versus quelques jours pour le SMN) et l'absence de caractère familial du SMN. Les patients ayant présenté un SMN apparaissent donc aujourd'hui, selon les données de la littérature, non à risque d'HM. C'est l'action toxique du neuroleptique sur la fibre musculaire, majorée par un blocage dopaminergique et une dysrégulation hypothalamique qui, dans des situations particulières comme la déshydratation et l'hypovolémie, sont capables d'induire un SMN.

Hyperthermie maligne et rhabdomyolyses graves d'effort

L'hyperthermie maligne d'effort résulte d'un exercice musculaire intense et prolongé, le plus souvent en atmosphère chaude et humide, et se caractérise par une hyperthermie à 40 °C, des troubles de la conscience, une rhabdomyolyse et un collapsus cardiovasculaire. D'autres réactions anormales à l'effort se présentent sous forme de rhabdomyolyse grave sans hyperthermie et non expliquée par un déficit enzymatique. Plusieurs publications récentes montrent l'existence de variations dans le gène *RYR1* liées ou non à l'HM et dont le caractère pathogène n'est pas toujours démontré.

Ces résultats soutiennent le concept que certaines variations dans le gène *RYR1* sont associées aux deux phénotypes : HM de l'anesthésie et HM ou rhabdomyolyse d'effort. Ceci suggère l'existence d'un risque HM anesthésique chez les patients concernés et leurs apparentés, justifiant des investigations dans des centres HM [18].

Confirmation du diagnostic de la sensibilité HM

Tests in vitro de contracture à l'halothane et la caféine

La publication de contractures provoquées par la caféine et l'halothane dans les muscles de patients ayant présenté une crise HM fulminante a conduit à établir des protocoles diagnostiques développés par les groupes HM européen (*in vitro contracture tests* : IVCT) et américain (*cafeine halothane contracture tests* : CHCT). Dans tous les cas, le muscle doit être fraîchement prélevé dans le muscle vaste externe de la cuisse sous anesthésie locorégionale. Le muscle ne peut être ni conservé, ni transporté. Le patient doit se déplacer dans l'hôpital où sont réalisés ces tests. L'échantillon de muscle est placé immédiatement dans une solution de Krebs-Ringer, à la température ambiante, tamponné par du bicarbonate et oxygéné par du carbogène. Chaque fragment, fixé à une jauge de contrainte et stimulé électriquement est soumis à des concentrations croissantes d'halothane d'une part et de caféine d'autre part. La tension de la ligne de base et la hauteur des twitch sont enregistrées en permanence. L'halothane (H) ne provoque une élévation de la ligne de base (contracture) que chez le sujet sensible HM. La caféine (C) provoque une contracture dose dépendante sur tous les muscles, cette courbe est déplacée vers la gauche sur le muscle sensible HM. La valeur seuil est la concentration minimale d'halothane ou de caféine pour laquelle une contracture soutenue de 0,2 g (2 mM) ou plus se produit. Dans le protocole du groupe européen, chaque test est positif si la valeur seuil est inférieure ou égale à 2 % d'halothane ou 2 mN de caféine. Les patients sont classés en 4 groupes diagnostiques : sensible (HMS), tests positifs pour l'halothane et la caféine ; non sensible (HMN), tests négatifs pour l'halothane et la caféine ; équivoque halothane (HMEh) ou équivoque caféine (HMEc) quand seul le ou les tests halothane ou caféine sont positifs, ces patients étant considérés en clinique comme sensible HM. La sensibilité et la spécificité des tests effectués selon le protocole du groupe européen sont estimées en comparant au degré de probabilité de la crise HM à 99 % et 93,6 % [19]. Ces tests restent le *gold standard* pour le diagnostic de la sensibilité HM car ils sont la preuve du phénotype HM et donc du risque anesthésique. Chez les enfants, les difficultés pour obtenir un fragment de muscle de taille et qualité suffisantes ont conduit les centres HM à reporter les IVCT après 16 ans. Lorsqu'une crise HM est suspectée chez un jeune enfant, la recommandation est de tester par IVCT les deux parents du jeune probant. Si les deux parents sont HMN, ils ne sont pas à risque d'HM anesthésique et ne peuvent transmettre la mutation HM à leurs enfants. La recherche dans la famille est arrêtée. Mais l'enfant ne peut être déclaré HMN, car l'existence d'une néomutation bien que rare, demeure possible. Des IVCT seront réalisés pour préciser le risque HM chez l'enfant.

Dépistage génétique

L'HM de l'anesthésie est une affection génétique déclenchée par des agents anesthésiques avec un risque de transmission de 1/2 à sa descendance (autosomique dominant). L'HM est génétiquement hétérogène. Cependant, bien que six loci aient été localisés par des études de liaison, seuls deux d'entre eux ont été caractérisés : les gènes du récepteur de la ryanodine (*RYR1*) [20] et de la sous-unité $\alpha 1$ du récepteur des dihydropyridines (*CACNA1S*) [21], gènes codant pour les deux canaux calciques responsables du couplage entre l'excitation du muscle et sa contraction.

Gène *RYR1* (Figures 23-1A et 23-B)

Le récepteur de la ryanodine est composé de 4 sous-unités identiques. Chaque sous-unité est codée par un gène localisé sur le

chromosome 19q13, le gène *RYR1*, composé de 106 exons qui codent pour un transcrit de 15,3 kb et une protéine de 5038 acides aminés. La protéine est formée d'un vaste domaine cytoplasmique, d'un canal calcique membranaire et d'une courte extrémité cytoplasmique. Le domaine cytoplasmique est principalement responsable de la régulation du canal calcique. L'identification de mutations dans le gène est basée sur le séquençage des exons à partir d'ADN génomique extrait d'un prélèvement sanguin ou sur celui de l'ARN extrait d'une biopsie de muscle squelettique chez des patients testés HMS. Plus de 200 mutations ont été identifiées à ce jour (http://www.emhg.org). Ce sont des mutations faux-sens qui substituent un acide aminé par un autre et, plus rarement, des délétions ou duplications de quelques acides aminés. Toutes n'ont pas de conséquences pathogènes sur la protéine. La mise en évidence d'un effet pathogène par un test fonctionnel est le critère déterminant pour différencier une mutation causale d'un simple polymorphisme. Les mutations HM provoquent une hypersensibilité du canal à l'activation par les effecteurs, provoquant une sortie massive de calcium à l'origine de la contracture musculaire constatée lors d'une crise HM [22]. Actuellement une quarantaine de mutations dans le gène *RYR1* ont été validées par un test fonctionnel (http://www.emhg.org). De nombreuses variations ne sont donc pas utilisables à titre diagnostique. Les mutations HM sont essentiellement localisées dans trois domaines du gène *RYR1*. Les deux domaines cytoplasmiques MHS1 (N-terminal, acides aminés 35-614) et MHS2 (central, acides aminés 2129-2458) contiennent plus de 80 % des mutations HM actuellement validées dans ce gène. Ces deux domaines seraient en interaction pour stabiliser le canal calcique à l'état fermé. Le domaine MHS3 inclut le canal calcique et une courte extrémité cytoplasmique. La prévalence des mutations HM du gène *RYR1* est variable. En France, sur 138 familles HMS non apparentées et ne présentant pas de myopathies congénitales, 44 % sont porteuses de mutations reconnues pathogènes par un test fonctionnel, dont 3 mutations, p.Arg614Cys, p.Gly341Arg et p.Arg2458His, retrouvées dans la moitié des cas [23]. Le spectre des mutations varie au sein des populations européennes, mais reste méconnu dans la plupart des populations d'origine africaine et asiatique. Ainsi, la mutation p.Arg614Cys prévalente en France et en Allemagne est peu retrouvée en Grande-Bretagne où la mutation p.Gly2434Arg est très majoritaire. On peut estimer autour de 80 % l'implication du gène *RYR1* dans l'HM à partir des études rapportées dans la littérature sur des panels de patients.

Gène *CACNA1S*

Le récepteur des dihydropyrines (DHPR) est composé de 5 sous-unités dont la sous-unité $\alpha 1$ qui constitue le canal calcique et 4 sous-unités régulatrices. La sous-unité $\alpha 1$ est codée par le gène *CACNA1S*, localisé sur le chromosome 1q32 et composé de 44 exons qui codent pour un transcrit de 6 kb et une protéine de 1873 acides aminés. Si la mutation p.Arg1086His identifiée dans une grande famille française [21] a été la seule connue pendant plusieurs années, l'identification récente de trois autres mutations relance l'intérêt de la recherche de mutations dans ce gène lorsque le gène *RYR1* est exclu chez des patients HMS. Les études fonctionnelles réalisées sur la mutation p.Arg1086His ont montré qu'elle augmentait la sensibilité de l'activation du canal RYR par le voltage et par la caféine, de manière similaire aux mutations HM du gène *RYR1*.

Dépistage génétique de l'hyperthermie maligne

La mise en évidence de mutations causales dans le gène *RYR1* a ouvert la perspective d'un dépistage génétique de l'HM en alternative au test IVCT plus invasif. Cette alternative reste cependant limitée pour au moins deux raisons. La première limite est le rendement actuel de détection, la fréquence des mutations reconnues causales n'excédant pas 40 à 50 % dans la plupart des populations européennes. La deuxième limite concerne les discordances observées entre test IVCT et résultat génétique. Si le nombre de patients HMN porteurs de mutation est très faible dans les centres français et peut s'expliquer par le taux de faux négatifs du test *IVCT* (1 %), le nombre de patients HMS non porteurs d'une mutation familiale est lui plus fréquent. Il peut s'expliquer par un manque de spécificité du test IVCT (94 %), mais il peut aussi révéler la présence d'un deuxième trait HMS dans la famille. Ce dernier cas n'est pas rare puisqu'il a été retrouvé dans 5 % des familles HM non consanguines en France, ce qui a conduit à une réévaluation de la fréquence des porteurs de trait HMS à 1/2000 [24]. L'incidence observée des crises anesthésiques, beaucoup plus faible, s'expliquerait par une pénétrance incomplète du gène muté. Le dépistage génétique fait actuellement l'objet de recommandations du groupe européen d'hyperthermie maligne [25] (http://www.emhg.org) : limitation du test génétique aux apparentés d'un probant HMS porteur d'une mutation ayant fait l'objet d'une validation fonctionnelle, test IVCT chez les apparentés non porteurs de la mutation familiale, restriction du dépistage au gène *RYR1*. En France, il faut rappeler que ce dépistage fait l'objet d'un encadrement juridique (décret d'application 2000-570) qui impose une consultation de conseil génétique au patient et le recueil de son consentement écrit pour l'analyse génétique à des fins médicales dont les résultats sont remis au seul médecin prescripteur.

Hyperthermie maligne et myopathies congénitales à cores

Les myopathies à cores sont un ensemble de myopathies congénitales structurales caractérisées par la présence de régions dépourvues d'activité oxydative dans les fibres musculaires (cores). Ces myopathies présentent une grande hétérogénéité clinique et histopathologique. Leur association avec des mutations dans le gène *RYR1* a été établie initialement pour la myopathie congénitale à cores centraux (CCD ou *central core disease*), de transmission dominante, puis étendue à des formes de myopathie à cores de transmission récessive. Une association possible entre myopathies à cores et HM a été montrée chez des patients myopathes testés HMS par IVCT [26]. Les mutations dominantes CCD identifiées actuellement dans le gène *RYR1* ont la particularité d'être concentrées dans le canal calcique. Les études fonctionnelles réalisées in vitro montrent qu'un défaut de mobilisation du calcium sarcoplasmique est à l'origine de la faiblesse musculaire dans le CCD alors qu'une hypersensibilité de l'activation du récepteur à des agents déclenchants est à l'origine de l'hyperthermie maligne [22]. De fait, il existe un continuum entre mutations HM, mutations HM/CCD dans lesquelles les deux mécanismes coexistent et mutations CCD. Les tests IVCT étant peu pratiqués sur les patients CCD, le risque HM lié à une mutation spécifique n'est pas connu. Par ailleurs, des cas de discordances ont été rapportés entre IVCT et statut CCD au sein de familles testées. Une mutation responsable d'HM n'est présente que chez 10 % des patients

atteints de forme récessive de myopathies à cores dans les études effectuées en France, mais elles sont souvent localisées dans les points chauds de mutations HM (MHS1 et MHS2). Il est donc prudent de considérer à risque HM tous les patients atteints de myopathies à cores de transmission dominante et récessive.

Anesthésie du patient présentant un risque HM

Dépistage du risque HM en consultation pré-opératoire

Ce dépistage repose sur l'interrogatoire à la recherche d'antécédents personnels ou familiaux de réactions anormales à l'anesthésie. En effet, les patients HM sont le plus souvent asymptomatiques. Le patient peut être porteur d'un document précisant les tests réalisés (IVCT et /ou recherche de mutation) et leurs résultats. L'absence de mutation HM n'est pas équivalente à des IVCT négatifs et ne permet pas d'affirmer l'absence de risque HM qui pourrait être liée à une autre anomalie. L'existence d'une lettre décrivant un diagnostic clinique de risque HM doit conduire à prendre les précautions adéquates et orienter le patient vers un centre HM. Si le risque concerne un membre de la famille, il faut établir un arbre généalogique pour préciser le lien de parenté qui n'existe que s'il y a des liens du sang. Des pathologies musculaires peuvent être retrouvées [27]. Les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker atteignent non seulement le muscle strié, mais aussi le muscle cardiaque et parfois le muscle lisse. La fragilité de la membrane musculaire de ces patients, marquée par une rhabdomyolyse chronique, entraîne un risque de rhabdomyolyse aiguë avec hyperkaliémie en cas d'exposition à un halogéné et/ou à la succinylcholine [28]. Ces agents sont donc à éviter chez les patients porteurs d'une dystrophie musculaire, même s'il n'existe aucune similitude génétique. Les anesthésies doivent être réalisées avec des précautions HM. L'élévation chronique inexpliquée des CPK peut être un indicateur d'une myopathie congénitale entraînant un risque HM [29] et donc une anesthésie avec précaution et un contact avec un centre HM. Les patients sous statines doivent être interrogés sur leur taux de CPK [27].

Prise en charge anesthésique des sujets HMS ou à risque HM

Trois principes absolus sont à respecter : 1) exclure les agents anesthésiques halogénés, quels qu'ils soient, ainsi que le curare dépolarisant (suxaméthonium) ; 2) disposer d'un monitorage de la capnographie, et de la température centrale et 3) avoir à disposition immédiate dans le bloc opératoire du dantrolène injectable. L'hospitalisation ambulatoire est possible, la programmation est souhaitable en premier tour pour éviter les vapeurs d'anesthésique dans le bloc. La préparation du respirateur dépend du modèle. La purge par un flux de 10 L/min de gaz en circuit ouvert varie entre 10 et 50 minutes suivant le type de respirateur, pour tenir compte des possibilités d'absorption des halogénés dans les circuits internes complexes [30]. Les évaporateurs sont enlevés pour éviter une erreur de manipulation. Le risque HM sera introduit dans la *check list*.

La technique anesthésique peut utiliser tous les anesthésiques locaux (même adrénalinés), tous les hypnotiques IV, tranquillisants, morphiniques, curares non dépolarisants et le protoxyde d'azote. La surveillance en SSPI porte particulièrement sur la couleur des urines et la température centrale. Il n'a pas été publié de survenue de crise HM vraie en respectant ces règles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dépret T, Krivosic-Horber R. Malignant hyperthermia: new developments in diagnosis and clinical management. Ann Fr Anesth Réanim. 2001;20:838-52.
2. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. Orphanet J Rare Dis. 2007;24:21-. Review.
3. Ording H. Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. Anesth Analg. 1985;64:700-4.
4. Strazis KP, Fox AW. Malignant hyperthermia: a review of published cases. Anesth Analg. 1993;77:297-304.
5. Ellis FR, Halsall PJ, Christian AS. Clinical presentation of suspected malignant hyperthermia during anaesthesia in 402 probands. Anaesthesia. 1990;45:838-41.
6. Kunst G, Graf BM, Schreiner R, Martin E, Fink RH. Differential effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane on Ca^{2+} release from the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. Anesthesiology. 1999;91:179-86.
7. Krivosic-Horber R, Reyfort H, Becq MC, Adnet P. Effect of propofol on the malignant hyperthermia susceptible pig model. Br J Anaesth. 1989;62:691-3.
8. Litman RS, Flood CD, Kaplan RF, Kim YL, Tobin JR. Postoperative malignant hyperthermia: an analysis of cases from the North American Malignant Hyperthermia Registry. Anesthesiology. 2008;109:825-9.
9. Kolb ME, Horne ML, Martz R. Dantrolene in human malignant hyperthermia. Anesthesiology. 1982;56:254-62.
10. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weisshorn R, Wappler F. Dantrolene - A review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. Anaesthesia. 2004;4:364-73.
11. Flewellen EH, Nelson TE, Jones WP, Arens JF, Wagner DL. Dantrolene dose response in awake man: implications for management of malignant hyperthermia. Anesthesiology. 1983;59:275-80.
12. Burkman JM, Posner KL, Domino KB. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. Anesthesiology. 2007;106:901-6.
13. Larach MG, Brandom BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB. Cardiac arrests and deaths associated with malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006: a report from the North American malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. Anesthesiology. 2008;108:603-11.
14. Rosenberg H, Fletcher J. Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility. Anesth Analg. 1986;654:161-4.
15. Krivosic-Horber R, Sauvage M, Calmes M. Notre expérience à propos de 6000 anesthésies à l'halothane chez l'enfant. Ann Chir Inf. 1973;14:91-6.
16. van der Spek AF, Reynolds PI, Fang WB, Ashton-Miller JA, Stohler CS, Schork MA. Changes in resistance to mouth opening induced by depolarizing and non-depolarizing neuromuscular relaxants. Br J Anaesth. 1990;64:21-7.
17. Adnet PJ, Krivosic-Horber RM, Adamantidis MM, Haudecoeur G, Adnet-Bonte CA, Saulnier F, et al. The association between the neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. Acta Anaesthesiol Scand. 1989;33:676-80.
18. Carsana A. Exercise-induced rhabdomyolysis and stress-induced malignant hyperthermia events, association with malignant hyperthermia susceptibility, and RYR1 gene sequence variations. ScientificWorld Journal. 2013;2013:531465. Epub 2013 Feb 10.

19. Ording H. The European malignant hyperthermia group in vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group: results of testing patients surviving fulminant MH and un-related low-risk subjects. Acta Anaesthesiol Scand. 1997;41:955-66.
20. McCarthy TV, Healy JM, Heffron JJ, Lehane M, Deufel T, Lehmann-Horn F, et al. Localization of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q12-13.2. Nature. 1990;343:562-4.
21. Monnier N, Procaccio V, Stieglitz P, Lunardi J. Malignant-hyperthermia susceptibility is associated with a mutation of the alpha 1-subunit of the human dihydropyridine-sensitive L-type voltage-dependent calcium-channel receptor in skeletal muscle. Am J Hum Genet. 1997;60:1316-25.
22. MacLennan DH, Zvaritch E. Mechanistic models for muscle diseases and disorders originating in the sarcoplasmic réticulum. Biochim Biophys Acta. 2011;1813:948-64.
23. Monnier N, Kozak-Ribbens G, Krivosic-Horber R, Nivoche Y, Qi D, Kraev N, et al. Correlations between genotype and pharmacological, histological, functional, and clinical phenotypes in malignant hyperthermia susceptibility. Hum Mutat. 2005;26:413-25.
24. Monnier N, Krivosic-Horber R, Payen JF, Kozak-Ribbens G, Nivoche Y, Adnet P, et al. Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families: implication for genetic analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology. 2002;97:1067-74.
25. Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, West S; European Malignant Hyperthermia Group. Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. Br J Anaesth. 2001;86:283-7.
26. Lynch PJ, Tong J, Lehane M, Mallet A, Giblin L, Heffron JJ, et al. A mutation in the transmembrane luminal domain of the ryanodine receptor is associated with abnormal Ca^{2+} release channel function and severe central core disease. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96 :4164-69.
27. Krivosic-Horber R, Dépret T, Stojkovic T. Anesthésie et myopathies. EMC 36-657-D-10 (2006).
28. Larach MG, Rosenberg H, Gronert GA, Allen GC. Hyperkalemic cardiac arrest during anesthesia in infants and children with occult myopathies. Clin Pediatr (Phila). 1997;36:9-16.
29. Weglinski MR, Wedel DJ, Engel AG. Malignant hyperthermia testing in patients with persistently increased serum creatine kinase levels. Anesth Analg. 1997;84:1038-41.
30. Kim TW, Nemergut ME. Preparation of modern anesthesia workstations for malignant hyperthermia-susceptible patients: a review of past and present practice. Anesthesiology. 2011;114:205-12.
31. Krivosic-Horber R, Nivoche Y, Lunardi J. Recommandations d'experts pour le risque d'hyperthermie maligne en anesthésie-réanimation. CRC, 2013. www.sfar.org

CENTRES FRANÇAIS DE DIAGNOSTIC HM

– Centre HM LILLE : CHU de Lille
Conseil, consultation en anesthésie et centre de tests IVCT

– Centre HM PARIS : Hôpital Robert-Debré
Conseil et consultation en anesthésie

– Centre HM GRENOBLE : CHU de Grenoble
Conseil et consultation en anesthésie

Diagnostic génétique de l'HM

ANESTHÉSIE AMBULATOIRE 24

Bernard COUSTETS et Xavier ALACOQUE

L'anesthésie ambulatoire (AA) est définie par la sortie du patient vers son lieu de résidence postopératoire, le jour même de son admission, sans nuit d'hébergement (décret n° 92-1102 du 2 octobre 1992).

La prise en charge anesthésique en hospitalisation ambulatoire est une décision médicale prise en colloque singulier avec le patient. Les actes inclus dans cette prise en charge sont chirurgicaux ou médicaux, diagnostiques ou thérapeutiques, réalisés dans les conditions techniques de sécurité d'un bloc opératoire, sous anesthésie de mode variable. Cette alternative à l'hospitalisation complète assure le même niveau de sécurité pour la prise en charge du patient.

La chirurgie ambulatoire est définie réglementairement comme une chirurgie de jour (< 12 heures) pour des actes nécessitant une anesthésie et le recours à un secteur opératoire sur un plateau technique, avec une organisation et un circuit d'hospitalisation spécifique limitant le déplacement des patients.

Pour ce concept d'organisation centré sur le patient [1], les acteurs d'une même structure définissent entre eux :

– la liste des actes ambulatoires adaptés à leur expertise ; cette liste est évolutive pour accompagner le développement de l'activité, de l'organisation et du savoir-faire de l'unité de chirurgie ambulatoire (UCA). Des gestes marqueurs proposés par la CNAMTS (Tableau 24-I) et des gestes non marqueurs seront présents sur cette liste de l'UCA ;

– l'organisation mise en place (équipes et gestion des flux hospitaliers), fruit d'une dynamique collective ;

– l'organisation de la continuité des soins sur le lieu de résidence postopératoire.

Les avantages en termes de qualité sont incontestables : moindre exposition au risque d'infections nosocomiales, diminution de la morbidité et mortalité, meilleur taux de satisfaction des patients, réhabilitation plus précoce, économies de temps et de ressources.

Tableau 24-I Les gestes marqueurs en chirurgie ambulatoire.

Condition du développement de la chirurgie ambulatoire
CNAMTS septembre 2003
Arthroscopie du genou
Extractions dentaires
Chirurgie de la cataracte
Chirurgie des varices
Adénoïdectomie et amygdales
Chirurgie du strabisme
Chirurgie ORL (nasale)
Chirurgie du sein
Chirurgie anale hors destruction de tumeur anale
Destruction de tumeurs anales
Phimosis de l'enfant de moins de 15 ans
Chirurgie testiculaire de l'enfant de moins de 15 ans
Chirurgie de la maladie de Dupuytren
Décompression du nerf médian au canal carpien
Cœlioscopies gynécologiques
Hernies unilatérales ouvertes de l'adulte de plus de 16 ans
Hernies sous cœlioscopie
Hernie ouverte de l'enfant de moins de 16 ans

Unités ambulatoires et concept médicolégal

Il existe quatre types d'organisation d'unité ambulatoire :

- **Unités autonomes** : ces structures disposent de locaux d'accueil et de séjour dédiés, avec un bloc opératoire et une SSPI entièrement dédiée à l'ambulatoire, situés ou non dans le bloc traditionnel.
- **Unités satellites** : ces structures possèdent en propre l'ensemble des moyens matériels et humains exigés pour la pratique ambulatoire (bloc opératoire dédié à l'ambulatoire situé en dehors du bloc traditionnel dans le périmètre de l'établissement de santé avec hébergement).
- **Unités indépendantes** (***free standing centers***) : ces structures possèdent en propre l'ensemble des moyens matériels et humains exigés pour la pratique ambulatoire. Il s'agit d'une structure de chirurgie ambulatoire totalement détachée d'un établissement de soins classiques (hors du périmètre d'un établissement de santé avec hébergement). Ces unités concernent en général une seule et unique spécialité chirurgicale.
- **Unités intégrées** : ces structures disposent de locaux d'accueil et de séjour dédiés à l'ambulatoire. Le bloc opératoire est commun aux activités traditionnelles et ambulatoires. Leur avantage est celui d'une grande facilité de sa mise en œuvre dans un établissement déjà existant. Ce sont les unités les plus fréquemment construites. Leur inconvénient est qu'ils sont souvent un

frein au développement de la chirurgie ambulatoire, où la culture de la prise en charge en hospitalisation complète reste dominante.

L'unité de lieu aide à garantir l'unité de temps. Un même lieu peut assumer plusieurs fonctions successives. De même, une même fonction peut s'établir dans des lieux différents. C'est un équilibre vertueux à trouver entre temps et espace. Il faut assurer la sécurité du patient en évitant toute rupture de la surveillance et des soins. La liberté organisationnelle est grande, mais l'objectif est de privilégier un circuit court, simple, fluide depuis le stationnement jusqu'à la salle de bloc puis retour par le parcours de sortie. La durée du passage en SSPI est fonction des procédures anesthésiques utilisées, de l'acte et de l'état général (score ASA). Pour une majorité d'interventions, ce temps de passage peut être très court. La gestion de l'accompagnant doit être imaginée (cafétéria, salon d'attente avec borne internet et télévision).

En pédiatrie, un espace de jeux, un lieu d'isolement et de calme et la gestion du ou des accompagnants doivent être imaginés dans la proximité avec l'enfant. Il n'y a pas de modèle de structures ambulatoires, au sens architectural du terme. Pour tout nouveau projet, l'architecture doit traduire le choix organisationnel.

La programmation des actes doit permettre une utilisation optimale du temps de vacation offert. En dehors des contraintes de niveau d'asepsie, la chronologie des actes doit être organisée en fonction de la durée prévisible de surveillance postopératoire nécessaire avant la sortie, afin de garantir au patient le retour au lieu de résidence postopératoire et la fluidité des séjours pour l'unité ambulatoire. Il s'agit de la durée nécessaire à la surveillance des complications postopératoires précoces chirurgicales/interventionnelles ou anesthésiques ainsi que de la durée de récupération des capacités d'aptitudes au retour vers le lieu de résidence postopératoire.

L'unité ambulatoire doit maîtriser sa propre organisation en ordonnant, contrôlant et dirigeant tous les flux : patients, informations, personnels, matériels.

La responsabilité de l'anesthésiste-réanimateur en consultation d'anesthésie, lors de la visite pré-anesthésique, durant l'acte, la période de surveillance postopératoire et dans le cadre de la continuité des soins, n'est pas différente de ce qu'elle est en hospitalisation complète. Il doit s'assurer de la mise en œuvre de tous les moyens utiles et nécessaires à la compréhension d'une information adaptée aux possibilités de compréhension du patient, du parent ou de son représentant légal. Un document écrit est remis au patient et sa traçabilité dans le dossier est un élément de preuve de l'information donnée. L'évaluation du rapport bénéfice/risque qui conduit à la décision doit être tracée.

Lorsqu'un patient est éligible, il n'y a aucune raison de l'en priver. L'accompagnant est un tiers sans statut particulier qui n'a aucune responsabilité juridique mais peut garder une responsabilité morale. La signature de l'accompagnant n'a donc pas lieu d'être.

Quel que soit le médecin signataire, la responsabilité professionnelle de chacun des praticiens reste engagée. L'organisation prévoit qu'un anesthésiste-réanimateur puisse être joint en cas de survenue d'un événement imprévu en rapport avec l'anesthésie dans les suites immédiates et après la sortie du patient.

Consultation d'anesthésie

Lors des consultations de chirurgie puis d'anesthésie, l'orientation du patient vers le mode d'hospitalisation ambulatoire revient à poser la question : « quel bénéfice *ce patient*, pour *cette intervention*, pourrait-il retirer à passer une ou plusieurs nuits hospitalisé, en termes de sécurité, de confort et de continuité des soins ? ».

L'objectif est de faire bénéficier d'une prise en charge ambulatoire tous les patients pour lesquels c'est possible, sans déroger aux règles de sécurité. Une sélection efficace permet de limiter le risque d'hospitalisation non programmée ou de réadmission en urgence. Elle prend en compte des critères médicaux, chirurgicaux, psychosociaux et environnementaux. La responsabilité de l'anesthésiste est engagée par le processus d'éligibilité des patients et la qualité de l'information donnée.

Au plan local, chaque équipe doit définir, en concertation, les gestes réalisables en toute sécurité, en fonction de l'expertise acquise, des moyens disponibles à un moment donné tout en se gardant la possibilité d'évoluer. Ce n'est pas l'acte qui est ambulatoire, c'est bien le patient. La décision d'une prise en charge ambulatoire ne doit se faire qu'au cas par cas après analyse du rapport bénéfice/risque du triptyque acte, patient et unité.

Cette analyse repose sur la prévisibilité :

– de la durée opératoire qui n'est pas un facteur limitant mais l'acte doit être réalisé par un sénior, ou encadré par un autre sénior expérimenté ;

– des complications : saignement limité, douleur postopératoire (traitement antalgique adapté au retour au lieu de résidence postopératoire : morphinique per os ou bloc périnerveux) ;

– du temps de surveillance postopératoire et du temps de réhabilitation précoce ;

– de la continuité des soins au lieu de résidence postopératoire ou au domicile.

Le développement des techniques anesthésiques et chirurgicales mini-invasives, aux suites plus simples et moins douloureuses, permet d'envisager l'extension des indications ambulatoires (arthroscopies, cholécystectomie, néphrectomie, chirurgie gynécologique, cure de hernie hiatale, chirurgie bariatrique, traitement endoscopique des calculs urinaires...).

La mise en place de réseaux de soins à domicile, en concertation avec le médecin traitant, permet la prise en charge de la gestion de la douleur postopératoire, des drains chirurgicaux, de certains actes réalisés en urgence (par exemple « urgences mains » programmés dans un délai de quelques heures).

Ces réseaux permettent aussi d'envisager la prise en charge chez la femme enceinte de cerclage avant le terme de 14 semaines, conisation, ou accouchements eutociques en fonction de la durée du travail [2]. Dans tous les cas, l'unité qui le propose doit être capable d'organiser un contrôle de la vitalité fœtale avant la sortie, ou la gestion des soins du post-partum, et des soins du bébé en période néonatale (monitoring en ambulatoire).

Les patients de statut ASA I, II et III stable sont a priori éligibles à l'ambulatoire. De grandes séries publiées ont démontré la faisabilité en ambulatoire de procédures chirurgicales diverses chez des patients porteurs de comorbidités, même dans des formes sévères [3, 4].

- **Maladies coronariennes, insuffisance cardiaque ischémique :** pour une intervention programmée au-delà de la 6e semaine post-infarctus du myocarde. L'ambulatoire est rarement associé à des complications cardiaques majeures : une cohorte de 38 000 opérés ambulatoires a montré une incidence de survenue d'un infarctus du myocarde de 1/3220 dans les 2 semaines suivant l'intervention [2].
- **BPCO et asthme :** ces patients ont un risque 3 à 4 fois supérieur de survenue d'un événement respiratoire postopératoire.

L'arrêt du tabac au moins 4 semaines avant l'intervention doit être encouragé chaque fois que possible [5].

• **Syndrome d'apnée du sommeil (SAS) :** les patients ayant un SAS diagnostiqué et efficacement appareillé (CPAP) peuvent bénéficier d'une prise en charge ambulatoire pour une chirurgie mineure ou ne concernant pas les voies respiratoires. Une anesthésie locorégionale (ALR) est à privilégier chaque fois que possible, l'anesthésie générale (AG) étant généralement possible en choisissant les agents d'action courte et en évitant les opiacés pour l'analgésie postopératoire dans tous les cas [2].

• **Insuffisance rénale terminale :** elle est fréquemment associée à d'autres affections lourdes : diabète, hypertension artérielle, maladie coronarienne, troubles hydro-électrolytiques sévères (hyperkaliémie). Des procédures chirurgicales mineures sont acceptables en ambulatoire, sous couvert d'une dialyse dans les 24 heures précédentes [2].

• **Obésité :** les complications péri-opératoires liées à l'obésité morbide surviennent essentiellement en per- ou postopératoire immédiat, mais ne conduisent pas à plus d'hospitalisations non programmées [6]. Davies et al., sur une cohorte de 258 patients atteints d'obésité morbide (IMC > 35 kg/m^2), ont constaté qu'il n'y avait pas plus d'hospitalisations non programmées [2]. Il est donc possible d'autoriser la sortie après quelques heures de surveillance sans incident. Nombre d'équipes nord-américaines acceptent désormais en ambulatoire des patients dont l'IMC atteint voire dépasse 50 kg/m^2 [4].

• **Diabète :** les patients diabétiques, y compris insulinodépendants, peuvent bénéficier des procédures ambulatoires, sous réserve de prise en compte des comorbidités fréquentes. La prise en charge doit adapter les doses d'antidiabétiques oraux ou d'insuline, au régime. Le contrôle péri-opératoire de la glycémie est régulier.

• **Hyperthermie maligne (HTM) :** un patient, suspect ou ayant un antécédent documenté d'hyperthermie maligne, reste éligible à l'ambulatoire, sous trois conditions :

– une anesthésie adéquate ;

– une surveillance de la température centrale qui doit rester normale pendant un minimum de 4 heures postopératoires ;

– une information à la sortie : prise de la température, signes d'HTM et consignes d'appel au médecin de l'unité.

• **Les transplantés :**

– *transplantés cardiaques* : peu de données sont disponibles dans la littérature. Il semble possible de proposer l'ambulatoire à des patients stables pour des procédures simples [4] ;

– les *greffés rénaux* : ils ne doivent pas être écartés de l'ambulatoire.

Dans tous les cas, l'ambulatoire est une alternative favorable en réduisant le risque d'infection nosocomiale. Une attention particulière sera portée à l'observance des traitements immunosuppresseurs. Pour les patients fragiles, on s'en tiendra aux procédures les plus simples, courtes et bien établies, et dont l'équipe a une maîtrise parfaite.

Aux âges extrêmes de la vie, cette prise en charge ambulatoire est adaptée aux patients qu'un éloignement du cadre de vie habituel perturbe et doit prendre en compte, aussi bien la vulnérabilité du patient que la spécificité de son environnement.

Les enfants sont d'excellents candidats à la chirurgie ambulatoire, et l'impact psychologique et émotionnel chez l'enfant est réduit du fait de la courte séparation « enfant-parents » pour ce type de prise en charge. Près de 80 % des interventions pédiatriques peuvent être réalisées en ambulatoire [7]. Les enfants ASA III bien stabilisés et bien suivis par leurs parents peuvent être pris en charge en hospitalisation ambulatoire [2, 3, 7]. Les enfants infirmes moteurs cérébraux (IMC), handicapés, immunodéprimés, sont rapidement perturbés par la rupture du rythme de vie habituel, et doivent bénéficier de ce type d'hospitalisation. Les enfants nés à terme sont éligibles au-dessus de l'âge de 3 mois [8]. Les enfants prématurés ou anciens prématurés présentent des risques spécifiques. Ainsi, le consensus professionnel propose que la 60^e semaine post-conceptionnelle soit révolue, avant d'envisager une anesthésie ambulatoire chez l'ancien prématuré sans pathologie associée [4]. En fonction de l'expérience de l'équipe et de la nature de l'intervention, certains patients d'âge post-conceptionnel supérieur à 60 semaines et jusqu'à un an, peuvent être inclus en hospitalisation ambulatoire, après accord préalable de l'anesthésiste/opérateur. Le consentement éclairé des parents et de l'enfant est obtenu, après information sur le report possible de l'intervention en fonction de l'état clinique de l'enfant (infection des voies aériennes supérieures). La sortie est autorisée en présence de deux personnes dont au moins un des parents. Au-delà de 10 ans, la présence du deuxième accompagnant n'est plus nécessaire. L'autorisation d'opérer et de réaliser une anesthésie, pour tout patient mineur, est signée de préférence par les deux parents ou le tuteur légal de l'enfant [2, 9].

Le grand âge (après 80 ans selon l'OMS) n'est pas une contre-indication à l'ambulatoire. Les facteurs de risque prépondérant sont le type et les caractéristiques de la chirurgie et les comorbidités associées (cardiovasculaires, respiratoires, neurologiques, nutritionnelles, score ASA III ou IV, activité physique diminuée, degré d'autonomie sociale). Les deux études sur la prise en charge ambulatoire des personnes âgées retrouvent l'augmentation du risque peropératoire d'événements cardiovasculaires mais sans augmentation des risques postopératoires [10, 11]. Au-delà de 85 ans, une des deux études montre une augmentation du taux de réhospitalisation lié au TURP syndrome, complication chirurgicale urologique [10]. L'âge n'est pas un facteur de risque prépondérant de réadmission anticipée. Les taux de réadmission dans les 7 premiers jours postopératoires sont faibles à 1,6 % pour les patients de plus de 70 ans [12]. Dans une étude de cohorte (500 000 patients de plus de 65 ans), les auteurs retrouvent un taux d'ambulatoire de 95,5 % [13]. La prise en charge ambulatoire semble diminuer l'incidence des déficits cognitifs postopératoire par rapport à une hospitalisation complète. Le risque augmente particulièrement au-delà de 70 ans [2, 14]. Les autres facteurs de risque liés au patient dans les différentes études sont un niveau socio-économique bas, un niveau d'éducation bas, un déficit cognitif pré-opératoire, un déficit sensoriel, des troubles psychologiques, un traitement avec des médicaments anticholinergiques, les comorbidités associées, la vie en institution, les capacités physiques diminuées [2, 15]. Les facteurs de risque liés à l'acte sont la durée de l'anesthésie et/ou de la chirurgie, les complications postopératoires infectieuses et respiratoires, et la durée de l'hospitalisation, reflet probable de la complexité de la prise en charge [8]. Une étude de cohorte prospective multicentrique internationale a montré que l'incidence des déficits cognitifs postopératoires est diminuée chez les patients âgés de plus de 70 ans bénéficiant d'une hospitalisation ambulatoire versus une nuit d'hospitalisation [14].

Le mode de prise en charge ambulatoire est l'aboutissement de ce concept de réhabilitation précoce avec un retour immédiat

au lieu de résidence postopératoire, un environnement connu et rassurant. La qualité et l'implication de l'entourage familial et/ou social ainsi que la coordination avec la médecine de ville forment un environnement sécuritaire, et ce d'autant que l'âge est plus élevé.

L'analyse des aptitudes (physiques, intellectuelles, culturelles, linguistiques, socio-économiques) du patient à se sentir acteur de sa prise en charge et de son entourage à prendre en charge pour partie la préparation et les suites opératoires, permet de trouver des solutions à certaines inaptitudes (transport médicalisé, traducteur, hébergement péri-opératoire chez un tiers ou en hôtel de proximité pour les patients dont le domicile est éloigné). Toutes solutions sont à rechercher pour assurer le bon déroulement de l'acte prévu, avant de proposer l'alternative de l'hospitalisation complète, en dernier recours.

Les patients hospitalisés en ambulatoire sont acteurs d'une partie de leur préparation pré-opératoire et de leur réhabilitation postopératoire au lieu de résidence postopératoire. Une information détaillée sur toutes les phases du processus anesthésique, chirurgical et administratif est donc primordiale, pour assurer le succès de l'intervention et la sécurité du patient. Il faut s'assurer de la compréhension de l'information délivrée. L'information orale doit être complétée d'une information écrite afin d'obtenir une synergie des deux modes. Une coordination de l'information peut être développée et décrite, précisant le rôle de chacun et le moment de son intervention sur ce chemin clinique. Le temps consacré à l'information est un facteur prédictif fort de la qualité des soins. Il vise à établir un climat de confiance. La rédaction des livrets d'information doit être réalisée en langage familier. L'information délivrée pendant cette consultation devrait donc être adaptée et personnalisée pour atteindre au mieux l'effet d'anxiolyse [2].

L'objectif est d'obtenir son consentement éclairé pour la procédure proposée (diminue son anxiété, minimise les risques dans la période postopératoire, améliore sa satisfaction) pour limiter les annulations, les reports ou les réadmissions en urgence. Il s'agit-là d'un engagement contractuel entre l'équipe soignante, le patient et son entourage. Si le médecin réalisant la consultation d'anesthésie n'est pas celui qui réalisera l'acte d'anesthésie, il doit en informer le patient et s'assurer personnellement de la bonne transmission des informations consignées sur la feuille d'anesthésie.

L'ensemble des consignes postopératoires seront reformulées au moment de la visite de sortie par le médecin anesthésiste-réanimateur et le chirurgien. Des documents écrits compléteront l'information orale.

L'information concernant les critères de sortie adaptés à l'enfant est expliquée : stabilité des paramètres vitaux, absence d'anomalie respiratoire, état de conscience adapté au niveau de développement mental de l'enfant, déambulation appropriée à l'âge de l'enfant, absence de nausées ou de vomissements, absence de saignement [2].

L'information sur la possibilité d'une hospitalisation conventionnelle (moins de 2 % des cas) est également délivrée lors de la consultation d'anesthésie [2].

Une information particulièrement précise doit mettre en garde les patients sur les effets résiduels prolongés sur les capacités cognitives des drogues anesthésiques et analgésiques et sur le handicap moteur et sensitif des anesthésies locorégionales. L'impact de ces troubles sur la prise en charge et les précautions à prendre doivent être décrits. Cette information spécifique sera délivrée sur la récupération des fonctions cognitives (fin du réveil dit intermédiaire) permettant le retour au lieu de résidence postopératoire dans le cadre d'une pratique ambulatoire. La fin du réveil tardif correspond théoriquement à la récupération ad integrum des performances cognitives antérieures qui peut prendre un à plusieurs jours. En pratique, le délai nécessaire à une reprise des activités antérieures peut varier selon le niveau de performances cognitives requises par l'activité professionnelle du patient.

Lorsque l'anesthésie utilise des agents dits « modernes » à élimination rapide, et de courte durée (inférieure à une heure), et est associée à un geste peu agressif, dit mineur, ne nécessitant pas de traitement analgésique majeur, la plupart des études montrent que la récupération des fonctions attentionnelles simples et psychomotrices (test de substitution, DSST, test de poursuite, *digit span*, test de délétion de lettre), se fait dans un délai de 2 à 4 heures, permettant ainsi une réalisation en hospitalisation ambulatoire. Mais, même dans ces conditions, la tendance à l'endormissement avec déficit attentionnel discriminatif peut durer jusqu'à la 8^{e} heure, cette durée étant l'objet d'une grande variabilité interindividuelle [16].

Lorsqu'on observe les performances cognitives des patients après une AG pour un geste mineur de courte durée, la récupération d'une performance adéquate sur des tests de mémoire sémantique se fait de façon beaucoup plus tardive, après la 6^{e} heure, que la récupération des fonctions réceptives.

Lorsque les patients, ayant eu une anesthésie en hospitalisation ambulatoire de courte durée, sont interrogés a posteriori en utilisant un questionnaire systématique, ils signalent un nombre légèrement plus important d'erreurs cognitives commises dans leurs activités quotidiennes dans les 3 jours suivants une AG, que lorsque le geste a été pratiqué sous anesthésie locale (AL) [17].

Les benzodiazépines ont des effets cognitifs connus (trouble attentionnel, trouble de la mémoire). Leur utilisation en adjonction de l'anesthésie ambulatoire montre un allongement de la phase de réveil intermédiaire [2], mais l'influence de leur utilisation en prémédication n'a pas fait l'objet, à ce jour, d'études sur la récupération à domicile des fonctions cognitives des patients. Chez le sujet âgé, il est conseillé d'éviter les benzodiazépines en pré-opératoire. Elles augmentent l'incidence des dysfonctions cognitives postopératoires [15].

L'arrêté du 7 mai 1997 définit les critères médicaux d'aptitude à la délivrance ou au renouvellement des permis de conduire pour le groupe lourd (permis de conduire C, D, E) et le groupe léger (permis de conduire A, B, E). Selon cette classification, les dérivés codéines et les benzodiazépines prescrites comme anxiolytiques sont de classe 2 ; les anesthésiques généraux et les benzodiazépines utilisées en intraveineux sont considérés comme étant de classe 3 pendant 12 heures, puis de classe 2 pendant les 12 heures suivantes.

D'une manière générale, la conduite automobile ne peut pas être autorisée avant la 24^{e} heure après la fin d'une anesthésie.

Les anesthésiques généraux induisent des perturbations du rythme veille-sommeil qui peuvent perdurer plusieurs jours et être responsables de somnolence diurne augmentée [18].

Pour les patients pratiquant la conduite automobile du groupe lourd (poids lourds, ambulances, taxis, transports en communs…) ou machine nécessitant un haut niveau attentionnel (avion, machine agricole, industrielle à risques…), il faut impérativement les informer des troubles de la vigilance pouvant persister pendant quelques jours, comme après tout type d'anesthésie.

La consultation d'anesthésie comporte une anamnèse détaillée et un examen clinique pratiqué par un sénior, qui exerce régulièrement sur le chemin clinique ambulatoire.

Elle se conclut par :

– une stratégie de prise en charge péri-opératoire : prévention des nausées-vomissements postopératoires (NVPO), organisation de la prise en charge de la douleur postopératoire ;

– une gestion des thérapeutiques en cours ;

– l'éligibilité ou non du patient au mode d'hospitalisation ambulatoire : le rôle de la personne accompagnante sera précisé ;

– des examens complémentaires qui ne doivent pas être prescrits systématiquement mais en fonction du contexte clinique et de la nature de l'information espérée comme aide à la décision ;

– une prémédication qui ne semble pas modifier le délai de sortie [2]. Elle n'est pas incompatible avec l'hospitalisation ambulatoire et devrait être réservée aux cas particuliers d'anxiété marquée ;

– les règles du jeûne pré-opératoire (Tableau 24-II) [19] : le respect des consignes de jeûne est, en ambulatoire, sous la responsabilité et le contrôle du patient ou de son entourage. L'optimisation de la procédure, qui permet un meilleur confort pour le patient, est intimement liée à la qualité de l'organisation (respect des horaires, qualité de l'information délivrée).

La rédaction des ordonnances d'antalgiques postopératoires peut être réalisée en consultation d'anesthésie dans les structures où les anesthésistes en sont responsables. On y précisera les horaires de prise d'antalgiques systématique et les conditions de recours aux antalgiques de niveau plus élevé si nécessaire.

Enfin, il est possible de faire signer au patient le document expliquant les consignes qui rappellent les exigences de prise en charge ambulatoire, ce qui a la vertu pédagogique d'inciter à la lecture du document proposé. Cette signature n'engage pas la responsabilité juridique du patient et ne défausse pas celle du médecin.

Contact la veille de l'intervention

Il est fortement souhaitable, quelle qu'en soit la modalité [2], car il permet de préciser ou repréciser :

– l'heure d'admission et d'intervention ;

– les consignes pré-opératoires (jeûne, gestion des traitements) ;

– les conditions de sortie (horaires prévisibles, nécessité d'un accompagnant, organisation des soins postopératoires) ;

– un éventuel report de l'intervention.

Ce contact revêt une importance particulière en cas de consultation d'anesthésie délocalisée ou d'acte itératif.

Tableau 24-II Règles du jeûne pré-opératoire (d'après [19]).

Âge	*Solides, lait maternel, lait maternisé*	*Liquides clairs*
< À 6 mois	4 heures (lait maternel) 6 heures (lait maternisé)	2 heures
De 6 à 36 mois	6 heures	2 heures
> À 36 mois et adulte	6 à 8 heures	2 heures

Choix de la technique d'anesthésie

Le choix de la technique d'anesthésie repose sur l'analyse du bénéfice/risque pour le patient, en fonction de l'acte réalisé et de l'organisation mise en place.

Anesthésie générale en ambulatoire

Comme pour toute anesthésie générale, l'objectif poursuivi, quels que soient les agents anesthésiques employés, est la reprise la plus rapide possible d'un état de conscience adéquat sans nausée et/ou vomissements significatifs et avec une douleur minimale. Ces deux complications sont la cause la plus fréquente de l'hospitalisation non programmée en ambulatoire. Les agents de l'anesthésie actuels permettent d'atteindre ces objectifs.

Pour les agents hypnotiques, le propofol est reconnu comme ayant une durée plus courte et surtout moins d'accumulation tout en étant associé avec moins de nausée et/ou de vomissement. De même, le desflurane et le sévoflurane s'éliminent plus rapidement même après une exposition plus longue et permettent une reprise plus rapide des fonctions mentales.

Des morphiniques peuvent également être utilisés.

L'intubation de la trachée était associée à l'administration d'un curare dans 64 % (enquête Sfar, 1996), ce qui signifiait inversement que 36 % des intubations pour un acte chirurgical ambulatoire sous anesthésie générale étaient réalisées sans curare. Les curares peuvent être employés pour faciliter l'intubation trachéale et/ou permettre l'acte chirurgical. Les composés à durée d'action intermédiaire tels que le vécuronium, l'atracurium, le rocuronium ou le cisatracurium (par ordre de commercialisation) sont à privilégier.

Il n'y a pas de stratégie spécifique à la prise en charge anesthésique ambulatoire. L'ensemble des agents d'anesthésie générale, hypnotiques, morphiniques et curares, peut être utilisé. Il est raisonnable de privilégier en fonction du patient et de l'acte réalisé les agents d'anesthésie à durée de vie courte et à effets secondaires réduits pour faciliter une récupération plus précoce avec moins de complications.

Anesthésie locorégionale en ambulatoire

Les techniques d'ALR sont classiquement considérées comme « adaptées à l'ambulatoire », et représentaient 25 % des anesthésies ambulatoires en 1996 [2]. Mais l'amélioration du monitorage et surtout le développement de nouvelles molécules d'anesthésie générale à demi-vie courte relancent le débat.

Rachianesthésie

En France, elle ne représentait que 6 % des techniques d'ALR réalisées en ambulatoire contre 43 % en chirurgie avec hospitalisation complète [2]. C'est lié à différents problèmes qui ont donné lieu à une littérature importante : le risque de rétention d'urine, la prolongation de la durée d'hospitalisation, les céphalées.

Pour réduire la durée d'anesthésie sans augmenter le taux d'échec, les solutions proposées sont :

• La **baricité de la solution** semble jouer un rôle plus important. Une étude a comparé des doses équivalentes de lidocaïne 1,5 % hyperbare versus isobare chez des volontaires sains. La durée des blocs sensitif et moteur et la récupération de la miction étaient plus courtes dans le groupe lidocaïne hyperbare. Des résultats similaires ont été retrouvés avec la bupivacaïne [2].

• La **réduction des doses** est également efficace. Une dose de 7,5 mg de bupivacaïne hyperbare semble être la dose la plus appropriée permettant une anesthésie suffisante avec une durée de bloc compatible avec l'ambulatoire. Pour Gentili, la dose de 8 mg de bupivacaïne permettait une anesthésie chirurgicale de plus d'une heure avec un bloc moteur inférieur à 90 minutes et sans échec [20].

• L'**association de faibles doses d'anesthésique local et d'un morphinique liposoluble** est efficace. Chez des patients bénéficiant d'une arthroscopie de genou en ambulatoire, l'adjonction de 10 µg de fentanyl à 5 mg de bupivacaïne intrathécale améliore la qualité du bloc sans modifier la durée d'hospitalisation et de récupération d'une miction [2]. La clonidine à la dose de 15 µg améliore le taux de réussite obtenu avec 8 mg de ropivacaïne de 70 à 90 % pour des arthroscopies de genou, sans effet sur la miction [2].

• La **latéralisation de la rachianesthésie** est également une solution pertinente. Le gain en termes de durée d'hospitalisation n'est pas réduit de façon significative par la latéralisation. Pour des arthroscopies de genou, les patients du groupe 4 mg de bupivacaïne intrathécale avaient une meilleure latéralisation de l'anesthésie et des durées d'hospitalisation plus courtes que ceux en ayant reçu 6 mg. La fréquence des échecs était comparable dans les 2 groupes. La durée pendant laquelle il faut laisser le patient en décubitus latéral, du côté de l'intervention (solution hyperbare) ou controlatéral (solution isobare) est variable selon les études et va de 10 à 30 minutes. Il semble qu'une durée de 15 minutes soit suffisante [2].

RACHIANESTHÉSIE ET RÉTENTION D'URINE

Dans une étude rétrospective sur 100 patients opérés de pathologies anorectales bénignes sous rachianesthésie, le risque de rétention était majoré en cas d'apports intraveineux péri-opératoires supérieurs à 1000 mL [2]. L'utilisation de petites doses d'anesthésique local semble réduire ce risque. Sur un collectif de 70 patients bénéficiant d'une rachianesthésie unilatérale avec 6 mg de bupivacaïne pour arthroscopie de genou en hospitalisation ambulatoire, on ne retrouve aucun épisode de rétention d'urine pendant l'hospitalisation [2]. Dans les situations à risques (antécédents de rétention d'urine, chirurgie herniaire ou anale), après une anesthésie médullaire, il est préférable d'attendre une miction spontanée du patient avant d'autoriser la sortie. Il semble possible de s'affranchir de ce critère pour accélérer la sortie, mais à condition de pratiquer une échographie. Le patient étant autorisé à sortir si le résidu vésical est inférieur à 400 mL.

CÉPHALÉES POST-BRÈCHES

Les nouveaux biseaux et le faible diamètre des aiguilles ont considérablement réduit la fréquence de ces céphalées posturales. Chez 213 patients opérés d'une arthroscopie de genou en hospitalisation ambulatoire, sous rachianesthésie (aiguille 22 et 25G), on ne retrouve qu'une seule céphalée soit une incidence de 0,5 % [2].

Conclusion : pour cette technique, il y a maintenant suffisamment d'études pour recommander l'utilisation de faibles doses de bupivacaïne associées à une latéralisation d'au moins 10 à 15 minutes et/ou à un morphinique liposoluble.

Anesthésie péridurale

Il s'agit en anesthésie ambulatoire d'une injection unique péridurale sans mise en place d'un cathéter. Chez des patients bénéficiant d'une lithotripsie extracorporelle en ambulatoire, l'anesthésie péridurale est responsable d'une durée d'hospitalisation plus longue comparée à l'anesthésie générale [2]. Il est pour l'instant difficile de situer la place de l'anesthésie péridurale en ambulatoire.

Place des blocs périphériques par rapport aux autres techniques d'anesthésie en hospitalisation ambulatoire ?

Même si le bon sens va plutôt vers l'utilisation préférentielle des blocs périphériques dans bon nombre de cas en ambulatoire, particulièrement pour la chirurgie du membre supérieur, le choix de l'anesthésie doit toujours être pesé en tenant compte de la meilleure balance bénéfice/risque, de la faisabilité et du coût non seulement économique mais également organisationnel. Pour une arthroscopie de genou, aucun argument ne permet de recommander un bi- voire tribloc périphérique plutôt qu'une anesthésie générale avec des produits de courte durée d'action associé à une infiltration articulaire. Il est probable qu'il y a assez peu de différence entre une anesthésie générale intraveineuse, une rachianesthésie utilisant de faibles doses d'anesthésique local et des blocs périphériques [2]. D'autant que pour une arthroscopie de genou, les délais de réalisation et d'installation d'un bloc périphérique peuvent être supérieurs au temps chirurgical ce qui peut compliquer l'organisation du programme opératoire. Dans bon nombre de cas, c'est le choix du patient qui reste le critère principal.

Dans les centres où la chirurgie des membres est occasionnelle, l'expérience de l'anesthésiste dans la réalisation des blocs périphériques peut être insuffisante. Dans ces circonstances, l'anesthésie locale intraveineuse (ALRIV), facile à réaliser et grevée d'un fort taux de succès, est une alternative intéressante pour les interventions de moins de 60 minutes [2]. Le principal problème de l'ALRIV tient à la mise en place de garrots toujours à l'origine de phénomènes douloureux, quelle que soit la méthode utilisée et l'impossibilité de lever ce garrot avant un délai de 25 à 30 minutes. Le risque de toxicité des anesthésiques locaux, lors de la levée du garrot existe, mais l'incidence des convulsions (2,7/10 000) est comparable à celle observée après blocs périphériques (7,5/10 000) [2]. Les autres problèmes de l'ALRIV sont la durée d'anesthésie limitée, les suintements au niveau du site opératoire et l'absence d'analgésie résiduelle.

Il a été proposé récemment de substituer la ropivacaïne à la lidocaïne. La qualité du bloc semble comparable avec ces deux agents, mais l'analgésie résiduelle est plus longue avec la ropivacaïne, sans toutefois dépasser 3 à 4 heures. La dose d'anesthésique local utilisée a pu être diminuée par l'adjonction de clonidine. L'ALRIV du membre inférieur est possible mais le garrot de jambe, posé à hauteur du mollet afin de ne pas léser le nerf péronier commun qui contourne le col du péroné, et le garrot de cheville semblent mieux tolérés que le garrot de cuisse et permettent de réduire les volumes à 30 ou 40 mL [2].

Il faut anticiper très tôt l'absence d'analgésie résiduelle après levée du garrot. L'utilisation d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, soit en infiltration de la plaie soit associée au mélange d'anesthésique local, permet de limiter la douleur postopératoire. Une infiltration en fin d'intervention par le chirurgien avec un anesthésique local de longue durée d'action est également possible.

Est-ce que tous les blocs périphériques sont possibles en ambulatoire ?

Le **bloc interscalénique** est à réserver à la chirurgie de l'épaule. La ponction vasculaire ou la diffusion médullaire sont des accidents potentiellement graves mais immédiats et qui se produisent donc dans l'environnement du bloc opératoire. La paralysie phrénique doit être considérée comme systématique après un bloc interscalénique, elle est normalement asymptomatique mais doit faire contre-indiquer ce bloc en cas de fonction respiratoire limitée [2]. Une paralysie du nerf récurrent, un syndrome de Claude-Bernard Horner sont fréquents mais le plus souvent bénins et ne justifient pas une hospitalisation secondaire.

Les **blocs supraclaviculaires**, le risque de pneumothorax a été largement commenté et plaide contre son utilisation en hospitalisation ambulatoire.

Le **bloc infraclaviculaire** semble adapté à l'ambulatoire [21]. Il permet de ne pas mobiliser le bras du patient pour sa réalisation. L'inconvénient, également théorique, de cette voie est le risque de ponction vasculaire du fait de la proximité des vaisseaux sous-claviers, l'échographie est là encore d'un apport indéniable pour limiter ce risque.

Le **bloc axillaire** reste la technique de référence pour la chirurgie ambulatoire du coude à la main en particulier pour des durées de chirurgie supérieures à 15-20 minutes. Il est maintenant validé que l'échographie permet de raccourcir les délais de réalisation, de diminuer les volumes d'anesthésique local, de réduire le risque de ponction vasculaire et d'améliorer le confort du patient.

Les **blocs tronculaires distaux** sont habituellement recommandés pour compléter un bloc plexique insuffisant. Ils doivent être réservés aux interventions ne dépassant pas 15 à 20 minutes de garrot. On estime généralement que ces blocs sont plus souvent compliqués de lésions nerveuses que les blocs plexiques [2]. En hospitalisation ambulatoire, il est vraisemblable qu'ils permettent une sortie rapide, dans l'heure qui suit la fin de l'intervention. Là aussi, les ultrasons sont d'un apport indéniable, les images obtenues avec les appareils récents sont d'excellente qualité avec des images « anatomiques » que ce soit au niveau du coude, de l'avant-bras ou du poignet.

Les **blocs lombaires** par voie antérieure ne sont pas à proprement parler des blocs plexiques. En pratique, concernant l'utilisation isolée du bloc fémoral comme technique d'anesthésie, deux attitudes sont possibles, soit on accepte un certain pourcentage d'échecs (partiels) et l'on fait des compléments intraveineux, soit on bloque en plus, spécifiquement et en tenant compte du siège de la chirurgie, les deux autres nerfs du plexus lombaire ; les nerfs cutané latéral de cuisse et obturateur. Les blocs par voie antérieure ont la réputation justifiée d'être de réalisation simple et à faible risque.

Le **bloc du nerf sciatique** est utile pour la chirurgie du genou ou des varices. Il est alors préférable de l'aborder à un niveau élevé (fesse ou région parasacrée). Il est efficace pour la chirurgie de la cheville et du pied, et l'abord poplité est suffisant que ce soit par voie postérieure ou latérale.

Le **bloc de cheville**, qui permet tous les actes sur l'avant-pied, est également intéressant pour l'ambulatoire.

Le **bloc pénien ou pudendal** procure une bonne analgésie pour la chirurgie du prépuce. À condition de ne pas utiliser des solutions adrénalines, sa morbidité est très faible. Il est dénué d'effet hémodynamique et ne retarde ni la miction ni la déambulation. L'analgésie obtenue est prolongée, souvent pendant 24 heures. Le TAP bloc et le bloc ilio-inguinal sont également intéressants pour l'analgésie postopératoire. Chez l'enfant, ils sont associés à une anesthésie générale en peropératoire pour faciliter la réhabilitation postopératoire et contourner le risque de nausée et vomissement postopératoire (NVPO) qui est présent si l'on utilise des morphiniques en peropératoire.

Les **blocs intercostaux** ont été comparés favorablement à l'anesthésie générale en chirurgie ambulatoire pour des biopsies mammaires ou la chirurgie prothétique des seins. Ils comportent un risque de pneumothorax, certes faible mais non nul, qui ne doit pas les faire proposer de façon routinière en ambulatoire.

Le **bloc paravertébral** a également été proposé dans cette indication. Dans une étude randomisée, un bloc paravertébral (T3-4) avec mise en place d'un cathéter et associé à une sédation, est comparé à une anesthésie générale continue au propofol avec masque laryngé. La douleur était significativement plus basse ainsi que la consommation d'antalgiques pendant la durée d'hospitalisation chez les patients ayant bénéficié d'un bloc paravertébral. Les nausées et les vomissements étaient comparables entre les deux groupes. Il faut noter, sur les 25 patients bénéficiant du bloc paravertébral, une extension péridurale et un passage interpleural sans pneumothorax [2].

Les **blocs de la face**, et notamment des branches du trijumeau, permettent d'effectuer un certain nombre de gestes de chirurgie dermatologique, de façon fiable et avec un minimum d'anesthésique local.

L'anesthésie locorégionale ophtalmique est actuellement considérée comme la technique de référence pour la chirurgie de la cataracte et elle représentait 93 % des anesthésies pour cataracte en 1996 en France. Son efficacité et son faible taux de complication ne sont plus à démontrer et elle est parfaitement adaptée à l'AA. Mais force est de constater qu'aucune étude prospective randomisée n'a jusqu'à maintenant confirmé cette impression par rapport à l'anesthésie générale qui reste donc une alternative possible [2].

Peut-on et faut-il laisser sortir un patient avec un bloc sensitivomoteur présent ?

Beaucoup d'anesthésistes ne souhaitent pas autoriser le retour au domicile quand le bloc sensitivomoteur n'est pas encore levé. Dans une enquête sur ce sujet, faite auprès des anesthésistes de la société américaine d'anesthésie ambulatoire, il ressortait que 85 % des anesthésistes interrogés laissaient sortir des patients avec des blocs prolongés mais en se limitant aux blocs axillaire, interscalénique et de cheville. Pour les 15 % restants, les raisons principales invoquées pour ne pas laisser sortir les patients étaient le risque de blessure (49 %) et l'incapacité du patient à se prendre en charge (28 %) [2]. Dans une étude prospective sur 2382 blocs dont 1119 blocs du membre supérieur et 1263 du membre inférieur, les auteurs ont évalué la fréquence des blocs de complément et les échecs (= AG), la douleur postopératoire et la consommation d'antalgique (SSPI, 24 heures, 7 jours), les complications et la satisfaction des patients [22]. La fréquence des échecs et des blocs de compléments est conforme à la littérature, autour de 10 %. La consommation de morphiniques est faible au cours de l'hospitalisation (moins de 10 %). En revanche, 20 % des patients utilisaient encore des opioïdes à J7. Cette étude, incluant un collectif important de patients, confirme l'impression clinique que la sortie des patients avec un bloc périphérique présent est possible sans risque [2]. Cette pratique suppose une bonne information du patient sur les risques inhérents à la persistance des blocs

sensitif et moteur (compressions vasculaire ou nerveuse, blessures, brûlures) et le port d'attelles est réalisé. Une assistance à domicile est possible, et des procédures précises d'appel pour les questions ou problèmes (et éventuelle réintervention, hospitalisation, passage par les urgences, appel du médecin traitant ou l'infirmière de ville...) ont été établies, écrites, expliquées et remises aux patients et à l'entourage. Ces consignes doivent être évoquées lors de la consultation d'anesthésie, puis répétées plusieurs fois après l'intervention par l'anesthésiste et le chirurgien et par la ou les infirmières. Une information écrite est utile mais elle ne doit pas se substituer à l'information orale. Enfin, cette pratique ne règle pas tous les problèmes de la douleur en anesthésie ambulatoire.

Pour les chirurgies les plus douloureuses, le patient peut rentrer au domicile avec une pompe à usage unique reliée à un cathéter placé, selon le type de chirurgie, soit au niveau plexique, soit au niveau de la plaie, le patient se délivrant lui-même la dose d'anesthésique local. Sur les 770 patients de l'étude, 95 % ont qualifié l'analgésie comme adéquate voire excellente [2]. Capdevila et al. ont montré qu'une analgésie périneurale au domicile après chirurgie du pied ou de l'épaule améliorait la qualité de vie comparée à une analgésie morphinique parentérale [23].

L'idéal étant de prévoir et d'organiser un véritable réseau de soins à domicile. Des prestataires de service existent et peuvent se charger de trouver l'infirmière libérale la plus proche du domicile du patient. Des structures d'hospitalisation à domicile sont en train de se développer et peuvent également prendre en charge ces patients. Dans tous les cas, il est important que les infirmières aient reçu une formation spécifique sur la gestion des cathéters et les complications possibles.

Conclusion

L'ALR en hospitalisation ambulatoire insiste sur l'intérêt des blocs périphériques par rapport aux autres techniques d'anesthésie. Des études ont relancé la place de la rachianesthésie en ambulatoire. Par ailleurs, une anesthésie générale ou une sédation continue au propofol associées à une infiltration ou une anesthésie locale permettent d'effectuer un certain nombre d'actes dans d'excellentes conditions.

Modalités de la prise en charge des suites postopératoires

Gestion de la douleur postopératoire (DPO)

L'incidence globale appréciée dans différentes études varie de 30 % pour la douleur modérée à sévère à 5-10 % pour la douleur sévère avec un retentissement sur la capacité à reprendre une activité même domestique ainsi que des troubles du sommeil. L'absence d'information est en effet un élément majeur d'insatisfaction pour les patients opérés en ambulatoire. L'utilisation précoce en peropératoire de combinaison d'antalgiques non morphiniques comme le paracétamol, les AINS, le néfopam permet certainement d'accentuer l'effet analgésique obtenu avec une réduction des besoins en morphiniques en salle de réveil, ce qui limite le risque de nausées/vomissements qui peuvent être un facteur retardant la sortie du patient.

L'action antagoniste de la kétamine sur le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) par un effet anti-hyperalgésique semble permettre une analgésie prolongée. Son utilisation en chirurgie ambulatoire permet un effet analgésique prolongé (24 heures), dose dépendant, apparaissant dès la dose de 75 µg/kg, et permettant une récupération fonctionnelle postopératoire avec mobilisation plus aisée [2]. Cette administration peropératoire, sous anesthésie générale, de faibles doses de kétamine n'induit aucun effet secondaire.

Pour la titration, il faut privilégier la morphine avec une dose plafond estimée à 0,15 mg/kg. Lorsque l'indication opératoire s'y prête, il est préférable d'utiliser les infiltrations et les blocs périphériques en injection unique seuls ou en complément d'une autre technique d'anesthésie (anesthésie générale ou sédation, anesthésie rachidienne) pour la prise en charge de la DPO. Le principal intérêt des AL est l'effet analgésique puissant au repos et au mouvement et la réduction d'utilisation des morphiniques limitant ainsi leurs effets secondaires.

Une méta-analyse portant sur 22 études randomisées a comparé l'ALR périphérique et médullaire à l'AG en chirurgie ambulatoire [24]. La sortie de l'unité de chirurgie ambulatoire était de 133,3 minutes pour l'ALR contre 159,1 minutes pour l'AG. L'ALR périphérique offre dans ce domaine du contrôle de la DPO précoce, une efficacité optimale en permettant le plus souvent aux patients de quitter la salle de surveillance postinterventionnelle (SSPI) voire l'institution avant la levée complète du bloc sensitif, et donc avec une absence complète de douleur, au moins jusqu'au retour au lieu de résidence postopératoire. Elle suppose donc une bonne gestion du relais analgésique. Dans une étude de cohorte, prospective de 1200 patients opérés du genou en ambulatoire, la réalisation d'un bloc sciatique et fémoral combinés ou fémoral seul pour l'analgésie postopératoire est associée avec un taux d'hospitalisation plus faible pour les patients ayant eu un bloc par rapport à ceux qui n'en ont pas eu [2]. La durée de l'analgésie avec des AL de longue durée reste cependant limitée dans le temps. Après une injection unique même avec un anesthésique local de longue durée d'action ou un adjuvant comme la clonidine, près de 20 % des patients ont des douleurs nécessitant un opiacé [22] d'où la nécessité de prolonger l'analgésie locorégionale au domicile du patient.

ALR postopératoire au lieu de résidence postopératoire

Le meilleur compromis pour assurer les patients à la fois d'une analgésie optimale et d'une bonne qualité de sommeil postopératoire réside dans la programmation des pompes de perfusion sur un mode débit continu associé à des bolus [23]. Dans aucun des travaux publiés, qui portent sur un collectif de plus de 500 patients actuellement, on ne constate d'accident traumatique, infectieux ou neurologique consécutif à l'emploi d'une telle technique, et ce, quel que soit le site d'insertion du cathéter [23]. Dans une étude rétrospective construite à partir d'un questionnaire adressé a posteriori à 217 patients opérés dans un même centre en ambulatoire et sortis à domicile avec un cathéter d'analgésie périnerveuse, il ressort qu'aucun accident ni lésion nerveuse n'est survenu à domicile [2].

L'utilisation de cathéters en ambulatoire doit reposer sur une information rigoureuse du patient et un réseau ville/hôpital formalisé. Les infirmier(e)s de ville doivent avoir été formé(e)s à la surveillance et à la survenue de complications éventuelles liées aux cathéters, aux pompes et aux AL locaux utilisés [25]. Lorsque des

cathéters périphériques sont utilisés pour traiter la DPO à domicile, un contact téléphonique quotidien et un numéro d'appel fonctionnel 24 h/24 h doivent être mis en place en particulier pour les problèmes de douleur aiguë non résolus.

Analgésie après le retour au lieu de résidence postopératoire

L'analgésie après le retour au lieu de résidence postopératoire reste sans doute le maillon faible en chirurgie ambulatoire. La notion importante concerne la prise systématique et les associations potentialisant l'effet analgésique comme paracétamol et AINS ou codéine et paracétamol. L'association de paracétamol-tramadol apparue récemment sur le marché comprenant 325 mg de paracétamol/37,5 mg de tramadol par comprimé, est intéressante dans ce contexte.

Peu de données existent dans la littérature concernant l'utilisation de morphine orale après chirurgie et encore moins en ambulatoire. Il semble que l'efficacité clinique d'une dose de 20 mg de sulfate de morphine toutes les 4 heures après une chirurgie pour prothèse totale de hanche est modeste : la cinétique de la morphine orale après anesthésie générale étant médiocre. L'oxycodone à libération immédiate aux doses de 10, 20, 30 mg a montré une efficacité dans le soulagement des douleurs postopératoires modéré à sévère avec des effets secondaires faibles. L'oxycodone a été utilisé en ambulatoire dans la cholécystectomie par laparoscopie [2]. Cependant, il existe à partir d'une dose-seuil, une relation de dose-effet entre les doses d'oxycodone et ses effets secondaires. Malgré le peu de données sur les opiacés de palier 3 par voie orale en postopératoire, il est licite de les proposer en « secours », dans les douleurs réfractaires aux antalgiques de palier 2 en chirurgie ambulatoire.

Une stratégie multimodale de la prise en charge de la douleur postopératoire y compris au lieu de résidence postopératoire (information, prévention, traitement et évaluation) et l'organisation du suivi de l'analgésie par cathéters périnerveux y sera formalisée.

Prévention thrombo-embolique

Le risque actuel thrombo-embolique se situe aux alentours de 1 % d'événement symptomatique à 3 mois quand on fait une moyenne de toutes les procédures. Il est peut-être un petit peu plus élevé en chirurgie orthopédique lourde (1,8 % pour la prothèse totale de hanche, 2,8 % pour la prothèse totale de genou). Engbaek et al. [26] ont étudié 16 048 patients bénéficiant de 18 736 interventions. Ils ont regardé, au terme d'un délai de 60 jours, la morbidité et la mortalité. Les complications les plus fréquentes étaient les hématomes ou les hémorragies (0,4 %) et les infections (0,3 %), aucun décès n'était à déplorer. Seulement 6 événements thrombo-emboliques veineux, soit 0,4 %, étaient répertoriés avec 2 embolies pulmonaires pour la chirurgie de la hernie, 1 thrombose veineuse pour l'arthroscopie de genou, 1 thrombose veineuse pour la chirurgie de la stérilité et 2 thromboses veineuses pour l'excision d'une tumeur sous-cutanée et une excision d'exostose. Le risque était donc extrêmement faible, bien inférieur au risque rapporté habituellement pour la chirurgie générale. Un autre registre danois incluant 2281 patients opérés d'une hernie inguinale en ambulatoire entre 1982 et 1992 est également extrêmement rassurant. Dans ce collectif évalué à 30 jours, alors qu'aucune prophylaxie n'était donnée, un seul événement thrombo-embolique (embolie pulmonaire non fatale) était rapporté (0,04 %). Les auteurs concluaient à l'absence de nécessité d'une prévention, hors facteurs de risque [2].

La présence de facteurs de risque comme des antécédents thrombo-emboliques, l'obésité ou une durée de procédure supérieure à 45 minutes étaient les principales raisons évoquées pour justifier cette prescription. Les HBPM étaient largement utilisées mais pour 79 % des patients en chirurgie générale et 65 % en chirurgie gynécologique, seulement une seule injection était pratiquée ! Une toute petite minorité recevait une prophylaxie après la sortie pour une durée de 1 à 5 jours. Dans une étude randomisée incluant 1761 patients consécutifs et comparant le port de bas de contention pendant 7 jours à deux schémas différents de prophylaxie par HBPM (nadroparine 3800 UI AXa une fois par jour SC) pendant 7 ou 14 jours, le critère principal (écho-Doppler) était évalué en aveugle du groupe de traitement. L'incidence cumulée des thromboses veineuses asymptomatiques proximales, symptomatiques proximales et distales, des embolies pulmonaires, et de la mortalité à 3 mois était de 3,2 % dans le groupe contention contre 0,9 % dans chaque groupe HBPM. Deux embolies pulmonaires non fatales ont été observées dans chaque groupe. Les complications hémorragiques étaient de 0,3 % dans le groupe contention, comparées à 0,9 % et 0,5 % dans les groupes HBPM 7 et 14 jours [2]. Les événements thrombotiques étaient représentés majoritairement toutefois par des thromboses distales dont la valeur clinique est débattue. Les auteurs concluent à une meilleure efficacité d'une prophylaxie médicamenteuse de 7 jours comparativement à une prévention uniquement mécanique. La poursuite du traitement 7 jours de plus n'apporte rien.

La contention élastique est efficace en chirurgie comme l'avait montré la méta-analyse réalisée par la Cochrane Collaboration [27]. Elle doit être réservée au risque modéré quand elle n'est pas associée à une prophylaxie médicamenteuse. Il est également essentiel d'intégrer les facteurs de risque thrombo-embolique dans la démarche de prévention. Seule, l'existence de facteurs de risque additionnels conduit à recommander une prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire. Pour la chirurgie ambulatoire, il n'existe pas de recommandations particulières. Les propositions sont déclinées par type de chirurgie.

Les caractéristiques et la longueur de la procédure proposée combinées au risque personnel doivent être prises en compte. La prévention pharmacologique de la maladie thrombo-embolique veineuse ne doit pas être systématique.

Prévention des nausées et vomissements

Les NVPO obèrent considérablement la qualité de vie et la satisfaction des patients durant la période postopératoire et peuvent encore être responsables de complications sérieuses (déhiscence de cicatrices, syndromes d'inhalation, hématomes sous-cutanés, déséquilibre hydro-électrolytique, syndrome de Mallory-Weiss).

Les AR-5HT3 possèdent une efficacité bien documentée et peu d'effets secondaires. En particulier, l'absence d'effet sédatif de ces médicaments les rend bien adaptés à la prise en charge des patients ambulatoires. La dose recommandée en prophylaxie et en fin de chirurgie est de 4 mg par voie intraveineuse pour l'ondansétron chez l'adulte et de 50 à 100 µg/kg chez l'enfant.

La dexaméthasone est un anti-émétique validé pour cette prise en charge. Ce médicament peu onéreux ne possède pas d'effet sédatif et agit de façon prolongée. La dose recommandée en début d'intervention chirurgicale, immédiatement après l'induction de l'anesthésie, est de 5 à 10 mg chez l'adulte et de 150 µg/kg chez l'enfant.

La perfusion continue de propofol provoque une réduction du taux circulant de sérotonine. L'anesthésie intraveineuse au propofol s'accompagne d'une incidence de NVPO plus faible que celle réalisée par des agents halogénés ; cette technique possède une efficacité anti-émétique identique à celle de l'administration de 4 mg d'ondansétron [2]. Cependant, sa durée d'action anti-émétique est brève, essentiellement limitée à la période d'administration, ce qui rend insuffisant le recours isolé à ce médicament en tant qu'anti-émétique pour la période postopératoire.

L'halopéridol et le dropéridol sont de puissants anti-émétiques. Ces neuroleptiques agissent par effet antagoniste sur le récepteur dopaminergique D2. À la dose de 1,25 mg, le dropéridol possède un effet anti-émétique bien documenté et sa durée d'action peut s'étendre à 24 heures. Des doses de l'ordre de 0,625 mg ne semblent pas induire d'effet sédatif notable, ni de prolongation du séjour en SSPI, en comparaison de ce qui est observé au décours de l'administration de 4 mg d'ondansétron. Cependant, le dropéridol a pu provoquer de l'akathisie, même à faible dose, ce qui rend son emploi discutable en anesthésie ambulatoire.

En l'absence de contre-indications, des systèmes transdermiques offrent l'avantage d'une action pouvant s'étendre à 48 à 72 heures et semblent ainsi particulièrement appropriés à la prise en charge des nausées et vomissements survenant après la sortie du patient de l'unité d'ambulatoire. Pour que son effet anti-émétique postopératoire soit optimal, il est nécessaire d'appliquer le patch de scopolamine transdermique 2 à 4 heures avant la fin de la chirurgie.

Une stratégie anti-émétique efficace dans le contexte ambulatoire repose sur une sélection visant à identifier les patients à haut risque de NVPO, sur une évaluation de la satisfaction des patients et sur l'utilisation d'indicateurs de suivi (sortie retardée du patient, transfert en secteur d'hospitalisation traditionnel, retours imprévus du patient dans l'établissement de soins).

Il n'existe pas de stratégie spécifique de prévention des NVPO dans le contexte ambulatoire. En revanche, on peut diminuer le risque de base par :

– le recours à des techniques d'anesthésie les moins émétisantes possibles, notamment d'ALR ;

– la prévention de la déshydratation liée au jeûne pré-opératoire ;

– la prise en charge efficace de la douleur postopératoire selon une approche multimodale permettant de diminuer l'utilisation des analgésiques morphiniques, en tenant compte de l'antagonisme entre le tramadol et les AR-5HT3.

La prophylaxie des NVPO se fonde en chirurgie ambulatoire comme en chirurgie classique, sur l'application d'un algorithme auquel l'ensemble de l'équipe anesthésique et chirurgicale aura adhéré et dont les particularités auront été affinées en fonction du contexte spécifique de l'établissement et des actes qui y sont pratiqués. Cette stratégie est multimodale chez les patients ambulatoires identifiés à haut risque de NVPO.

Le traitement des nausées et vomissements postopératoires survenant après la sortie du patient repose sur la prescription des anti-émétiques utilisés en prophylaxie en changeant de classe et sous une forme galénique adaptée.

Modalités de la procédure de sortie

L'objectif est d'autoriser la sortie si toutes les procédures de sécurité sont validées. Au moment de la sortie, l'absence d'escorte doit faire rechercher une alternative qui permettra une sécurité optimale pour le retour, avant de proposer une hospitalisation conventionnelle.

Score de sortie

L'appréciation des différents critères cliniques autorisant la sortie du patient doit faire l'objet d'une traçabilité. Le regroupement de ces items au sein d'un score reconnu et validé est la manière la plus efficace de formaliser cette évaluation clinique. Le score le plus communément utilisé est le *post anesthesia discharge scoring system* (PADSS), proposé par Chung en 1995 (Tableau 24-III) [28]. Ce score a l'intérêt de pouvoir s'appliquer à tous les patients, quels que soient l'intervention et le type d'anesthésie. Toutefois, certains actes chez certains patients peuvent nécessiter la prise en compte de critères de sortie supplémentaires, spécifiques de ces situations.

La prise spontanée de liquide, sans déclencher de nausée ni vomissement, est un signe favorable de réhabilitation précoce. Une étude menée en pédiatrie a montré plus de NVPO dans le groupe des enfants « buveurs forcés » que dans le groupe « buveurs libres » [2].

Tableau 24-III Critères de sortie après anesthésie ambulatoire (d'après [28]).

Constantes vitales *(température, pouls, respiration)*	
– Variation inférieure à 20 % par rapport au pré-opératoire	2
– Variation comprise entre 20 et 40 %	1
– Variation supérieure à 40 %	0
Déambulation	
– Démarche assurée, sans vertige	2
– Marche possible avec assistance	1
– Démarche non assurée, vertiges	0
Nausées et/ou vomissements	
– Minimes	2
– Modérés, traités efficacement par un traitement	1
– Sévères, persistent malgré un traitement répété	0
Douleurs	
– Minimes	2
– Modérées, traitées efficacement par un traitement	1
– Sévères, persistent malgré un traitement répété	0
Saignement chirurgical	
– Minime	2
– Modéré	1
– Sévère	0
Total :	/10

Pour sortie de l'UCA, le patient doit avoir un score supérieur ou égal à 9.

Reprise de la miction

Lorsque n'existe aucun facteur de risque, soit personnel (antécédent de rétention, hypertrophie prostatique symptomatique), soit chirurgical (intervention urologique, cure de hernie inguinale), le taux de rétention d'urines est inférieur à 1 %. Il est licite de laisser sortir le patient sans exiger une miction après s'être assuré, cliniquement et échographiquement (*Bladderscan*), de la vacuité vésicale [2]. En présence d'un globe vésical, il est alors possible de réaliser un sondage « aller-retour » avant la sortie. On préviendra le patient que l'absence de miction spontanée, même indolore, quelques heures après la sortie, justifie le retour vers un établissement de soins apte à gérer le problème.

En cas de rétention urinaire, il est possible d'hospitaliser le patient pour surveillance, ou de le laisser sortir avec un sondage provisoire, en organisant la continuité des soins : information du patient et de son entourage, visite d'une infirmière à domicile et retour à l'établissement de soins dans les jours qui suivent pour réévaluation de la rétention.

Coordination entre les acteurs et continuité des soins

C'est un moment crucial où les patients sont susceptibles de présenter des complications postopératoires alors qu'ils ne sont plus sous la surveillance directe de l'équipe de chirurgie et d'anesthésie de l'unité ambulatoire.

Pour faciliter l'accès du médecin traitant à un référent ambulatoire en cas de demande d'information ou de problème, un numéro de téléphone unique est disponible 24 h/24 h et doit être transmis au médecin traitant.

L'évaluation de la prise en charge mise en place (fiches d'évaluation à destination du patient et du médecin traitant) est un indicateur de qualité et de satisfaction. Ces fiches comportent une évaluation de la douleur, de l'alimentation, du sommeil, de la fièvre, du retour au lieu de résidence postopératoire, et de la bonne prise du traitement.

Cette coordination permet de développer l'activité de chirurgie ambulatoire, dans le cadre d'une démarche qualité structurée et efficace, par l'ouverture vers la médecine de ville, tout en gardant une organisation centrée sur le patient. L'implication des médecins traitants, en fonction du triptyque « acte, patient et unité », permet une prise en charge en amont de l'hospitalisation ambulatoire. Cette tête de pont peut optimiser l'organisation de la prise en charge postopératoire en fonction de la prévisibilité des suites opératoires, des antécédents médicaux, chirurgicaux, psychosociaux et environnementaux du patient [2].

Évaluation de la gestion des risques en anesthésie ambulatoire

L'organisation de l'hospitalisation ambulatoire doit être en mesure d'identifier, d'évaluer, de hiérarchiser et de maîtriser les risques, le plus tôt possible y compris en amont (médecins traitants) de cette hospitalisation, dans une démarche globale d'amélioration de la qualité des soins, de l'organisation de l'unité et des interfaces (médecins traitants, consultations d'amont, organisation du bloc opératoire, du brancardage…), sources de défaillance entre les acteurs ou entre les secteurs. La maîtrise de ces interfaces est fondamentale pour la fluidité, la sécurité et la qualité de la prise en charge du patient.

Les objectifs de cette analyse sont de dégager un potentiel d'amélioration, de surveiller la phase postopératoire et la prise en charge des complications. Cette démarche servira de leviers pour une meilleure acceptation de la chirurgie ambulatoire, de coordination entre les acteurs, et d'harmonisation des pratiques.

Quatre étapes sont nécessaires à la mise en assurance qualité du processus de prise en charge des patients en hospitalisation ambulatoire :

– une analyse partagée par tous les acteurs au sein de l'unité ;
– une analyse plus ou moins exhaustive des risques liés à ce processus, pour cibler les points critiques ;
– une évaluation du fonctionnement de la structure amenant à définir les indicateurs de pilotage pertinents ;
– une analyse des incidents et accidents permettant l'évolution continue des conditions de sécurité de la pratique.

Dans le cadre de l'organisation de la prise en charge de patients en hospitalisation ambulatoire, les risques à maîtriser recouvrent quatre domaines différents : les risques de dommage pour le patient ou risques liés aux soins mais aussi les risques de non maîtrise du flux d'activité de l'UCA, les risques juridiques et les risques de perte d'image dans la mesure où le secteur ambulatoire d'un établissement est une « vitrine » pour les usagers [29].

Le risque de dommage patient en anesthésie ambulatoire est structurellement inférieur à celui existant dans les pratiques chirurgicales avec hospitalisation complète [30], compte tenu des règles de détermination de l'éligibilité du patient pour une prise en charge ambulatoire. Le patient en tant qu'acteur de sa prise en charge est directement générateur de risque [29], ce qui justifie des recommandations (éligibilité, information et consentement, appel de la veille, sortie de l'unité, continuité des soins au lieu de résidence postopératoire). Le développement de l'activité de chirurgie ambulatoire pour des gestes de plus en plus complexes entraînant des pertes d'autonomie initiales pour le patient et une gestion plus difficile de la DPO, ainsi que le développement des prises en charge ambulatoire pour des patients au terrain plus fragile doivent s'accompagner d'une analyse prospective « des nouveaux risques patient » afin de faire évoluer les pratiques internes à l'UCA mais aussi les interfaces avec les acteurs de soin de la médecine de ville. Ce chemin clinique du patient sera revisité en équipe pluriprofessionnelle pour déterminer les nouveaux points critiques et les indicateurs de suivi.

Les risques de non-maîtrise du flux d'activité de l'UCA sont concentrés sur les phases d'éligibilité, de planification de l'hospitalisation et du geste chirurgical au bloc opératoire. Les actions de maîtrise du risque sont des actions de prévention (information, appel de la veille, présence de l'accompagnant, une architecture et des organisations pour une prise en charge du patient de type « marche en avant » [2]) et de détection (respect des consignes de jeûne, d'hygiène, de présence d'accompagnant, mise à disposition des documents dans les délais dès la validation de la sortie ou organisation anticipée d'une prise en charge en hospitalisation complète).

La maîtrise du risque juridique est en partie liée à la maîtrise du risque de dommage patient. La traçabilité de l'information sur la prise en charge est primordiale ainsi que le recueil du

consentement du patient (document écrit, modalités d'autorisation de sortie archivés dans le dossier patient).

Le risque de perte d'image perçue par l'usager est directement lié à la maîtrise du risque de dommage patient et à celle du flux du patient pendant sa prise en charge. Ce risque est au mieux suivi par les indicateurs de satisfaction des patients.

L'UCA doit bénéficier d'un système de signalement des incidents et accidents lui permettant d'effectuer l'analyse systémique des causes profondes de ces événements et ainsi de faire évoluer en permanence son niveau de maîtrise des risques par la mise en place d'actions correctrices. Ceci justifie la mise en place d'un système « d'appel du lendemain » organisé par les professionnels de l'UCA visant à évaluer selon les cas la douleur postopératoire, les NVPO, le saignement à distance, l'impotence fonctionnelle ou les troubles de sensibilité résiduels. La grille de questionnaire téléphonique est à construire par la structure en fonction de son type d'activité opératoire et de ses pratiques anesthésiques à partir de modèles publiés [30].

Pilotage de l'UCA

Il est unité-dépendant et doit s'appuyer sur des tableaux de bord de suivi pour leur analyse lors de réunions multiprofessionnelles et la mise en œuvre de plans d'actions correctrices et d'amélioration.

La mise en place d'indicateurs, dont les cibles sont différentes mais complémentaires, explore trois dimensions du fonctionnement de l'UCA : l'efficience médico-économique (ANAP), la sécurité de la prise en charge du patient (Tableau 24-IV), la qualité des soins et la satisfaction des patients (taux de retour des questionnaires de satisfaction à J0 et J5, scores de satisfaction).

D'autre indicateurs peuvent participer au pilotage de l'UCA comme la satisfaction des intervenants et personnels de l'unité, ou la satisfaction des professionnels de santé en ville (médecins traitants).

De nombreux exemples d'outils de pilotage sont disponibles dans la littérature [2, 30] mais la structure doit arriver à mettre en place l'outil qui sera le plus adapté à son propre management (volume d'activité, type d'activité, nombre de lits installés par rapport au nombre de places autorisées, ressources humaines disponibles, organisation, gestion…).

Conclusion

L'anesthésie ambulatoire a significativement pris, dans notre pays, le virage de l'organisation de la continuité des soins postopératoires et de la prise en charge d'actes ou de patients qui seront toujours plus médicalement ou chirurgicalement majeurs. Ce défi n'est possible que par l'organisation, la traçabilité et l'évaluation d'une culture des soins ambulatoires. L'anesthésie ambulatoire commence à devenir la norme pour l'hospitalisation des patients.

Tableau 24-IV Tableau de bord de l'UCA de _____ et indicateurs de suivi d'activité.

Nombre de patients admis : _____

Âges extrêmes et moyens chez l'adulte :

Classification ASA : I ____, II ____, III ____.

Sexe : F_____ ; M _____

Nombre de patients admis en urgence : ____, ratio programmé/urgence : ____

Taux de gestes marqueurs CNAMTS : _____

Taux d'hospitalisation UCA /Chirurgie avec hospitalisation complète : _____

Taux d'admission pédiatrique : de 3 mois à 1 an :___, de 1 à 3 ans :___, > 3 ans :___

Mesure de l'efficience	*Sécurité de la continuité des soins en %*
Délai moyen d'attente : Arrivée UCA – Entrée en salle opération : Retour SSPI – Sortie de l'UCA :	Patients douloureux : EVA > 3 J1 J3 J5 J7
Temps moyen d'intervention :	NVPO :
Durée moyenne de séjour en SSPI :	Fièvre postopératoire :
Durée moyenne de séjour en UCA :	Problèmes en lien avec la continuité du traitement médicamenteux :
Taux de rotation des places dans l'UCA :	Taux de complications en lien avec l'anesthésie :
Taux de préadmission non réalisée :	Troubles de l'alimentation :
Taux d'annulation due aux patients :	Trouble du sommeil :
Taux de déprogrammation à J0 :	Saignement au lieu de résidence postopératoire :
Taux d'événements indésirables et sortie tardive :	Taux de recours au médecin traitant :
Taux d'hospitalisation non programmée :	Taux de réhospitalisation :

BIBLIOGRAPHIE

1. Abécédaire chirurgie ambulatoire. Paris: CNAMTS/ministère de la Santé. 2009; 113 pages.
2. Recommandations Formalisées d'Expert. Prise en charge anesthésique d'un patient en hospitalisation ambulatoire. Paris: Sfar. 2011; 164 pages.
3. Ansell G L, Montgomery J E. Outcome of ASA III patients undergoing day case surgery. Br J Anaesth. 2004;92:71-4.
4. Bryson GL, Chung F, Fignegan BA, et al. Patient selection in ambulatory anesthesia - an evidence based review : part II. Can J Anesth. 2004;51:782-94.
5. Moller AM, Villebro N, Pedersen T, Tonnesen H. Effects of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. Lancet. 2002;359:114-7.
6. Servin F. Ambulatory anesthesia for the obese patient. Curr Opin Anaesthesiol. 2006;19:597-9.
7. Brennan LJ. Modern day-case anaesthesia for children. Br J Anaesth. 1999;83: 91-103.
8. Kalfa N, Forgues D, Rochette A, et al. Étude comparative de la faisabilité et des limites de la chirurgie ambulatoire chez le nourrisson et chez l'enfant de plus d'un an. Ann Chir. 2004;129:144-8.
9. Orliaguet G. Particularités pédiatriques de l'information pré-opératoire. Le point de vue de l'anesthésiste-réanimateur. Ann Fr Anesth Réanim. 2006;25:451-7.
10. Bryson GJ, Chung F, Fignegan BA, et al. Patient selection in ambulatory anaesthesia - an evidence-based review : part I. Can J Anesth. 2004;51:768-81.
11. Chung F, Meizei G, Tong D. Adverse events in ambulatory surgery. A comparison between elderly and younger patients. Can J Anaesth. 1999;46:309-21.
12. Aldwinckle RJ, Montgomery JE. Unplanned admission rates and post discharge complications in patients over the age of 70 following day case surgery. Anaesthesia. 2004;59:57-9.
13. Fleisher LA, Pasternak LR, Herbert R, et al. Inpatient hospital admission and death after outpatient surgery in elderly patients. Importance of patient and system characteristic and location of care. Ach Surg. 2004;139:67-72.
14. Canet J, Reader J, Rasmussen LS, et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. Acta Anaesthesiol Scand. 2003;47:1204-10.
15. Dasgupa M, Drumbell AC. Preoperative risk assessment for delirium after non cardiac surgery: a systemic review. J Am Geriatr Soc. 2006;54:1578-89.
16. Lichtor JL, Alessi R, Lane BS. Sleep tendency as a measure of recovery after drugs used for ambulatory surgery. Anesthesiology. 2002;96:878-83.
17. Ward B, Imarengiaye C, Peirovy J, Chung F. Cognitive function is minimally impaired after ambulatory surgery. Can J Anaesth. 2005;52:1017-21.
18. Dispersyn G, Pain L, Challet E, Touitou Y. General anesthetics effects on circadian temporal structure: an update. Chronobiol Int. 2008;25:835-50.
19. Smith I, Kranke P, Murat I, et al. Preoperative fasting in adult and children guidelines from the European society of anesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2011;28:556-69.
20. Gentili M, Jouffroy L, Paqueron X, White PF. Anesthésie en chirurgie ambulatoire. Rueil Malmaison: Arnette, éd. 2005; 234 pages.
21. Hadzic A, Arliss J, Kerimoglu B, et al. A comparaison of infra-clavicular nerve bloc versus general anesthesia for ambulatory hand surgery. Anesthesiology. 2004;101:127-32.
22. Klein SM, Nielsen KC, and Greengrass RA, et al. Ambulatory discharge after long-lasting peripheral nerve blockage: 2382 blocks with bupivacaine. Anesth Analg. 2002;94:65-70.
23. Capdevila X, Dadure C, Bringuier S, et al. Effect of patient-controlled perineural analgesia on rehabilitation and pain after ambulatory orthopedic surgery. Anesthesiology. 2006;105:566-73.
24. Liu SS, Strodtbeck WM, Richman JM, et al. A comparison of regional versus general anesthesia for ambulatory surgery: a meta analysis of randomized controlled trials. Anesth Analg. 2005;101:1634-42.
25. Rawal N, Allvin R, Axelsson K, et al. Patient-controlled regional analgesia (PCRA) at home: controlled comparaison between bupivacaine and ropivacaine brachial plexus analgesia. Anesthsiology. 2002;96:1290-6.
26. Engbaek J, Bartholdy J, Hjorts NC. Return hospital visits and morbidity within 60 days after day surgery: a retrospective study of 18736 day surgical procedures. Acta Anaesthesiol Scand. 2006;50:911-9.
27. Amaragiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;CD001484.
28. Chung F, Chan VWS, Ong D. A post-anesthetic discharge scoring system for home-readiness after ambulatory surgery. Anesth Analg. 1995;80:896-902.
29. Gatecel C. Approche systémique de la gestion des risques en chirurgie ambulatoire. Risques et Qualité. 2006;vol 3,n°1:39-48.
30. Lemos P, Regalado AM. Patient outcomes and clinical indicators in ambulatory surgery. In: Day surgery development and practice. IAAS. 2006; p. 257-80.

25 LA SALLE DE SURVEILLANCE POSTINTERVENTIONNELLE

Marc BEAUSSIER

Initialement conçues pour détecter et traiter les effets indésirables précoces de l'anesthésie générale, notamment les apnées, les « salles de réveil » ont vu leur champ d'action s'élargir, pour devenir les « salles de surveillance postinterventionnelles » (SSPI) dans le décret n° 94-1050 du 5 décembre 1994, qui donnait un caractère obligatoire en France au passage dans une telle structure après toute anesthésie [1].

Rappel historique et réglementaire : le décret du 5 décembre 1994

La mortalité liée à l'anesthésie était de l'ordre de 1 pour 1000 dans les années 1940, 1 pour 10 000 dans les années 1970, 1 pour 100 000 dans les années 2000 [2]. On peut également schématiser cette évolution en indiquant que dans les années 1940, le risque de décès le plus craint était immédiat, situé au bloc opératoire, que dans les années 1970, il s'était déplacé dans les premières heures, alors qu'il se situe désormais plutôt dans les premiers jours après l'intervention.

L'enquête réalisée en France par l'Inserm à la fin des années 1970 a ainsi montré, qu'à cette époque, plus de la moitié des décès postanesthésiques des personnes de classe ASA 1 ou 2 était due à des apnées et que le pronostic de celles-ci était radicalement différent selon qu'elles survenaient en salle de réveil ou en secteur d'hospitalisation. Après que diverses circulaires ministérielles eurent fait la preuve de leur inefficacité, du fait de leur absence de caractère réglementaire, et qu'un rapport sur la sécurité anesthésique eut recommandé le décret susmentionné, l'inscription de cette structure dans le Code de la santé publique a transformé la situation.

L'enquête réalisée en 1990 montrait que 45 à 50 % des patients anesthésiés ne transitaient pas par des salles de réveil en postopératoire, ou passaient dans des unités de réveil sans personnel permanent dédié, comme c'était le cas dans près de 80 % des structures de réveil à cette époque [3].

L'enquête publiée en 2006 par la Sfar et l'Inserm (Centre d'épidémiologie des causes médicales de décès), outre qu'elle a mis en évidence une réduction par un facteur 10 des décès liés à l'anesthésie par rapport à la précédente enquête, n'a plus retrouvé de décès en rapport avec ces accidents [4]. Il est évident que d'autres facteurs sont intervenus dans l'amélioration de la sécurité anesthésique, notamment la généralisation des oxymètres de pouls, l'adoption de règles professionnelles et les actions de formations, mais le passage systématique dans une structure, dotée de personnels et de matériels, de toute personne ayant bénéficié d'une intervention sous anesthésie – générale ou locorégionale, mais réalisée par un anesthésiste-réanimateur – s'inscrit bien dans une politique de qualité et de sécurité des soins.

Ce que définit le décret

Le décret se base sur les recommandations éditées par la Sfar [5]. Sa publication impose à tous les établissements de soins une « salle de surveillance postinterventionnelle » jouxtant chaque site de chirurgie ou autre spécialité où est pratiquée l'anesthésie (radiologie, endoscopie, etc.).

Sauf pour les patients dont l'état de santé nécessite une admission directe dans une unité de soins intensifs ou de réanimation, la surveillance qui suit le transfert du patient est mise en œuvre dans une SSPI.

La surveillance postinterventionnelle a pour objectifs de :

– contrôler les effets résiduels des médicaments anesthésiques et leur élimination ;

– dépister et prendre en charge, en tenant compte de l'état de santé du patient, les complications éventuelles liées à l'intervention ou à l'anesthésie.

Cette surveillance commence en salle d'opération, dès la fin de l'intervention et de l'anesthésie. Elle ne s'interrompt pas pendant le transfert du patient. Elle se poursuit jusqu'au retour et au maintien de l'autonomie respiratoire du patient, de son équilibre circulatoire et de sa récupération neurologique.

Structure

La SSPI doit être située à proximité d'un ou plusieurs sites où sont pratiquées les anesthésies et dont le regroupement doit être favorisé, notamment des secteurs opératoires et des secteurs où sont pratiqués les actes d'endoscopie ou de radiologie interventionnelle.

Ses horaires d'ouverture doivent tenir compte du tableau fixant la programmation des interventions et de l'activité de l'établissement au titre de l'accueil et du traitement des urgences.

Toute nouvelle SSPI, y compris lorsqu'elle est créée par regroupement de salles existantes afin notamment de respecter les normes de personnel paramédical, doit comporter une capacité minimale de 4 postes.

La SSPI doit disposer d'au moins 1,5 lit ou emplacement de lit par site d'intervention. Des emplacements de 12 à 15 m^2 sont recommandés.

Sous réserve que les patients puissent bénéficier des conditions de surveillance définies ; peuvent tenir lieu de salle de surveillance postinterventionnelle :

– la salle de travail située dans une unité d'obstétrique, en cas d'anesthésie générale ou locorégionale pour des accouchements par voie basse ;

– la salle où sont pratiquées des activités de sismothérapie.

Équipements

La salle de surveillance postinterventionnelle est dotée de dispositifs médicaux permettant pour chaque poste installé :

– l'arrivée de fluides médicaux et l'aspiration par le vide ;

– le contrôle continu du rythme cardiaque et l'affichage du tracé électrocardioscopique, par des appareils munis d'alarme, et le contrôle de la saturation du sang en oxygène ;

– la surveillance périodique de la pression artérielle ;

– les moyens nécessaires au retour à un équilibre thermique normal pour le patient.

La salle de surveillance postinterventionnelle est en outre équipée :

– d'un dispositif d'alerte permettant de faire appel aux personnels nécessaires en cas de survenance de complications dans l'état d'un patient ;

– d'un dispositif d'assistance ventilatoire, muni d'alarmes de surpression et de débranchement ainsi que d'arrêt de fonctionnement.

Les personnels exerçant dans cette salle doivent pourvoir accéder sans délai au matériel approprié permettant la défibrillation cardiaque des patients ainsi que l'appréciation du degré de leur éventuelle curarisation.

À l'heure actuelle, compte tenu de son intérêt diagnostic dans le cadre de l'intubation difficile, la présence d'un capnographe en SSPI pourrait être justifiée.

Personnel

Pendant sa durée d'utilisation, toute SSPI doit comporter en permanence au moins un infirmier diplômé d'État formé à ce type de surveillance, si possible infirmier anesthésiste diplômé d'État. Lorsque la salle dispose d'une capacité égale ou supérieure à six postes occupés, l'équipe paramédicale doit comporter au moins deux agents présents dont l'un est obligatoirement un infirmier diplômé d'État formé à ce type de surveillance, si possible, infirmier anesthésiste diplômé d'État. La SSPI est sous la responsabilité d'un médecin anesthésiste-réanimateur. Celui-ci dirige la surveillance, prescrit par écrit les traitements médicaux. Il assure la liaison avec les chirurgiens ou spécialistes et décide du moment de sortie des patients. Ce médecin :

– décide du transfert du patient dans le secteur d'hospitalisation et des modalités dudit transfert ;

– autorise, en accord avec le médecin ayant pratiqué l'intervention, la sortie du patient de l'établissement dans le cas d'une intervention effectuée dans une structure de soins alternative à l'hospitalisation pratiquant l'anesthésie ou la chirurgie ambulatoire.

Les transmissions entre le bloc et la SSPI, entre la SSPI et le secteur d'hospitalisation doivent être écrites. Le décret précise également que tous les documents de transmissions sont classés au dossier du patient.

Pédiatrie [6]

Si l'on ne dispose pas de structures spécifiques lorsque l'architecture et l'activité le permettent, il faudrait pouvoir individualiser un secteur du bloc opératoire polyvalent, une SSPI ou un secteur isolé de SSPI, dédiés à l'activité pédiatrique afin de prendre en compte les caractères spécifiques de la prise en charge de l'enfant.

Il faut disposer du même matériel que le bloc opératoire, fonction de l'âge des enfants transitant par la SSPI. Pour le personnel, certains points peuvent être discutés.

- **Nombre d'emplacements** : compte tenu de la durée moyenne plus courte de la chirurgie pédiatrique, il doit être supérieur à 1,5 emplacement par salle d'opération, probablement 2 par salle d'opération, et en tout cas adapté au flux de patients (en particulier dans les structures ORL et ambulatoire).
- **Nombre de personnels requis par poste de réveil** : il doit être conforme aux recommandations de la Sfar. Toutefois, un enfant d'âge préscolaire ayant besoin, en phase de réveil, d'un surcroît de surveillance, le nombre d'agents présents doit être adapté à cette particularité.
- **Qualification des personnels de SSPI** : il doit être conforme au décret du 5 décembre 1994. Lorsqu'une SSPI est affectée de façon spécifique à la chirurgie pédiatrique, si cela est possible, il semble utile d'adjoindre au moins un(e) infirmier(e) puéricultrice qui amène toute la spécificité de sa formation et de sa sensibilisation aux problèmes de l'enfant. Le personnel paramédical travaille sous la direction d'un médecin anesthésiste-réanimateur, soit spécialement chargé de la SSPI, soit présent au bloc opératoire ou dans l'établissement et en mesure d'intervenir sans délai.

Processus de récupération postopératoire

La récupération postopératoire est un processus complexe qui englobe de nombreuses dimensions [7]. Le retour progressif des paramètres physiologiques aux valeurs pré-opératoires (pression artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, température, oxygénation, conscience) est concomitant de la nécessité pour le patient de faire face à des émotions importantes, parfois inconnues et génératrices de stress (douleur, NVPO). Après la phase de récupération initiale, suit une période plus prolongée de récupération des fonctions psychomotrices plus fines et des capacités fonctionnelles [8]. Toutes ces composantes sont totalement imbriquées les unes aux autres avec des vitesses de récupération distinctes.

Sur un grand collectif de patients ayant été opérés sous anesthésie générale, la récupération 40 minutes après la fin de l'anesthésie est très hétérogène (Figure 25-1). Au total, seulement 34 % des patients ont à ce moment une récupération complète de l'ensemble des paramètres physiologiques et moins de 10 % de l'ensemble des fonctions cognitives. Une douleur est ressentie par 64 % et des NVPO par 24 % d'entre eux [7]. Au 3e jour postopératoire, seulement 11 % des patients ont récupéré dans l'ensemble des domaines

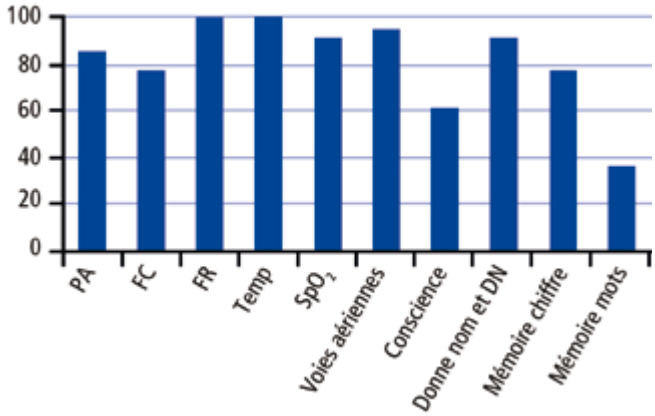


Figure 25-1 Récupération postopératoire moyenne 40 minutes après la fin de l'anesthésie. Résultats en % de la valeur contrôle pré-opératoire (d'après [7]).
PA : pression artérielle ; FC : fréquence cardiaque ; FR : fréquence respiratoire ; Temp : température ; SpO_2 : saturation capillaire en oxygène ; Voies aériennes : perméabilité normale sans besoin de support ; DN : date de naissance ; « Mémoire chiffre » consiste à demander au patient de répéter dans l'ordre une liste de chiffre ; « mémoire mots » consiste à demander au patient de se remémorer une liste de 15 mots.

étudiés, avec un tiers seulement des patients ayant retrouvé des fonctions cognitives aux valeurs pré-opératoires.

L'aspect très large des composantes du réveil rend difficile de statuer globalement sur l'ensemble du processus avec un seul outil de mesure. Le PQRS (pour *Postoperative Quality Recovery Scale*) est un outil récemment développé et qui pourrait répondre à cet objectif [7].

Le passage en SSPI permet le suivi d'une phase de réveil précoce, correspondant à la récupération des grandes fonctions physiologiques compatibles avec le retour du patient soit à son domicile, soit en secteur d'hospitalisation, dans des conditions de sécurité les plus importantes.

Il existe des échelles pour suivre cette période initiale du réveil et quantifier le stade du réveil par un score.

Le score le plus utilisé est celui d'Aldrete, modifié en 1995 pour substituer les paramètres cliniques d'oxygénation (coloration cutanée) par les valeurs de SpO_2 [9] (Tableau 25-I). Ce score est utilisé pour statuer sur la possibilité qu'a le patient de sortir de SSPI vers un secteur d'hospitalisation. Il ne prend pas en compte ni les NVPO, ni la douleur, ce qui en limite l'utilisation, en particulier dans le contexte de l'ambulatoire.

Il est classiquement admis qu'un score d'Aldrete de 9 ou 10/10 témoigne d'un niveau de récupération suffisant pour autoriser la sortie de SSPI.

Le score d'Aldrete ne statue pas sur le retour des fonctions psychomotrices et il a été montré que ces dernières peuvent être encore significativement perturbées au moment où le score est de 10.

Dans le contexte de l'ambulatoire, il a été développé d'autres scores prenant en compte les éléments les plus souvent à l'origine de retard de sortie ou de réhospitalisation. Il s'agit principalement du score PADSS (*Postanesthetic Discharge Scoring System*) qui reprend 5 items cotés de 0 à 2 correspondant à la récupération des fonctions vitales, à la capacité à déambuler, à l'absence de douleur et de NVPO ainsi qu'à l'absence de saignement chirurgical [10]. Le score de White reprend les éléments du score d'Aldrete en y adjoignant un item sur la douleur et un autre sur les NVPO, chacun obtenant un score entre 0 et 2 points. Il est donc coté sur 14 points. L'utilisation de ces scores, prenant en compte la prise en charge de la douleur et des NVPO, retarde un peu la sortie de SSPI par rapport au score d'Aldrete, mais réduit considérablement les risques de laisser sortir de la SSPI des patients mal soulagés ou nauséeux.

L'utilisation de scores objectifs pour statuer sur le processus de réveil permet de réduire les risques d'événements indésirables après la sortie de SSPI et de mieux adapter la durée de séjour pour chaque patient au strict nécessaire. Leur emploi systématique est fortement recommandé.

Événements médicaux en SSPI

Il existe de très nombreuses données sur l'incidence des événements indésirables en SSPI. La plupart de ces études sont anciennes et très hétérogènes. Le travail de Hines et al. basé sur 18 473 patients rapportait une incidence de complications en SSPI de 23,7 % [11]. Les NVPO (9,8 %), l'obstruction des voies aériennes supérieures (6,9 %) et l'hypotension artérielle (2,7 %) étant les plus souvent observées. Dans un travail plus récent, basé sur un registre australien de 13 266 patients, les complications

Tableau 25-I Score d'Aldrete. Traduction française (d'après [9]).

Motricité spontanée à la demande	
– Bouge les 4 membres	2
– Bouge 2 membres	1
– Immobile	0
Respiration	
– Peut respirer profondément et tousser	2
– Dyspnée, respiration superficielle ou limitée	1
– Apnée	0
Pression artérielle (écart par rapport au pré-opératoire)	
– 20 mmHg ou moins	2
– 20 à 50 mmHg	1
– 50 mmHg ou plus	0
État de conscience	
– Parfaitement réveillé	2
– Se réveille à la demande	1
– Ne répond pas aux ordres simples	0
Saturation en O_2	
– Saturation supérieure à 92 % à l'air libre	2
– Nécessité d'une oxygénothérapie pour obtenir une saturation à 90 %	1
– Saturation inférieure à 90 %, même sous oxygène	0

Un score égal ou supérieur à 9 est nécessaire pour sortir de la salle postinterventionnelle.

sévères étaient cardiovasculaires (2,5 % des complications), respiratoires (1,5 %), liées à l'hypothermie (1,5 %), à la douleur sévère (1,2 %) et à la sédation prolongée (0,25 %), ce qui correspond à une incidence globale de complications de l'ordre de 6 à 9 %, assez conforme aux valeurs habituellement retenues [12].

Sur un collectif de 18 380 patients, une complication cardiaque survenait en SSPI pour 7,2 % d'entre eux [13], avec le plus fréquemment une bradycardie (2,5 %), une hypotension artérielle (2,2 %), une hypertension artérielle (2 %), ou une tachycardie (0,9 %). Parmi les complications cardiovasculaires sévères, ayant nécessité l'intervention d'un médecin, les plus fréquentes étaient, par ordre décroissant de fréquence : l'hypotension (46 % des cas), puis l'hypertension (24 %), la bradycardie (14 %), l'ischémie (6 %), la tachycardie (5 %), les arythmies (4,6 %) et l'arrêt cardiaque (0,4 %).

Environ 30 % des complications respiratoires (notamment la désaturation en oxygène) étaient gérées par le personnel infirmier sans besoin d'une médicalisation. Parmi les complications respiratoires ayant nécessité l'intervention d'un médecin (70 % des cas), étaient rapportées par ordre décroissant de fréquence : l'obstruction des voies aériennes supérieures (37 % des cas), le bronchospasme (25 %), l'hypoventilation (23 %), l'œdème pulmonaire (10 %), l'inhalation bronchique (2 %), et le pneumothorax (1 %).

Chez l'enfant, l'incidence de complications en SSPI, toutes causes confondues, est de 4,8 % [14]. Il s'agît le plus souvent (77 % des cas) de NVPO. Les événements respiratoires s'observent plus fréquemment chez les jeunes enfants, avec une fréquence de 1,4 % entre 0 et 1 an et 0,9 % entre 1 et 7 ans. La chirurgie ORL semble associée à un plus grand risque de complications (NVPO et hypoxémie) en SSPI. Les NVPO sont rares chez le nouveau-né et augmentent avec l'âge.

Parmi les facteurs de risque associés à la survenue de complications en SSPI (de toutes origines), sont constamment retrouvés le score ASA élevé, l'anesthésie générale (plutôt que locorégionale), la durée prolongée de l'anesthésie (> 2 heures), le type de chirurgie (vasculaire, abdominale et thoracique en particulier), et la prise en charge en urgence. Une grande partie des événements médicaux survenant en SSPI peut faire l'objet de mesures préventives, appliquées dès les périodes pré- et/ou peropératoires. La survenue d'une instabilité hémodynamique (tachycardie, hypo ou hypertension artérielle) en période opératoire est significativement associée à un plus grand risque de complications cardiovasculaires en SSPI. Il a été montré plus récemment que la tachycardie et l'hypertension peropératoires étaient associées à une fréquence de complications postopératoires du double de celle observée dans la population contrôle. Le choix d'une technique anesthésique et des produits utilisés pour l'anesthésie générale peut également avoir des conséquences sur la survenue de certains effets indésirables. L'emploi préférentiel de produits anesthésiques d'élimination rapide réduit les effets secondaires et accélère le séjour en SSPI.

Enjeux médicaux en SSPI

Les enjeux médicaux en SSPI sont principalement centrés sur le suivi des étapes de la récupération, ainsi que sur la prévention, le dépistage et la prise en charge des complications les plus fréquentes observées à ce stade de la prise en charge [15].

Extubation trachéale

L'extubation trachéale peut s'effectuer en salle d'opération ou bien en SSPI. Ceci est fonction de facteurs locaux (occupation des salles d'opération, taille et équipement de la SSPI, distance à parcourir et modalités de transport entre salle d'opération et SSPI...) et de facteurs médicaux poussant parfois à attendre l'obtention des critères habituels.

La période de l'extubation est risquée, avec une incidence d'effets indésirables plus fréquente qu'au moment de l'intubation. Elle s'accompagne d'hypertension artérielle et tachycardie, ainsi que de complications respiratoires à type de toux, de désaturation en oxygène, de laryngospasme, de vomissements et de trismus. Le bronchospasme s'observe surtout chez les patients fumeurs et chez les enfants présentant une infection virale des voies aériennes supérieures.

L'extubation trachéale ne s'envisage que chez un patient normotherme, en l'absence de curarisation résiduelle, stable sur le plan hémodynamique et ayant récupéré un certain degré de conscience et des réflexes de protection des voies aériennes supérieures. Sous réserve de l'obtention des autres critères, la mise à disposition d'agents anesthésiques d'élimination rapide permet, grâce à la rapidité du réveil, de réaliser l'extubation en salle d'opération dans de nombreux cas.

Si l'extubation en salle d'opération, sous supervision de l'équipe médicale ayant pratiqué l'anesthésie, peut être recommandée pour la plupart des cas, ceci ne doit toutefois pas se faire au détriment de la sécurité des patients et de l'efficience organisationnelle du bloc opératoire. L'extubation trop précoce, réalisée sous la pression organisationnelle, peut exposer les patients à des événements indésirables graves parfaitement évitables si elle avait été réalisée en SSPI, sous surveillance appropriée et après vérification de tous les critères exigibles. Il est important de noter qu'il persiste une possibilité de troubles de la déglutition dans les minutes qui suivent l'extubation trachéale, dont la sévérité est d'autant plus importante que le patient est obèse et qu'il persiste des concentrations résiduelles en agents anesthésique. Ceci fait de la période de transfert entre la salle d'opération et la SSPI une étape particulièrement risquée. Ce transfert doit se faire sous administration d'oxygène, même si cela ne protège pas totalement du risque d'hypoxémie à l'arrivée en SSPI.

L'incident le plus redouté après l'extubation trachéale est le laryngospasme. Il s'agit d'une contracture prolongée des muscles constricteurs des cordes vocales secondaire à une stimulation directe des récepteurs laryngés. Les effets résiduels de l'anesthésie ont tendance à exacerber les réflexes de défense laryngés. Cliniquement, le laryngospasme entraîne une apnée obstructive associée à des signes de lutte respiratoire. Le plus souvent, il s'agît d'un réflexe irritatif survenant après extubation. Un travail récent vient de montrer que cette complication était moins fréquente après retrait de masque laryngé qu'après retrait d'une sonde d'intubation trachéale. Une complication chirurgicale de type hématome compressif, atteinte traumatique du système adducteur des cordes vocales, doit être immédiatement éliminée. Le cas échéant, une reprise chirurgicale en urgence est parfois à envisager. Il convient également d'éliminer le blocage de la filière respiratoire par un corps étranger (dent, matériel chirurgical...). Devant une hypoxémie grave consécutive à un spasme laryngé identifié, l'administration de célocurine en urgence peut être envisagée.

La survenue d'un spasme laryngé après extubation est particulièrement fréquente chez l'enfant de moins de 4 ans, où elle

s'observe dans 1 à 6 % des cas. Au niveau du cartilage cricoïde, un œdème muqueux de 1 mm peut réduire le débit ventilatoire de 75 % et donner lieu à une détresse respiratoire. Cet accident est favorisé par l'intubation traumatique ou bien les efforts de toux sur la sonde d'intubation, ainsi que dans certaines malformations congénitales du larynx comme dans le syndrome de Down par exemple. Une des causes les plus importantes est la stimulation des récepteurs laryngés par des sécrétions, d'où l'importance d'une aspiration pharyngée avant d'extuber. La gêne respiratoire peut subvenir immédiatement à l'extubation, ou bien avec un délai parfois prolongé de quelques heures. La prise en charge consiste en l'administration d'un mélange respiratoire oxygéné et humidifié. La nébulisation d'agents adrénergiques est parfois nécessaire.

Les efforts inspiratoires à « glotte fermée » peuvent donner lieu à un œdème pulmonaire dit « à pression négative ». Il s'agit le plus souvent d'adultes jeunes ayant fait des efforts inspiratoires importants sur une obstruction au niveau de la sonde d'intubation trachéale ou après un laryngospasme. La survenue très rapidement après l'intubation d'un œdème pulmonaire avec hémoptysie dans ce contexte oriente vers ce diagnostic. Le diagnostic différentiel à évoquer est celui de l'inhalation bronchique. Le plus souvent, l'œdème pulmonaire à pression négative se résout en moins de 24 heures sans séquelle, mais il peut être beaucoup plus grave s'il est pris en charge tardivement.

Chez les patients ayant des antécédents cardiorespiratoires sévères, obèses et/ou ayant un syndrome d'apnée du sommeil ou encore en cas d'intubation difficile ou de chirurgie modifiant l'accès aux VAS, l'extubation rapide en fin d'intervention n'est pas toujours indiquée. Lorsqu'est redoutée une difficulté d'abord des VAS, plusieurs solutions peuvent être envisagées, telles que la substitution de la sonde d'intubation par un masque laryngé lorsque le patient est encore profondément anesthésié, ou l'extubation sous fibroscopie, ou encore la possibilité de laisser un mandrin de type Cook (qui peut être laissé en place et bien toléré durant plusieurs heures après l'extubation) permettant de réintuber rapidement en cas de nécessité. En cas de facteur de risque d'œdème laryngé (traumatisme peropératoire, infection laryngée, intubation prolongée…), l'extubation doit être précédée d'un test de fuite après dégonflage du ballonnet de la sonde d'intubation, bien que la performance de ce test à prédire les complications postextubation soit encore controversée. L'administration d'un corticoïde ne semble présenter d'intérêt qu'en prévention (4 heures avant l'extubation) chez les patients à haut risque d'œdème laryngé, ayant un test de fuite faisant suspecter un œdème laryngé.

Quoi qu'il en soit, les précautions habituelles mentionnées, le temps et une surveillance adaptée, la prise en charge médicale de ces situations d'extubations difficiles sont le plus souvent satisfaisants. La réintubation en SSPI reste un événement rare (0,08 % dans une série australienne).

Hypoxémie postopératoire

L'hypoxémie en SSPI est fréquente. Sans oxygénation durant le transfert, près d'un tiers des patients arrive en SSPI avec une SpO_2 inférieure à 92 %. L'hypoxémie en SSPI est un événement potentiellement grave, associé à la survenue de complications neuropsychiques et cardiovasculaires (agitations/arythmies/hypertensions artérielle systémique et pulmonaire). Ceci justifie l'administration systématique d'oxygène au réveil d'une anesthésie générale. Les facteurs de risque associés communément retrouvés à l'origine d'hypoxémies en SSPI sont l'anesthésie générale (versus ALR), l'obésité, l'âge avancé, un score ASA élevé ainsi que la chirurgie thoraco-abdominale.

L'hypoxémie peut être la conséquence d'une obstruction au niveau des VAS, d'une dépression respiratoire, d'un effet shunt, d'une inhibition de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique, ou encore d'un état de choc. Les effets de l'anesthésie (déplacement céphalique du diaphragme) et de la chirurgie (dysfonction diaphragmatique prolongée) concourent à une réduction des volumes pulmonaires avec un syndrome restrictif et la constitution très rapide d'atélectasies pulmonaires favorisant l'hypoxémie postopératoire. Actuellement, l'hypoxie est le plus souvent liée à un trouble obstructif des voies aériennes supérieures, associé à une sédation résiduelle. Cette obstruction postopératoire des VAS touche principalement les sujets âgés, de grade ASA élevé, obèses, ainsi que les patients présentant une forme (parfois asymptomatique) de syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS). Un SAOS est présent chez 70 % des patients obèses. Cette obstruction résulte d'une baisse du tonus des muscles des VAS. Elle est majorée par les morphiniques administrés pour soulager la douleur. De même, une curarisation résiduelle, même très modérée, favorise le collapsus pharyngé par une diminution du tonus des muscles dilatateurs. Chez les patients obèses, les effets résiduels des agents anesthésiques majorent le risque d'hypoxémie et de troubles ventilatoires au réveil, d'où l'intérêt de choisir les molécules s'éliminant le plus rapidement.

Chez les patients présentant un SAOS, c'est-à-dire environ 20 % de la population générale adulte et 70 % des patients obèses, la survenue de complications respiratoires obstructives est particulièrement fréquente en période postopératoire et nécessite une adaptation de la prise en charge [16]. Après une chirurgie du ronflement chez des patients présentant un SAOS, l'hypoxémie postopératoire est corrélée à l'incidence de désaturation capillaire en oxygène pré-opératoire et s'accompagne de modifications électrocardiographiques postopératoires dans 1,1 % des cas. Chez ces patients, particulièrement sensibles aux effets des morphiniques, c'est par l'obstruction des VAS et la dépression ventilatoire centrale que de véritables apnées peuvent s'observer après administration de faibles doses de morphine. Cependant, dans cette population, de véritables complications respiratoires s'observent parfois même chez les patients opérés sous anesthésie locorégionale. L'administration de morphiniques périmédullaires (péridurale et intrathécale) fait courir un risque important de dépression respiratoire et doit être évitée. Ceci pourrait être toutefois nuancé chez les patients opérés sous anesthésie locorégionale pure, ne comprenant pas de morphinique, pour de la chirurgie orthopédique périphérique mineure en ambulatoire. Le risque de complications respiratoires peut être évalué par des tests cliniques simples (STOP-bang), et par la surveillance de la SpO_2. Une surveillance prolongée peut être nécessaire et décidée selon un algorithme prenant en compte ces deux facteurs.

Ces patients doivent être dépistés avec la plus grande attention dès la consultation pré-opératoire. La mention d'un risque de SAOS doit être transmise à l'équipe en charge du réveil. Il a été montré que la survenue d'épisodes d'hypoxémie durant le séjour en SSPI chez ces patients était associée à un grand risque d'épisodes hypoxémiques sur les 48 premières heures postopératoires, ce qui peut justifier une surveillance prolongée par oxymètre de

pouls de plus de 24 heures après la sortie de SSPI. La mise en position proclive, ainsi que l'application de modes d'assistances ventilatoires non invasives (VNI, CPAP) peuvent être nécessaires. Le fait d'avoir des épisodes d'hypoxies obstructives sévères en SSPI doit faire envisager la réalisation d'un bilan polysomnographique et la mise en place d'un support ventilatoire prolongée, particulièrement chez les patients ronfleurs, obèses ou porteurs de SAS.

À part les causes obstructives, l'hypoxémie en SSPI peut être liée à un trouble du transfert alvéolaire de l'oxygène, comme dans l'œdème pulmonaire par exemple.

Les œdèmes pulmonaires de causes hémodynamiques ou toxi-infectieux sont exceptionnels en SSPI. En revanche, l'œdème consécutif à l'inhalation bronchique de liquide gastrique reste une cause importante de mortalité d'origine respiratoire dans le contexte de l'anesthésie. Le tiers des inhalations bronchiques survient au moment de l'extubation. Les perturbations des réflexes de déglutition s'observent pour des concentrations résiduelles très faibles d'agents anesthésiques chez des patients parfaitement conscients. La majorité de ces inhalations survient dans les 10 premières minutes après l'extubation. Au moment où le patient est capable de répondre à un ordre simple, la quasi-totalité des patients anesthésiés avec du desflurane est capable de déglutir sans problème, alors que près de 50 % de ceux ayant reçu du sévoflurane (et moins de 20 % si BMI ≥ 30 kg/m^2) ne peuvent déglutir normalement [17].

D'autres causes beaucoup plus rares et qui constituent des diagnostics d'élimination sont à envisager en cas d'hypoxémie sévère en SSPI. Certains états septiques induits par une chirurgie contaminée ou sale peuvent donner lieu à un œdème alvéolaire de type lésionnel. Toute augmentation de la consommation d'oxygène (douleur, frisson…) peut décompenser rapidement un état ventilatoire précaire et donner lieu à une défaillance respiratoire aiguë. Enfin, les embolies pulmonaires, cruoriques, gazeuses ou graisseuses restent à envisager en fonction du contexte. Il en est de même des pneumothorax suivant la pose d'une voie veineuse centrale ou après une plaie diaphragmatique peropératoire.

Le risque de détresse respiratoire survenant chez l'enfant prématuré au décours d'une anesthésie est bien connu. Cette majoration du risque semble persister plusieurs mois après la naissance. Il peut justifier une surveillance prolongée en SSPI chez les enfants étant nés prématurément.

Détection et prise en charge de la curarisation résiduelle en SSPI

En dépit de l'avancée des connaissances et de la mise au point de nouveaux myorelaxants d'action courte ou intermédiaire, l'incidence de curarisation résiduelle en SSPI reste élevée et de nombreux patients sont encore extubés avec un rapport T4/T1 inférieur à 0,7 [18]. Il a été montré dans de nombreux travaux que la curarisation résiduelle prolongeait inutilement la durée de séjour en SSPI du fait de la survenue de complications respiratoires. Dans les 15 premières minutes qui suivent l'arrivée en SSPI, la majorité des patients qui développent une complication respiratoire (obstruction des VAS, hypoxémie, dyspnée…) a une curarisation résiduelle significative.

La curarisation résiduelle altère le processus physiologique de déglutition, venant se surajouter aux effets des concentrations résiduelles en hypnotiques. La musculature pharyngée, impliquée dans la protection des voies aériennes supérieures, est particulièrement sensible à ces effets résiduels. La curarisation résiduelle non seulement favorise l'hypoxémie par l'obstruction des VAS, mais de plus diminue la réponse ventilatoire à l'hypoxie par une baisse de la sensibilité des chémorécepteurs carotidiens.

La curarisation résiduelle peut être prévenue par une utilisation raisonnée des curares, basée sur les propriétés pharmacologiques de ces molécules, ainsi que par l'emploi d'un monitorage peropératoire de la profondeur de la curarisation. Ce dernier réduit le nombre d'événements respiratoires sur les 30 premières minutes du séjour en SSPI.

En cas de diagnostic de curarisation résiduelle, l'emploi d'antagonistes est recommandé. La néostigmine reste l'antagoniste le plus fréquemment utilisé. Les doses doivent être réduites par rapport aux recommandations habituelles en cas de bloc résiduel modéré. Les effets secondaires de la néostigmine doivent être détectés et prévenus. L'antagonisation par cette molécule est parfois peu fiable et longue à agir. Ceci a été particulièrement bien montré chez le patient obèse. L'emploi du sugammadex, lorsque le rocuronium et le vécuronium ont été choisis pour la curarisation, est une alternative permettant une antagonisation sûre, rapide et mieux tolérée.

Nausées-vomissements postopératoires

La prévention des nausées-vomissements postopératoires (NVPO) fait partie des recommandations habituelles en anesthésie. Elle est faite en fonction de facteurs de risque attachés à la chirurgie et aux patients [19]. Bien menées, ces mesures prophylactiques réduisent très significativement l'incidence de NVPO en SSPI. Cependant, une prise en charge spécifique en SSPI reste nécessaire chez 30 à 45 % des patients à risques, principalement après chirurgies cérébrale, ORL ou abdominale. En SSPI, la prise en charge de la douleur par l'administration de morphiniques vient ajouter un risque supplémentaire de survenue de NVPO.

Les NVPO survenant en SSPI peuvent entraîner des complications telles que : tachycardie, arythmie, sueurs, déshydratation, désordres hydro-électrolytiques, mais aussi éventration cicatricielle, hémorragies, inhalation bronchique… La prescription de sétrons (ondansétron) pour le traitement des NVPO en SSPI doit être envisagée. Sur le plan pharmacocinétique, le délai d'action très bref de l'ondansétron en fait un médicament particulièrement adapté au traitement des NVPO en SSPI. Cependant, s'il n'y a pas eu d'efficacité en préventif, le traitement a peu de chance d'être efficace en curatif. Ainsi, en cas de prophylaxie comprenant des sétrons, le traitement fera préférentiellement appel au dropéridol avec un délai de 6 heures après une éventuelle prescription préventive. L'hydroxyzine pourrait avoir un effet anti-émétique intéressant dans ce contexte, mais les effets sédatifs en limitent l'emploi. Enfin, de faibles doses de propofol (20 mg) ont été également évaluées et semblent efficaces pour traiter les NVPO survenant au réveil, sans incidence délétère en termes de sédation.

Les mesures non pharmacologiques connaissent un regain d'intérêt, principalement en SSPI et chez l'enfant, où certains effets secondaires ou interactions des médicaments anti-émétiques peuvent poser problème. La stimulation du point d'acupuncture P6 (entre les tendons du grand palmaire et du fléchisseur du carpe, à 4 cm au-dessus de l'articulation du poignet) par acupuncture,

électricité ou compression paraît très efficace. Ces techniques permettraient de réduire de 20 à 25 % l'incidence de NVPO au réveil sans aucun effet indésirable.

Il est important de noter que la survenue de NVPO en SSPI est un facteur de risque très important de récurrence de NVPO sur les 24 premières heures postopératoires et justifie par conséquent la poursuite d'une prophylaxie le cas échéant.

Douleur postopératoire en SSPI

La SSPI est le lieu idéal pour initier, titrer et surveiller la mise en œuvre de la stratégie analgésique. Le contrôle de la douleur est un critère permettant la validation de la sortie de SSPI. Ici encore l'aspect préventif est primordial.

Globalement, l'avènement des stratégies d'analgésies multimodales, incluant l'analgésie locorégionale, permet de diminuer le nombre de patients souffrant de douleurs intenses au moment du réveil de l'anesthésie. Cependant, un nombre encore important de patients se plaint de douleurs fortes en postopératoire. Dans un travail récent réalisé en France, le score initial de douleur à la reprise de conscience et avant toute intervention analgésique était de 73 ± 19/100 mm avec près de 30 % des patients rapportant une intensité de 90 mm sur l'EVA. Il est considéré classiquement que l'objectif à atteindre en SSPI est une douleur de niveau faible, correspondant à une EVA inférieure ou égale à 30/100 mm. C'est donc également ce seuil qui détermine si un complément analgésique doit être donné ou pas.

Un point important repose par conséquent sur l'évaluation de l'intensité douloureuse dans ce contexte du réveil anesthésique. Les méthodes d'évaluation les plus validées reposent sur l'autoévaluation. Ce sont principalement l'échelle visuelle analogique (EVA), l'échelle numérique (EN) et l'échelle verbale simple (EVS). Elles sont utilisées dans respectivement 53 %, 30 % et 12 % des cas en SSPI. L'EVA n'est pas utilisable dans 10 à 20 % des cas du fait des effets résiduels de l'anesthésie, de la survenue de NVPO, de problèmes de compréhension, de la nécessité d'avoir récupéré une bonne vue. De plus, il semble qu'une douleur de forte intensité empêche une utilisation correcte de l'EVA. Dans ce cas, l'EN ou l'EVS doivent être choisies. En cas de problème important de communication, les échelles comportementales doivent être choisies. La mesure des variations du diamètre pupillaire en réponse à une stimulation standardisée pourrait permettre une évaluation objective du niveau d'analgésie en période postopératoire immédiate. Cet outil pourrait donc s'avérer particulièrement utile pour guider la prise en charge analgésique chez les patients non ou mal communicants.

Pour prendre en charge une douleur aiguë en SSPI, plusieurs solutions doivent être envisagées. La plus courante consiste en l'administration intraveineuse de morphine en titration, c'est-à-dire par l'administration répétée toutes les 5 minutes de bolus de 2 ou 3 mg jusqu'à obtention de l'effet désiré [20]. Cette titration permet d'adapter la dose de morphine à chaque situation et ainsi d'en améliorer le rapport entre l'efficacité et le risque d'effets indésirables. Il est recommandé d'arrêter la titration en cas d'apparition d'une somnolence et de surveiller les patients pendant la titration et jusqu'à une heure après la fin de la titration. La surveillance est avant tout neurologique (état de conscience), respiratoire (fréquence respiratoire et SpO_2) et hémodynamique (pression artérielle et fréquence cardiaque).

La relation entre l'intensité douloureuse initiale mesurée par EVA et la consommation morphinique est de type sigmoïde avec un plateau atteint pour des doses entre 0,15 et 0,2 mg/kg de morphine.

Le relais de la titration doit être prescrit avant la sortie de SSPI. Même s'il apparaît qu'une dose importante de morphine en SSPI est assez prédictible d'une forte consommation sur les 24 premières heures postopératoires, il n'est pas possible de mettre en évidence une relation claire et reproductible entre ces deux paramètres, car de nombreux facteurs viennent s'interposer. Compte tenu des caractéristiques pharmacodynamiques du produit, le recours à une administration sous-cutanée 2 heures après la fin de la titration est habituellement recommandé. Une douleur initiale forte (> 60/100 mm), ainsi que la survenue d'une sédation importante lors de la titration sont associées à une demande de morphine anticipée par rapport à ce délai. La mise en place d'un dispositif de PCA peut trouver une indication intéressante dans cette situation.

Il est important de noter que la survenue d'une sédation lors de l'administration de morphine en titration, qui s'observe dans 27 à 61 % des cas selon les protocoles de titration, n'est pas forcément synonyme d'analgésie.

Les protocoles de titration, tels que décrits préalablement, peuvent être appliqués chez les sujets âgés (> 70 ans) avec la même efficacité et la même tolérance que chez les sujets plus jeunes.

L'incidence des effets secondaires liés à la titration de morphine nous pousse à associer d'autres moyens analgésiques afin de soulager les douleurs intenses observées en SSPI. Le tramadol a été préconisé. Son efficacité dépend de son métabolisme, lui-même sous la dépendance d'un cytochrome réparti de façon inhomogène dans la population, ce qui rend difficile la prévision des effets. Il a été montré que la dose effective (DE80) était de 260 mg, c'est-à-dire beaucoup plus élevée que les doses préconisées. De plus, l'efficacité analgésique du tramadol est significativement réduite par l'administration conjointe d'un sétron, ce qui en fait un médicament mal adapté à la période postopératoire.

S'ils n'ont pas été utilisés, la prescription associée d'antalgiques non morphiniques doit être envisagée (paracétamol, AINS, néfopam) en prenant en compte les délais d'action souvent longs (environ 60 minutes) de ces produits.

L'analgésie locorégionale est la technique la plus efficace pour soulager la douleur en période postopératoire immédiate. Elle permet une réduction du recours aux opiacés, de l'incidence de NVPO, et globalement de la durée de séjour en SSPI. La réalisation d'une ALR en SSPI afin de soulager une douleur intense est rapportée dans de nombreux cas (8 % de l'ensemble des ALR périphériques réalisées). Toutefois, cette pratique peut conduire à des troubles ventilatoires sévères avec hypoxémie, du fait de la levée brutale de la douleur et par conséquent de son effet stimulant sur la ventilation, principalement chez les patients ayant reçu de la morphine.

Hypothermie postopératoire

L'anesthésie générale déprime les mécanismes thermorégulateurs et favorise l'hypothermie postopératoire, en association avec le geste chirurgical, la température de la salle d'opération et les volumes de liquides perfusés [21]. La mesure de la température doit être systématique à l'arrivée en SSPI. La mesure non invasive la plus fiable semble être la température buccale avec un thermomètre électronique.

Cette hypothermie est associée à de nombreuses complications (Tableau 25-II).

Il a été clairement montré que l'hypothermie même modérée prolonge la durée de séjour en SSPI, y compris lorsque le retour à la normothermie n'est pas pris en compte pour donner l'autorisation de sortie. L'hypothermie en SSPI doit être traitée par la mise en place de couvertures chauffantes. Selon son importance et le contexte de survenue, elle peut nécessiter la poursuite de la sédation jusqu'au réchauffement.

Il existe de nombreux moyens efficaces de prévenir l'hypothermie postopératoire. Toutefois, malgré ces recommandations et l'application de mesures correctives, l'incidence d'hypothermie postopératoire reste importante. Les praticiens exerçant en SSPI peuvent donc être encore confrontés à une hypothermie, dont l'expression cliniquement la plus voyante est le frisson. Le frisson peut s'observer après anesthésie générale, mais également après anesthésie locorégionale (plexique ou périmédullaire) dans ce cas souvent sans sensation de froid ressentie par le patient. Le frisson est absent ou de faible amplitude chez l'enfant et le grand vieillard. Lors d'un épisode de frisson, la consommation d'oxygène de l'organisme peut être doublée, voire triplée. L'épisode de frisson peut être traité efficacement par un morphinique, surtout si le patient présente une douleur. La clonidine et le néfopam sont également efficaces.

Rétention urinaire

La rétention urinaire s'observe chez 5 à 70 % des patients non sondés en SSPI [22]. Sa définition est la présence d'un volume vésical supérieur à 600 mL avec incapacité d'uriner. Dans une étude récente, 16 % des patients admis en SSPI avaient un volume vésical mesuré par échographie supérieur à 600 mL. Les facteurs associés à ce risque de rétention urinaire sont l'âge supérieur ou égal à 50 ans, un remplissage peropératoire supérieur ou égal à 750 mL et un volume vésical supérieur ou égal à 270 mL à l'arrivée en SSPI. L'anesthésie périmédullaire, les antécédents de pathologies prostatiques, ainsi que la chirurgie périnéale ou inguinale sont souvent également retrouvés à l'origine de rétentions urinaires. Le sondage urinaire est parfois indiqué afin d'éviter les distensions vésicales qui peuvent laisser des séquelles fonctionnelles importantes.

Tableau 25-II Complications associées à l'hypothermie postopératoire (d'après [21]).

• Stimulation du système nerveux sympathique
• Accidents cardiovasculaires
• Troubles de la coagulation
• Négativisation de la balance azotée
• Déficit immunitaire avec ↑ de l'infection sur site opératoire
• Inhibition de la cicatrisation
• ↑ Délai de reprise du transit intestinal
• Frissons
• Inconfort
• ↑ Durée de séjour en SSPI
• ↑ Durée d'hospitalisations

Retards de réveil – agitations

Les retards de réveil sont rares et difficiles à étudier. La définition n'est pas universelle. Le critère le plus souvent retenu est la vitesse de récupération de la conscience après arrêt de l'administration des agents anesthésiques, mais de nombreux facteurs interfèrent avec ce paramètre, tels que la température ou le statut volémique... Schématiquement, la sédation excessive est à distinguer de la complication neurologique.

Les complications neurologiques peuvent être un accident vasculaire cérébral ou des crises comitiales. Elles s'observent principalement dans un contexte chirurgical particulier (chirurgie cardiaque, carotidienne, neurochirurgie) mais restent rares (AVC dans les premières heures après chirurgie carotidienne = 3 à 4 % et < 1 % après chirurgie cardiaque). L'hématome intracrânien après chirurgie cérébrale survient dans 1 à 3 % des cas, principalement après chirurgie en urgence et chez les patients hypertendus. Dans ce contexte, le contrôle strict de la pression artérielle est un impératif.

La comitialité doit également être envisagée. Elle peut être la conséquence d'une chirurgie cérébrale, de troubles métaboliques (hypocalcémie), ou d'une intoxication aux anesthésiques locaux. La conduite à tenir initiale est d'éliminer quelques causes simples telles que l'hypoglycémie (détermination de la glycémie au doigt), les troubles métaboliques aigus (hyponatrémie aiguë des TURP syndromes, hypocalcémie aiguë...). Le bilan pourra ensuite être poursuivi par un scanner cérébral et/ou un EEG.

Les retards de réveil par sédation prolongée deviennent rares depuis la mise à disposition de produits anesthésiques et d'analgésiques d'élimination rapide. Le propofol et les agents halogénés de dernière génération permettent un réveil rapide et prédictible. La sédation résiduelle est jugée plus préoccupante par les praticiens que par les patients ayant expérimenté le réveil anesthésique, probablement du fait de la dimension sécuritaire qu'elle revêt. En effet, il existe une relation entre le niveau de sédation à l'arrivée en SSPI et l'incidence de complications respiratoires postopératoires, particulièrement nette chez le sujet âgé, ce qui doit inciter à utiliser préférentiellement les agents anesthésiques d'élimination rapide chez ces patients. Les effets résiduels d'une prémédication par benzodiazépines de longue durée d'action peuvent être à l'origine de retards de réveil.

La confusion au réveil s'observe principalement chez le sujet âgé, et doit faire rechercher l'administration d'agents anticholinergiques. L'atropine chez le sujet âgé est à l'origine de confusions importantes, même pour de faibles doses. De même, l'administration de trop fortes doses de kétamine en peropératoire, à visée anti-hyperalgésique, doit également être évoquée. Enfin, la douleur, l'hypoxémie, les bas débits cardiaques peuvent en être d'autres causes et doivent être évoqués dans ce contexte. Le traitement est avant tout étiologique. Il peut dans certains cas faire appel à des dérivés neuroleptiques sédatifs (halopéridol).

L'agitation en SSPI peut s'observer chez l'adulte dans environ 5 % des cas, mais elle est plus fréquente chez l'enfant, où sur des critères objectifs, elle s'observe dans 20 % à 30 % des cas. Cette agitation peut être cotée par des scores spécifiques dont le plus courant est le score de Riker. Elle est à l'origine de douleurs, traumatismes, extubation accidentelle... Chez l'adulte, ces épisodes d'agitations s'observent plus fréquemment après prémédication par benzodiazépines (odds ratio = 1,9 [IC 95 % 1,1-3,3]. L'agitation au réveil doit faire évoquer une hypoxémie, une anxiété aiguë, qui peut être

prise en charge par un traitement anxiolytique titré, ou encore une douleur mal contrôlée qui doit être traitée par un traitement antalgique adapté. Chez l'enfant, les facteurs de risque semblent être le jeune âge, l'anesthésie inhalatoire au sévoflurane ou à l'isoflurane, la chirurgie ophtalmologique ou ORL.

Aspects organisationnels de la SSPI

La SSPI est une étape importante dans le parcours du patient au bloc opératoire. Sa taille, ainsi que les durées de séjour, qui déterminent son taux d'occupation, sont des éléments susceptibles de retentir sur l'efficience du bloc opératoire. En effet, une SSPI sous-dimensionnée va être rapidement saturée, ce qui aura pour conséquence un blocage de l'activité chirurgicale. Il pourra s'y associer des répercussions en termes de sécurité du fait de la volonté de faire sortir trop rapidement certains patients, ainsi qu'une dégradation des conditions de travail du personnel.

Les patients jugent le temps passé en SSPI très inconfortable et stressant [23], ce qui justifie tous les moyens pour que celui-ci soit réduit au strict minimum nécessaire.

Durée de séjour

Par rapport à une durée moyenne attendue, prenant en compte le type de chirurgie et de patients, les retards à la sortie de SSPI sont assez fréquents [24, 25]. Dans le travail de Waddle et al., ils s'observent chez 20 % des patients opérés et représentent 8 % du temps d'ouverture de la SSPI.

Les facteurs qui déterminent la durée de séjour en SSPI sont bien connus. Ils sont d'ordres médicaux et organisationnels. Il a été montré que les facteurs médicaux ne prédisaient que 11,2 % de la variabilité de la durée de séjour en SSPI, illustrant l'importance des paramètres organisationnels.

Médicalement, le choix de la technique anesthésique peut avoir une grande influence. L'anesthésie locorégionale est associée à une diminution significative de la durée de séjour en SSPI par rapport à l'anesthésie générale. Il a été montré que la charge de travail infirmier en SSPI était réduite en cas d'ALR, avec une simple supervision, sans intervention ni soin, dans 61 % des cas [26].

Après anesthésie générale, la durée de séjour en SSPI est corrélée à la durée de l'anesthésie. Cependant, les nouveaux agents anesthésiques d'élimination rapide permettent désormais d'avoir une vitesse et une qualité de réveil indépendantes de la durée d'administration.

L'utilisation de scores de sortie objectifs diminue la durée de séjour. Interviennent ensuite des facteurs purement organisationnels. Une fois les critères d'autorisation de sortie obtenus, la sortie effective du patient peut être retardée par l'attente du brancardier, ou encore le manque de disponibilité des lits en aval.

L'occupation des lits de SSPI montre toujours une courbe en « cloche », avec une augmentation régulière du nombre de patients entre l'ouverture et la mi-journée, puis une décroissance régulière jusqu'à la fermeture. Le transport des patients a un impact fort sur l'occupation de la SSPI. Toute diminution du nombre de brancardier augmente la durée de séjour en SSPI. L'organisation d'une véritable planification horaire de sortie, réalisée en fonction de données moyennes recueillies selon le type de chirurgie et de patients, permet une meilleure organisation du transfert des patients vers le secteur d'hospitalisation.

D'autres facteurs sont à prendre en compte. La survenue de complications (hypoxie, NVPO, douleur sévère...) augmente la charge de travail infirmier [27] et prolonge le séjour en SSPI de manière très significative (Figure 25-2). Chez l'enfant, chaque épisode de NVPO ou de désaturation capillaire en oxygène prolonge la durée en SSPI de 30 minutes.

Chemins cliniques adaptés à la SSPI – *fast-tracking*

La mise en place de « chemins cliniques » visant à permettre de faire sortir plus rapidement un patient ne présentant aucun événement afin de permettre de concentrer les moyens médicaux sur les patients justifiant plus d'attention est une approche intéressante [28]. En permettant aux infirmiers(ères) de délivrer seul(e)s l'autorisation de sortie de SSPI basée sur le score d'Aldrete, et en appliquant des procédures de prise en charge spécifiques aux patients les plus compliqués et supervisés par des médecins, il a pu être obtenu une réduction significative des temps de séjours moyens, des transferts vers l'USC et même de la mortalité hospitalière. Cette approche permettant de déléguer aux infirmiers(ères) la responsabilité de l'autorisation de sortie du patient (basée sur un score) permet toujours d'accélérer significativement la sortie des patients. Ceci repose sur une procédure écrite, validée par l'ensemble du personnel de SSPI et contenant des conduites à tenir en cas de problèmes.

Dans le domaine de l'ambulatoire et de la « petite chirurgie », il a été montré, tant après anesthésie générale qu'après ALR, que de nombreux patients atteignaient les scores d'autorisation de sortie de SSPI avant même d'y être admis, posant alors la question de l'intérêt du passage en SSPI. Cette pratique a été particulièrement envisagée aux États-Unis où il existe deux types de SSPI selon l'importance du monitorage et la qualification du personnel dédié à la surveillance. Le *bypass* de la SSPI de type 1, pour admettre directement le patient dans une structure moins coûteuse (SSPI de type 2) a pu être envisagé avec succès dans certaines institutions. En France, cette question ne se pose pas compte tenu des impératifs réglementaires de passage en SSPI. Toutefois, il

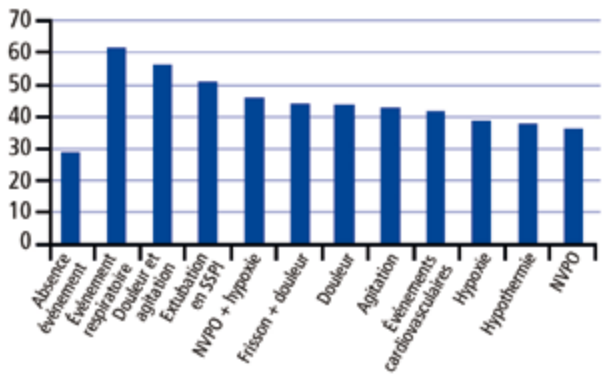


Figure 25-2 Charge de travail infirmier en SSPI selon les événements à prendre en charge. En unités moyennes de charge de travail infirmier (d'après [27]).

a été montré sur un collectif de près de 700 patients opérés de chirurgie orthopédique périphérique sous ALR que le passage en SSPI de patients ayant les critères de sortie à la fin de l'acte opératoire n'avait pas nécessité de soins et aurait ainsi pu être évité [29]. La vraie question est alors de savoir dans quelles structures ces patients auraient pu être surveillés, et quel en aurait été le bénéfice ? Les auteurs américains initialement promoteurs, ont eux-mêmes évolué sur ce concept pour en déduire que :

1) le *bypassing* de la SSPI ne faisait guère gagner de temps ni d'argent car la surveillance et la charge de travail infirmier étaient seulement transférées vers la SSPI de type 2 ;

2) la pratique permettant d'allier la meilleure sécurité avec la fluidité du parcours était de limiter la durée de séjour en SSPI et de donner l'aptitude à la rue dès sa sortie. Il convient de souligner le rôle très important du passage en SSPI afin de vérifier l'efficacité (ou la compréhension), ou à défaut d'initier le relais de la prise en charge de la douleur, et/ou des NVPO. Cet élément de communication et d'information fait partie de la qualité des soins et ne doit pas être négligé.

Coûts de la SSPI

Les coûts relatifs à la SSPI sont surtout liés au personnel. Les dépenses de pharmacie et de matériel (coûts variables) ne représentent que 2 à 6 % des charges.

Il est habituel dans les travaux nord-américains de montrer les économies potentiellement générées par la réduction des coûts en personnel infirmier. L'organisation du travail en France ne permet pas ce type d'ajustements, mais il est important de considérer qu'une réduction de la charge de travail en SSPI est associée à une amélioration des conditions de travail, et libère du temps susceptible d'être utilisé à d'autres taches, ce qui peut avoir des conséquences notables. La pression exercée sur le personnel de SSPI en cas de sursaturation peut conduire à un défaut de prise en charge, ainsi qu'à des erreurs d'évaluations ou de prescriptions. De plus, une réduction de la durée de séjour permet une augmentation de l'activité chirurgicale à capacités d'accueil constant. Dans un travail de modélisation mathématique portant sur une SSPI de 8 lits accueillant 3500 patients par an, il a été montré qu'une durée de séjour réduite de 10 % et 25 % permettait une augmentation de respectivement 25 % et 40 % du flux de patients à nombre de lits constants.

Présence parentale pour les enfants

Dans le domaine de la pédiatrie, la présence parentale au réveil de l'enfant a donné lieu à de nombreux débats mais est de plus en plus pratiquée. La présence parentale est susceptible de diminuer l'anxiété et l'agitation des enfants. Elle peut en contrepartie entraver la prise en charge médicale, provoquer un encombrement de la SSPI, et enfin poser des problèmes de confidentialité et de respect d'intimité vis-à-vis des autres patients. Cette autorisation de la présence parentale ne se conçoit qu'après une information préopératoire des patients, chez des enfants jugés stables sur le plan médical et après accord de l'ensemble de l'équipe. Elle n'est possible que dans les structures disposant de suffisamment d'espace. Il a été montré que cette présence parentale au réveil pouvait avoir des effets bénéfiques sur le comportement de l'enfant même à distance (2 semaines) de l'acte opératoire.

Mise en place d'une démarche qualité

De par le suivi médical des patients opérés, ainsi que par son impact sur le fonctionnement global du bloc opératoire, la SSPI est un reflet global de la qualité médicale et organisationnelle d'un bloc opératoire. À ce titre, les données issues de la SSPI doivent être recueillies et analysées dans l'optique d'une démarche d'amélioration de la qualité et peuvent donner lieu à des sujets d'évaluation des pratiques professionnelles.

Le CFAR a édité en 2007 un guide d'audit pour les EPP applicable à la SSPI (consultable sur : http://bdd.cfar.org/telechargement/28820418714/14766.pdf). Cette démarche s'articule en 3 principaux volets :

1) vérifier la conformité réglementaire ;
2) assurer la qualité de l'organisation en SSPI ;
3) assurer la qualité de la prise en charge en SSPI.

Satisfaction des patients

Interrogés sur leur ressenti, les patients adultes placent toujours les NVPO en première position de leurs préoccupations, suivies par la douleur et enfin la sédation résiduelle. Cependant, depuis les progrès très importants réalisés dans la prise en charge de ces symptômes, d'autres motifs d'insatisfactions apparaissent [30]. Sont ainsi régulièrement notés : la gêne entraînée par la sonde urinaire, les douleurs laryngées, la sensation de froid accompagnée ou non de frissons, mais aussi le bruit des alarmes et la lumière trop intense. Il est intéressant de noter que ces complaintes augmentent avec la durée de séjour, ce qui est un argument supplémentaire pour la limiter à sa stricte nécessité. L'intimité et le respect de la confidentialité sont également des éléments importants faisant d'ailleurs partie des items intégrés dans le référentiel qualité pour la SSPI.

Conclusion

Le décret de 1994 rendant obligatoire le passage en SSPI après chaque acte d'anesthésie, et définissant cette structure sur le plan de l'équipement et du fonctionnement a contribué très significativement à l'amélioration de la sécurité des patients anesthésiés.

L'évolution des pratiques anesthésiques depuis quelques années a profondément modifié la prise en charge médicale des patients en SSPI. Ainsi, les procédures de prévention de l'hypothermie, le monitorage de la curarisation, la prévention de la douleur postopératoire et des NVPO, ainsi que l'utilisation préférentielle de médicaments anesthésiques d'élimination rapide ont réduit considérablement le nombre de patients ventilés et sédatés en SSPI, permettant une diminution significative des complications et par conséquent de la durée de séjour. Les aspects organisationnels dominent actuellement la réflexion sur les SSPI, avec des enjeux liés aux flux de patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Décret n° 94-1050 du 5 décembre 1994 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des établissements de santé en ce qui concerne la pratique de l'anesthésie et modifiant le Code de la santé publique.

2. Li G, Warner M, Lang BH, Huang L, Sun LS. Epidemiology of anesthesia-related mortality in the United States, 1999-2005. Anesthesiology. 2009;110:759-65.
3. Clergue F, Cohen S. Enquête sur les salles de réveil des hopitaux universitaires français et des hôpitaux d'Île-de-France. Ann Fr Anesth Réanim. 1991;10:504-15.
4. Lienhart A, Auroy Y, Péquignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, et al. Survey of anesthesia-related mortality in France. Anesthesiology. 2006;105:1087-97.
5. Sfar. Recommandations concernant la surveillance et les soins postanesthésiques. 1990. http://www.sfar.org/article/13/recommandations-concernant-la-surveillance-post-anesthesique
6. Sfar. Recommandations pour les structures et le matériel de l'anesthésie pédiatrique. 2002. http://www.sfar.org/article/5/recommandations-pour-les-structures-et-le-materiel-de-l-anesthesie-pediatrique
7. Royse CF, Newman S, Chung F, Stygall J, McKay RE, Boldt J, et al. Development and feasibility of a scale to assess postoperative recovery: the post-operative quality recovery scale. Anesthesiology. 2010;113:892-905.
8. Beaussier M. Méthodes d'évaluation et scores des différents stades de réveil. Encycl Med Chir. 2001;36-395-A-10:1-13.
9. Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. J Clin Anesth. 1995;7:89-91.
10. Chung F. Discharge criteria - a new trend. Can J Anaesth. 1995;42:1056-8.
11. Hines R, Barash PG, Watrous G, O'Connor T. Complications occurring in the postanesthesia care unit: a survey. Anesth Analg. 1992;74:503-9.
12. Peskett MJ. Clinical indicators and other complications in the recovery room or postanaesthetic care unit. Anaesthesia. 1999;54:1143-9.
13. Rose DK, Cohen MM, DeBoer DP. Cardiovascular events in the postanesthesia care unit: contribution of risk factors. Anesthesiology. 1996;84:772-81.
14. Murat I, Constant I et Maud'huy H. Perioperative anaesthetic morbidity in children: a database of 24,165 anaesthetics over a 30-month period. Paediatr Anaesth. 2004;14:158-66.
15. ASA Task Force on Postanesthetic Care. Practice guidelines for postanesthetic care. Anesthesiology. 2002;96:742-52.
16. Adesanya AO, Lee W, Greilich NB, Joshi GP. Perioperative management of obstructive sleep apnea. Chest. 2010;138:1489-98.
17. McKay RE, Malhotra A, Cakmakkaya OS, Hall KT, McKay WR, Apfel CC. Effect of increased body mass index and anaesthetic duration on recovery of protective airway reflexes after sevoflurane vs desflurane. Br J Anaesth. 2010;104:175-82.
18. Beaussier M, Boughaba MA. Residual neuromuscular blockade. Ann Fr Anesth Réanim. 2005;24:1266-74.
19. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg. 2003;97:62-71, table of contents.
20. Aubrun F. Intravenous morphine titration. Ann Fr Anesth Réanim. 2009;28:e33-7.
21. Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. Anesthesiology. 2008;109:318-38.
22. Baldini G, Bagry H, Aprikian A, Carli F. Postoperative urinary retention: anesthetic and perioperative considerations. Anesthesiology. 2009;110:1139-57.
23. Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. Anesth Analg. 1999;89:652-8.
24. Tessler MJ, Mitmaker L, Wahba RM, Covert CR. Patient flow in the post anesthesia care unit: an observational study. Can J Anaesth. 1999;46:348-51.
25. Waddle JP, Evers AS, Piccirillo JF. Postanesthesia care unit length of stay: quantifying and assessing dependent factors. Anesth Analg. 1998;87:628-33.
26. Fuzier R, Cuvillon P, Delcourt J, Lupescu R, Bonnemaison J, Bloc S, et al. Peripheral nerve block in orthopaedic surgery: multicentric evaluation of practicing professionals and impact on the activity of the recovery room. Ann Fr Anesth Réanim. 2007;26:761-8.
27. Cohen MM, O'Brien-Pallas LL, Copplestone C, Wall R, Porter J, Rose DK. Nursing workload associated with adverse events in the postanesthesia care unit. Anesthesiology. 1999;91:1882-90.
28. Eichenberger AS, Haller G, Cheseaux N, Lechappe V, Garnerin P, Walder B. A clinical pathway in a post-anaesthesia care unit to reduce length of stay, mortality and unplanned intensive care unit admission. Eur J Anaesthesiol. 2011;28:859-66.
29. Bloc S, Mercadal L, Cuny P, Renault F, Dessieux T, Garnier T, et al. Fast-tracking and regional anaesthesia: preliminary feasibility study. Ann Fr Anesth Réanim. 2010;29:716-9.
30. Zegerman A, Ezri T, Weinbroum AA. Postoperative discomfort (other than pain) - a neglected feature of postanesthesia patient care. J Clin Monit Comput. 2008;22:279-84.

DOULEURS POSTOPÉRATOIRES 26

Valéria MARTINEZ, Skander BEN AMMAR,
Leah GUICHARD et Dominique FLETCHER

Nous débutons ce chapitre par un état des lieux de la prise en charge de la douleur postopératoire (DPO) à partir des résultats d'un audit national récent, en les comparant aux objectifs de l'analgésie postopératoire en 2011. Nous détaillons les aspects d'organisation et de démarche d'amélioration de la qualité. Enfin, nous abordons la pharmacologie des analgésiques, la stratégie adaptée selon le terrain du patient et le type de chirurgie, la démarche de réhabilitation postopératoire et la prévention de la douleur chronique postopératoire.

État des lieux en 2010

Audit national français sur la prise en charge de la DPO [1]

Une enquête nationale française a permis de faire un état des lieux publié en 2008. Cette enquête soutenue par la Société française d'anesthésie-réanimation a porté sur 1900 patients évalués dans 74 établissements constituant ainsi un échantillon représentatif de la prise en charge des patients chirurgicaux en France [1]. Cette enquête a permis d'observer que l'information pré-opératoire sur la douleur, essentiellement orale, n'était pas mémorisée par 30 % des patients. La DPO est évaluée au repos dans 93,7 % des cas en chirurgie avec un score de douleur écrit dans le dossier. Cette évaluation qui rend la douleur visible est une avancée incontestable. Un autre accomplissement notable correspond à une intensité douloureuse faible au repos (2,7 sur 10) et modérée au mouvement (4,9 sur 10). La douleur sévère au repos a une fréquence faible de 4,2 %. Il faut néanmoins souligner l'insuffisance persistante de l'évaluation explicite de la douleur au mouvement (3,6 % de traces écrites dans le dossier) ainsi qu'après traitement (1,4 % de traces écrites dans le dossier). Il faut insister aussi sur le niveau encore élevé de la douleur maximale durant les premières 24 heures postopératoires [6,4 (2,0)] ce qui traduit une prise en charge insuffisante des à-coups douloureux. Les patients décrivent par ailleurs une incidence globale de 25 % d'effets secondaires liés aux analgésiques très largement dominés par les nausées-vomissements.

La thérapeutique analgésique systémique est caractérisée par une prescription large des opioïdes combinés aux antalgiques non opioïdes. Quatre-vingts pour cent des patients reçoivent un opioïde avec majoritairement de la morphine (60 % des patients) par voie sous-cutanée (35 %), autocontrôlée intraveineuse (21,4 %) ou orale (5,6 %). Les autres opioïdes utilisés à 24 heures postopératoires sont le tramadol (15,2 %), la nalbuphine (11,5 %), le dextropropoxyphène (6,3 %) et la codéine (3,3 %). L'analgésie non opioïde est utilisée très fréquemment (95,5 %), débutée dans deux tiers des cas en peropératoire et comprend avant tout le paracétamol (90,3 %), le kétoprofène (Profénid®) (48,5 %) et enfin le néfopam (Acupan®) (21,4 %). La kétamine, qui était le seul anti-hyperalgésique évalué dans cette étude, est utilisée dans 9,2 % en peropératoire, 11,4 % en association avec la morphine en analgésie autocontrôlée et 0,7 % en administration postopératoire continue.

L'analgésie locorégionale est peu utilisée en peropératoire selon cette enquête (6,7 % de blocs nerveux périphériques, 1,4 % de péridurale et 1,3 % d'infiltration). En postopératoire, les blocs nerveux périphériques continus sont utilisés pour 15,4 % des patients d'orthopédie et 43 % des patients opérés d'une prothèse totale de genou. L'analgésie péridurale continue est utilisée pour 5,4 % des patients opérés de colectomie.

L'organisation des soins et la démarche d'amélioration de la qualité sont deux points cruciaux. Dans cette enquête, il a été observé que les protocoles d'évaluation et de traitement de la douleur étaient absents respectivement dans 37 % et 26 % des centres audités. Une équipe mobile douleur basée sur une infirmière référente douleur n'existait que dans 15 % des cas alors qu'une démarche d'amélioration de la qualité était déclarée comme présente dans uniquement 28 % des centres inclus dans cette enquête.

Cet audit national français a donc permis d'observer une appropriation de la notion d'évaluation de la douleur postopératoire, une utilisation élargie des opioïdes et des associations analgésiques. En revanche, l'utilisation de l'anesthésie locorégionale ainsi que le contrôle de la douleur au mouvement restent insuffisants.

Comparaison avec l'état des lieux à l'étranger

L'incidence de la douleur sévère au repos à 24 heures de la chirurgie (3-6 % dans l'audit national) est maintenant comparable à celle rapportée dans d'autres pays (6-10 %) [2, 3]. L'audit national français a permis de mettre en évidence certaines particularités de l'analgésie postopératoire en France. Ainsi, l'information pré-opératoire semble plus souvent délivrée en France que dans les autres pays européens. Cela est sans doute lié à l'obligation française d'une consultation d'anesthésie pré-opératoire avec

constitution d'un dossier d'anesthésie [4]. En revanche, l'analgésie péridurale est très nettement moins utilisée en France que chez nos voisins (6 % versus > 60 %).

Quelle organisation et quelle démarche qualité peut-on proposer ?

Dans le cadre de la recommandation formalisée d'experts sur la prise en charge de la douleur postopératoire publiée en 2009, une synthèse a été faite concernant l'évaluation et l'amélioration de la qualité [5]. Cette partie du chapitre reprend les points clés de ce bilan récent.

Quels sont les moyens pour améliorer la qualité de la prise en charge de la DPO ?

L'environnement culturel et politique intervient dans les démarches qualité sur la DPO. En France, la succession des plans douleur depuis 1994 a fixé des objectifs pour la lutte contre la douleur. La démarche de certification des établissements qui est répétée tous les 4 ans et l'évaluation des pratiques professionnelles sont des facteurs facilitant l'appropriation de la démarche qualité. Dans cette démarche de certification, la prise en charge de la douleur fait partie des treize pratiques exigibles prioritaires qui feront l'objet d'une analyse systématique et standardisée par les experts auditeurs. Enfin, depuis 2008, une évaluation annuelle des établissements a été mise en place sur cinq indicateurs pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité de soins (IPAQSS) ; l'évaluation de la douleur en fait partie avec un objectif national d'au moins une évaluation douleur par séjour pour 80 % des patients. La démarche qualité est donc une démarche organisationnelle logique mais aussi une obligation réglementaire. La prise en charge de la DPO implique des acteurs médicaux (anesthésistes, chirurgiens, pharmaciens), paramédicaux (infirmières, aides-soignantes, kinésithérapeutes) et administratifs (direction d'établissement). Il faut donc une approche concertée multidisciplinaire associant tous les acteurs responsabilisés pour obtenir des améliorations sensibles et pérennes. La formation des professionnels de santé est présente dans quasiment toutes les démarches d'amélioration de la qualité pour la prise en charge de la DPO. La notion d'infirmière référente douleur a été initialement proposée par N. Rawal [6] et soutenue par la Conférence de consensus sur la prise en charge de la douleur postopératoire de la Sfar en 1998, puis par la Recommandation formalisée d'experts (RFE) sur la douleur postopératoire en 2009. Le principe est de proposer un poste infirmier transversal impliqué dans la formation des professionnels, l'organisation du soin et l'évaluation des pratiques. L'information du patient a été décrite comme ayant un impact positif sur la prise en charge de la DPO. L'information doit être concrète concernant les modalités de prise en charge. Cette information est au mieux délivrée en consultation préanesthésique. L'évaluation de la douleur est le point central de l'organisation de la prise en charge de la DPO. Rendre le symptôme visible par une auto-évaluation chiffrée est un objectif commun à toutes les publications sur l'amélioration de la qualité pour la DPO. On recommande l'échelle numérique et l'échelle verbale simple. L'échelle visuelle analogique n'apporte pas de plus-value importante. La mesure doit se faire en pré-opératoire pour évaluer la possibilité d'une douleur pré-opératoire et commencer l'éducation du patient puis en postopératoire immédiat en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) et en chirurgie. La démarche qualité sur la DPO doit inclure une réflexion sur les approches thérapeutiques les plus efficaces, en particulier l'utilisation des associations analgésiques et de techniques d'analgésie locorégionale. La gestion des effets secondaires fait partie intégrante des causes du succès du point de vue du patient. La qualité de la prescription est capitale pour la qualité des soins. Une réflexion sur la standardisation de la prescription est importante. L'informatisation peut faciliter cette standardisation. Il faut aussi évoquer l'intérêt de l'abandon des prescriptions à la demande au profit des prescriptions préparées à l'avance, associant des antalgiques donnés à heure fixe avec des doses de secours en cas de dépassement d'un seuil douloureux.

Comment mesurer la qualité de la prise en charge de la DPO ?

Le premier volet de l'évaluation concerne la structure et comprend donc une évaluation institutionnelle. Une réflexion multidisciplinaire, dont on a déjà évoqué plus tôt l'intérêt, doit exister au sein de l'établissement. L'existence d'un Comité de lutte contre la douleur est obligatoire depuis 2005. La qualité de son fonctionnement est un signe de l'investissement de l'établissement dans la lutte contre la douleur. L'intégration d'objectifs concernant la prise en charge de la douleur dans le projet d'établissement, des pôles et des unités cliniques sont un prérequis important pour l'organisation d'une démarche qualité. Un investissement concret sous la forme de la création d'un poste d'infirmière référente douleur permet de mesurer le niveau d'implication institutionnelle dans la prise en charge de la DPO. Il faut également insister sur l'évaluation des moyens financiers, matériels et humains mis à disposition ainsi que les formations dispensées.

L'évaluation des procédures représente le deuxième volet. Il s'agit de savoir quelles procédures sont mises en place et comment elles sont appliquées dans l'établissement ou les services. Le référentiel d'évaluation des pratiques professionnelles conçu par la Société d'anesthésie-réanimation, le Collège français d'anesthésie-réanimation et la Haute Autorité de santé permet à une unité chirurgicale de décrire la procédure de prise en charge en analysant au moins 20 dossiers par type de chirurgie.

Le troisième volet concerne l'évaluation des résultats chez le patient. L'approche la plus classique pour l'évaluation de l'amélioration de la qualité est l'audit de pratique. Il faut alors s'appuyer sur les données tirées de l'interrogatoire des patients en les confrontant avec celles tirées du dossier de soin. Des propositions ont été faites sur des grilles d'évaluation du patient dans le cadre d'un audit comme dans les recommandations pratiques pour la prise en charge de la DPO en 1999. Le suivi continu d'indicateurs est une méthode qui permet de suivre l'évolution d'un critère qui aura été choisi parfois à la suite d'un audit. Il faut tenter de définir des valeurs de références permettant à la structure de s'améliorer. Le *benchmarking* est une approche consistant en une analyse comparée des pratiques qui semble efficace. Il s'utilise plus particulièrement pour comparer à grande échelle des prises en charge entre établissements ou pays.

Possibilités thérapeutiques

Analgésie systémique

Analgésiques opioïdes

DIFFÉRENTS PRODUITS (Tableau 26-I)

La morphine reste l'opioïde de référence grâce à la bonne connaissance de sa pharmacologie, son faible coût et les multiples voies d'administration possibles. Le tramadol et le tapentadol, prochainement disponibles, ont un mécanisme d'action combiné sur la modulation mono-aminergique et les récepteurs morphiniques. Les agonistes faibles comme la codéine et la buprénorphine gardent une place avec l'intérêt de la voie sublinguale pour la buprénorphine et des associations analgésiques paracétamol-codéine qui sont plus efficaces que le paracétamol seul. Le dextropropoxyphène a été retiré du marché en 2011. La nalbuphine est encore utilisée sans apporter pourtant un avantage significatif. L'oxycodone est utilisable en douleur aiguë.

SURVEILLANCE D'UN TRAITEMENT OPIOÏDE, EFFETS SECONDAIRES

Le principe fondamental est de permettre une évaluation parallèle de l'efficacité et de la tolérance du traitement morphinique. Cette surveillance conjointe doit être faite régulièrement et consignée par écrit. Les modalités de surveillance sont les mêmes, quelle que soit la voie d'administration des opioïdes. La surveillance doit être clinique et réalisée par des personnels formés. Le lieu où sont surveillés les patients dépend du terrain (âge, pathologie associée) et du type de chirurgie. Les critères et modalité de surveillance sont repris dans le Tableau 26-II.

Les effets secondaires sont communs à toutes les voies d'administration avec un risque de nausée-vomissement estimé à 15-30 % des patients, des effets dépresseurs du système nerveux central avec comme premier signe la sédation puis ensuite, en cas de surdosage plus important, la dépression respiratoire avec bradypnée. Les effets vésicaux exposent au risque de rétention urinaire. Un iléus dont les mécanismes sont essentiellement périphériques est plus marqué en cas de prise orale.

Tableau 26-II Surveillance d'un traitement morphinique.

Prescriptions homogènes : produit, bolus, intervalle
- nécessité d'un consensus médical.

Personnel formé et organisation des soins
- formation des personnels infirmiers, infirmière référente douleur.

Une surveillance écrite toutes les 4 heures, /2 heures si ASA 3-4
- pouls, tension artérielle ;
- de la fréquence respiratoire : bradypnée si FR < 10/minute ;
- des scores de douleur (EN, EVS, EVA) : sédation si score = 2 ;
- des scores de sédation (0-3) :
  0 : conscient ou sommeil,
  1 : sédation intermittente,
  2 : sédation continue, stimulation verbale possible,
  3 : sédation continue, stimulation verbale impossible ;
- pour la PCA : dose cumulée de morphine utilisée (critère d'arrêt) et du nombre de bolus demandés et reçus (critère de bonne utilisation) ;
- effets secondaires : nausées, vomissements, rétention urinaire, prurit.

Signes d'alerte, conduite à tenir
- surdosage débutant : sédation continue le jour, bradypnée la nuit : avertir le médecin ;
- dépression respiratoire : bradypnée et sédation ; protocole d'utilisation de la naloxone.

Tableau 26-I Profil d'action clinique des opioïdes utilisés pour l'analgésie.

Médicament	*Présentation*	*Administration*	*Début d'action (minute)*	*Pic d'action (heure)*	*Durée d'action (heure)*	*Demi-vie d'élimination (heure)*	*Remarques*
Morphine	Morphine	PO SC IV	15 15-30 5	1-2 1-1,5 0,25	4-5 4-5 4-5	2-3	Premier choix pour l'analgésie
Codéine	Dafalgan codéine® Efferalgan codéine® Dicodin® LP Codenfan®	PO	30-60	1-2	4-6	3-4	Variabilité-efficacité et tolérance
Oxycodone	Oxynorm® Oxycontin® LP	PO	15	0,5-1	3-6	3-4	
Nalbuphine	Nalbuphine®	IM IV	30 3	1	3-6	3-4	
Dextropropoxyphène	Antalvic® Diantalvic®	PO					Retiré du marché en 2011
Buprénorphine	Temgésic®	Sublingual SCut, IM					
Tramadol	Contramal® Topalgic® Tramadol® Contramal® LP Topalgic® LP	IV PO PO	15-30	2	4-6	6	
Tapentadol	Palexia®	PO	30	1,5	4-6	4,3	AMM en cours 2011

ANALGÉSIE AUTOCONTRÔLÉE

Le début de l'analgésie opioïde doit se faire par une dose de charge appelée titration. Le protocole recommandé est un bolus de 3 mg toutes les 5 minutes jusqu'à analgésie ou apparition d'effets secondaires. Cette dose de charge peut être débutée au bloc opératoire sous la forme d'un bolus unique maximal de 0,15 mg/kg. Le concept d'auto-administration des antalgiques est devenu la référence de l'analgésie opioïde. Le produit utilisé de façon quasi exclusive reste la morphine. L'utilisation d'une perfusion continue n'a pas d'intérêt sauf chez l'enfant ou dans le cadre d'une substitution d'un traitement morphinique oral antérieur. Au total, les recommandations pour la prescription de l'analgésie autocontrôlée (AAC) sont précisées dans le Tableau 26-III.

ANALGÉSIE DISCONTINUE SYSTÉMATIQUE

Les indications de techniques sophistiquées d'analgésie comme l'AAC semblent limitées à environ 10-25 % de la population des opérés. Le principe d'une analgésie discontinue par morphinique est donc toujours d'actualité. Malheureusement, l'efficacité de cette technique d'analgésie est limitée par l'inadaptation aux besoins des patients, le sous-dosage fréquent, le non-respect des intervalles d'administration. Pour la morphine, qui représente le produit le plus utilisé en France dans cette indication, l'intervalle d'administration optimal est de 4 heures avec des doses efficaces de 10 mg chez le sujet jeune et 5 mg chez le sujet âgé (> 70 ans). L'administration doit être conditionnée par une évaluation chiffrée de l'intensité douloureuse, gage de meilleure efficacité.

AUTRES VOIES D'ADMINISTRATION

Des voies alternatives d'administration des opioïdes ont été proposées. Ainsi, la voie transcutanée par iontophorèse pour le fentanyl n'a pu être menée à son terme du fait de problèmes techniques. Des voies transmuqueuses du fentanyl existent pour les à-coups douloureux en cancérologie mais n'ont pas une AMM pour la DPO. La voie orale est sans doute appelée à se développer y compris pour la morphine. La titration initiale avec les formes orales n'a pas sa place en douleur aiguë. Sa prescription devra donc être précédée comme habituellement d'une titration IV en SSPI. D'autre part, à cause de sa biodisponibilité faible et variable, elle ne doit être débutée en cas de chirurgie lourde qu'avec la reprise de l'alimentation.

Parmi les autres produits opioïdes disponibles par voie orale, le tramadol, le tapentadol, la buprénorphine et la codéine restent des produits utiles (*voir* Tableau 26-I). Le tramadol et le tapentadol ont une action double opioïdergique et mono-aminergique originale. Leur puissance d'action est à rapprocher de celle des agonistes morphiniques partiels comme la codéine. Le tramadol a pour intérêt une gamme complète de présentation associant la forme orale à libération immédiate, la forme injectable et la forme orale à libération prolongée. La buprénorphine a perdu de son intérêt car il n'est plus le seul morphinique administrable par voie orale ; il reste néanmoins un produit qu'il ne faut pas négliger en particulier en cas d'insuffisance rénale car il n'a pas de métabolites éliminés par le rein.

Tableau 26-III Prescription d'une analgésie autocontrôlée.

Morphine 1 mg/mL
Dose unitaire 1-2 mg
Période réfractaire 5-8 minutes
Pas de perfusion continue chez l'adulte
Perfusion continue possible chez l'enfant : 5-10 mcg/kg/h

Analgésiques non morphiniques

Le Tableau 26-IV récapitule les posologies habituelles, les contre-indications et les précautions d'emploi des analgésiques non morphiniques les plus fréquemment utilisés en postopératoire.

PARACÉTAMOL

Cette molécule analgésique est la plus utilisée en postopératoire en France. Son mécanisme d'action est central avec certainement une interaction avec les prostaglandines. Une gamme complète enfant, adulte, voie injectable et orale avec une toxicité quasi nulle en utilisation classique fait sa force. Il reste que son action analgésique reste limitée aux douleurs faibles à modérées sans bénéfice démontré en association avec la morphine en cas de douleurs sévères [7]. Le seul risque est la toxicité hépatique lors d'une prise unique massive (> 10 g chez l'adulte, 100-150 mg/kg chez l'enfant). L'utilisation de 4 g par jour en prescription systématique permet une analgésie efficace pour un premier palier analgésique en cas de douleurs faibles à modérées.

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS)

Le mécanisme d'action périphérique prédomine, mais une action centrale est possible pour certaines molécules. L'inhibition de la cyclo-oxygénase est le mécanisme principal de l'action des AINS. Les AINS sont les analgésiques non opioïdes les plus puissants avec une épargne morphinique de 30-50 % permettant une réduction significative des effets secondaires des opioïdes comme la sédation et les NVPO [8]. Ils sont d'ailleurs les antalgiques non opioïdes à utiliser en première intention selon la RFE sur la DPO [9]. Les précautions d'utilisation et contre-indications sont capitales pour permettre une limitation des effets secondaires ; elles sont rappelées dans le Tableau 26-IV. Leur utilisation optimale sous-entend un traitement bref (< 5 jours), respectant les contre-indications. Les effets secondaires sont avant tout le risque hémorragique du site opératoire (estimé à 1 %) et beaucoup moins fréquemment une toxicité digestive peu fréquente lors d'un usage bref (< 8 jours). La toxicité rénale est possible surtout en cas d'insuffisance rénale préopératoire. Le risque hémorragique contre-indique les AINS pour certaines chirurgies comme l'amygdalectomie [10]. Des précautions d'emploi en cas d'infection non contrôlée devront être prises en raison de la diminution des défenses immunitaires.

Le développement des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase a subi un revers fatal avec le retrait mondial du rofécoxib du fait d'une toxicité cardiaque surtout en cas d'utilisation prolongée. Même si cette toxicité apparaît moins importante en cas de chirurgie chez des patients à faible risque, les précautions d'emploi en péri-opératoire existent et sont listées dans le Tableau 26-IV. Le seul avantage significatif des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase est le moindre risque de saignement en péri-opératoire. Au total, ces produits gardent un bénéfice modeste en prescription péri-opératoire.

NÉFOPAM

Le néfopam (Acupan®) a un mécanisme d'action uniquement central, passant par la modulation mono-aminergique. Ce produit représente le deuxième analgésique non opioïde en termes

Tableau 26-IV Posologies, principaux effets indésirables et précautions d'emploi des principaux analgésiques non morphiniques utilisés en postopératoire.

Molécules	*Formes disponibles*	*Posologies*	*Contre-indications formelles*	*Principaux effets indésirables*	*Précautions d'emploi*
Paracétamol	IVL : Pergalgan® (flacon 1 g, 500 mg) PO : poudre/cp/sirop/ suppo	Adulte 1 g/6 h Maximum 4 g/j Enfant 60 mg/kg/j 4 prises	Insuffisance hépatique sévère		
Néfopam	IVL/IM : amp 20 mg	Adulte 20 mg/4 h IVL Maximum 120 mg/j 4-6 prises	Enfant de moins de 15 ans Troubles urétroprostatiques Glaucome à angle fermé	Tachycardie Sudation Nausée-vomissement Rétention urinaire Abaissement du seuil épileptogène Vertige Sécheresse bouche	Cardiopathie ischémique
Tramadol	IVL : amp 100 mg PO : forme LP/LI	50 à 100 mg/6 h Maximum 400 mg/24 h 4 prises	Enfant de moins de 15 ans Épilepsie non contrôlée Grossesse, allaitement Insuffisance hépatique sévère	Dysurie Rétention d'urine Convulsions Sd sérotoninergique	Interaction avec ADT et IRS, risque de syndrome sérotoninergique Effet analgésique antagonisé par les sétrons Les inducteurs enzymatiques diminuent l'efficacité du tramadol
AINS classique	IVL : kétoprofène Flacon 100 mg PO : forme LP/LI	IVL 50 mg/6 h Maximum 300 mg/j Durée 5 jours maximum	Ulcère/gastrite Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Insuffisance cardiaque Sepsis non contrôlé Risque hémorragique élevé Trouble de l'hémostase 3e trimestre de grossesse Syndrome de Widal Allergie aux AINS	Troubles gastro-intestinaux Rétention hydrosodée Hyperkaliémie IRA chez les patients avec facteurs de risque Favorise le saignement Brûlure au point d'injection	Hypovolémie péri-opératoire Risque d'IRA fonctionnelle et/ou d'hyperkaliémie quand association d'un IEC, sartans, diurétique Augmentation des concentrations du lithium, et méthotrexate avec risque de toxicité
Coxib	Célécoxib Cp 100 mg	100 mg/12 h	Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Insuffisance cardiaque Sepsis non contrôlé	Accidents cardiovasculaires Hyperkaliémie IRA chez les patients avec facteurs de risque	Facteurs de risque athérothrombotique et précautions d'emploi définies par l'Afssaps

IVL : intraveineux lent ; PO : per os ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ATC : antidépresseur tricyclique ; IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

d'efficacité avec une épargne morphinique d'environ 20 % [11]. L'effet secondaire le plus significatif est la tachycardie problématique chez le patient coronarien [11].

Produits anti-hyperalgésiques

Un anti-hyperalgésique n'est pas un analgésique classique mais agit sur le système nerveux en réduisant la sensibilisation. L'action anti-hyperalgésiante est mesurable par la réduction de l'hyperalgésie secondaire. L'action des anti-hyperalgésiants est parfois persistante au-delà de 5 demi-vies reflétant un effet analgésique préventif.

KÉTAMINE

La kétamine, agoniste non compétitif du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) est l'anti-hyperalgésique de référence. L'utilisation de ce produit à faible dose, en priorité en peropératoire chez le patient anesthésié, est recommandée dans la RFE sur la douleur postopératoire (Tableau 26-V). Son efficacité anti-hyperalgésique a été démontrée dans de multiples types de chirurgie. Les bénéfices cliniques sont une réduction des besoins en opioïdes, une réduction des NVPO, une amélioration de l'analgésie en postopératoire immédiat. À cet effet en postopératoire immédiat s'associe aussi la possibilité de réduire l'incidence de la douleur chronique post-chirurgicale. L'utilisation de la kétamine en association avec la morphine en analgésie autocontrôlée est en revanche non recommandée et son utilisation en postopératoire (bolus en salle de réveil ou perfusion continue) reste une solution d'exception.

Tableau 26-V Règles d'utilisation de la kétamine selon la RFE sur la douleur postopératoire.

Dans le cadre d'une anesthésie générale, il est recommandé d'administrer le premier bolus de kétamine après l'induction pour éviter les effets indésirables psychodysleptiques.
Les règles d'administration de la kétamine durant l'anesthésie sont : kétamine à débuter en peropératoire avec des doses bolus entre 0,15 et 0,50 mg/kg puis relais à la dose de 0,125 à 0,25 mg/kg/h si chirurgie supérieure à 2 heures, à arrêter 30 minutes avant la fin de l'anesthésie.
Il n'est pas recommandé d'utiliser l'association morphine et kétamine dans la PCA.
En cas de chirurgie très ou modérément douloureuse, il est recommandé d'utiliser en peropératoire de faibles doses de kétamine pour prévenir l'apparition de douleurs postopératoires chroniques.

GABAPENTINOÏDES

La gabapentine (Neurontin®) et la prégabaline (Lyrica®) sont des bloqueurs des canaux calciques ayant démontré un effet anti-hyperalgésique en péri-opératoire. L'utilisation de la gabapentine par voie orale en prémédication permet un effet analgésique [12, 13]. Les doses recommandées sont de 600 à 900 mg. Une dose plus élevée de 1200 mg est responsable d'une sédation plus fréquente potentiellement gênante en ambulatoire. Les données moins importantes sur l'utilisation de la prégabaline suggèrent néanmoins un intérêt en péri-opératoire [14].

CLONIDINE

La clonidine est un α-2-agoniste proposé comme analgésique par voie systémique. Son utilisation par voie générale reste cependant peu diffusée à cause de l'apparition de sédation et d'hypotension orthostatique. Son utilisation par voie intrathécale permet un effet anti-hyperalgésique mais n'est pas non plus recommandée car associée également à un effet hypotenseur [9].

LIDOCAÏNE INTRAVEINEUSE

La lidocaïne intraveineuse est recommandée comme produit anti-hyperalgésique en cas de chirurgie colique avec comme bénéfice un effet analgésique et une réduction de la durée de l'iléus postopératoire [15]. La lidocaïne semble en revanche inefficace en chirurgie orthopédique [16].

PROTOXYDE D'AZOTE

L'action du protoxyde d'azote sur le système nerveux central ne passe pas par une action opioïdergique, mais peut être une interaction avec les récepteurs N-méthyl-D-aspartate. Ce gaz peut avoir un intérêt sur la DPO en particulier lors de douleurs provoquées par les soins (pansements, sondages, ponctions). Il s'agit d'une sédation consciente avec une morbidité mineure (NVPO) peu fréquente (< 10 %).

Approches non pharmacologiques

Les approches psychologiques et comportementales sont diverses depuis la simple information pré-opératoire qui réduit de façon notable les besoins en analgésiques en passant par l'apprentissage de technique de relaxation jusqu'à l'utilisation de l'hypnose. Ces techniques peuvent s'articuler harmonieusement avec les approches pharmacologiques classiques.

Analgésie locorégionale

Pharmacologie

Les anesthésiques locaux exercent leur action en bloquant les canaux sodium sur les axones. Il est recommandé par la RFE sur la DPO de les utiliser chaque fois que possible. Les produits disponibles sont la lidocaïne (Xylocaïne®), la ropivacaïne (Naropéine®) et la lévobupivacaïne (Chirocaïne®). La toxicité de ces produits est systémique avec une toxicité neurologique (convulsion) puis cardiaque (troubles conductifs, arrêt cardiaque) et locale (neurotoxicité et myotoxicité). La ropivacaïne et la lévobupivacaïne ont une moindre toxicité cardiaque que la bupivacaïne (Marcaïne®) qui ne devrait plus être utilisée.

Analgésie péridurale

UTILISATION DE L'ANALGÉSIE PÉRIDURALE

L'analgésie péridurale s'est énormément développée en obstétrique alors qu'en chirurgie son utilisation reste encore rare. Cette technique représente la technique la plus puissante pour la chirurgie du tronc (thoracotomie, chirurgie abdominale, chirurgie du bassin) avec une supériorité analgésique par rapport à la morphine injectable [17], un effet bénéfique sur l'iléus postopératoire, une réduction des complications respiratoires (une analgésie péridurale permet d'éviter une complication respiratoire tous les 25 patients) [18], voire une réduction de la mortalité (une analgésie péridurale permet d'éviter un décès tous les 447 patients) [19].

PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE

L'analgésie péridurale utilise un cathéter placé au centre des métamères douloureux avec au mieux une solution analgésique combinant anesthésiques locaux à faible concentration et opioïde. Seule la morphine offre de façon certaine une analgésie médullaire spécifique (dose cumulée horaire maximale de 0,2 mg). Le mode d'administration le mieux toléré semble être l'administration autocontrôlée utilisant une perfusion de petit débit associée à des bolus intermittents. Les bolus intermittents ne permettent pas un surcroît d'analgésie sauf cas particulier de douleur provoquée programmée (pansement) et expose à des effets secondaires plus importants et à des difficultés d'organisation. Les effets secondaires de l'analgésie péridurale sont hémodynamiques et respiratoires. Ils nécessitent une surveillance qui peut être uniquement clinique mais fréquente (par heure après un bolus, puis toutes les 2 heures avec une surveillance combinée de l'hémodynamique (pouls, tension artérielle), de la respiration (fréquence respiratoire, sédation) ainsi que du bloc sensitif, moteur et de l'intensité douloureuse. La prescription doit être standardisée et intégrer la surveillance des effets secondaires et leur gestion. Le Tableau 26-VI propose une prescription type d'analgésie péridurale.

Rachianalgésie

L'injection intrathécale de faibles doses de morphine offre une analgésie prolongée. La RFE douleur précise que seule une dose inférieure ou égale à 100 µg de morphine intrathécale chez un patient ASA 1 ou 2 peut être surveillée dans un service classique. Une dose supérieure ou des comorbidités associées obligent à une surveillance ou une unité de soins intensifs. Le relais peut être pris par une analgésie opioïde classique.

Bloc périphérique

L'analgésie par bloc périphérique, quel que soit le site, offre une analgésie toujours plus efficace que les opioïdes et doit être privilégiée à l'analgésie péridurale pour les membres inférieurs [9, 20, 21]. La neurostimulation et plus récemment l'échographie favorisent encore la diffusion de ces techniques. L'efficacité clinique s'associe à une réduction des effets secondaires comme les NVPO. L'incidence des effets secondaires graves comme l'injection intravasculaire ou la lésion neurologique lors de la ponction est faible. En cas d'injection unique, le relais avec des techniques d'analgésie systémique doit être anticipé pour éviter l'apparition retardée et brutale d'une douleur intense. En cas de cathéter, l'auto-administration semble comme pour l'analgésie péridurale la meilleure technique associée à une faible perfusion continue. La pose d'un cathéter expose au risque d'infection du site d'injection surtout après 48 heures et plus particulièrement sur le site du creux inguinal. Un cathéter augmente aussi le risque de lésion neurologique.

Tableau 26-VI Prescription de l'analgésie péridurale.

Prescriptions analgésie péridurale postopératoire

Intervention : Anesthésiste :

Début de l'analgésie le : Arrêt le :

Niveau ponction : Repère cutané du cathéter :

Toutes les prescriptions relatives à l'analgésie péridurale sont sous la responsabilité exclusive du médecin anesthésiste-réanimateur. Elles intègrent les modalités de perfusion, les dilutions ainsi que la gestion du cathéter péridural.

MISE EN ROUTE DE L'ANALGÉSIE PÉRIDURALE

Pose avant l'induction de l'anesthésie

- Dose test : 2 mL de lidocaïne à 2 % (Xylocaïne® 2 % adrénalinée)
- Bolus initial : Ropivacaïne (Naropéine® 0,4 %) : 7 mL pour une taille > 170 cm, 6 mL pour une taille < 170 cm
- Complément : 20 mcg de Sufentanil® dilué dans 10 mL de sérum physiologique

ENTRETIEN DE L'ANALGÉSIE PÉRIDURALE

Exemple de préparation des thérapeutiques

- Ropivacaïne : Naropéine® poche de 200 mL (0,2 %) prête à l'emploi
- Sufentanil : extraire 2 ampoules soit 20 mL-100 mcg
- Adrénaline : extraire 1 mL, diluer avec 9 mL d'eau pour préparation injectable et jeter 7 mL. Il reste 3 mL soit 300 mcg

} Mettre dans la poche de Naropéine®

En mode continu : Vitesse de perfusion : **5 6 7 8 9 10 mL/h (entourer)**

Associée au mode PCEA : Bolus de 3 mL avec période réfractaire de 25 minutes

DROGUES À DISPOSITION DANS LE SERVICE ET DILUTION

Narcan : 1 ampoule = 0,4 mg ; dilution 1 amp dans 10 mL de sérum physiologique

Éphédrine : 1 amp = 30 mg ; dilution 1 amp dans 10 mL de sérum physiologique

DROGUES CONTRE-INDIQUÉES DANS TOUS LES CAS

Morphiniques ou sédatifs quelle que soit la voie

SURVEILLANCE

Pouls ; TA ; saturation ; diurèse ; EVA repos et mobilisation ; FR ; score de sédation ; nausée-vomissement ; échelle de bromage.
Fréquence de la surveillance : toutes les 30 minutes pendant les 3 premières heures, puis surveillance toutes les 4 heures.

ASSOCIER

Oxygénothérapie : 3 L/min

En cas de nausée-vomissement : Zophren® 4 mg IVD

Administration intra-articulaire, intrapéritonéale, infiltration

L'administration intra-articulaire s'est développée parallèlement à l'utilisation de l'arthroscopie. Des données établissent chez l'homme l'efficacité analgésique périphérique de la morphine et de la clonidine intra-articulaire qui peuvent être associées aux anesthésiques locaux classiques. L'efficacité des morphiniques existe localement tout en restant d'importance clinique limitée.

L'administration intrapéritonéale décrite pour la chirurgie de ligature de trompe a été validée également pour la chirurgie vésiculaire. Son action analgésique permet une réduction de la douleur abdominale et de la douleur projetée due à l'irritation péritonéale, avec une efficacité plus importante de solutions administrées en début d'intervention.

L'infiltration du site opératoire prolongée ou pas par une administration par cathéter se développe. Les multiples sites accessibles comprennent la chirurgie de parois abdominale (cathéter prépéritonéal, chirurgie herniaire), la chirurgie orthopédique (chirurgie de l'épaule, arthroplastie de hanche et de genou, *Hallux valgus*).

Modalités optimales des associations analgésiques

Systémique

Le principe de la combinaison analgésique a été regroupé sous le terme générique d'analgésie balancée ou analgésie multimodale. L'efficacité analgésique des analgésiques non morphiniques associés à la morphine est appréciée selon qu'ils permettent une épargne en morphine, qu'ils améliorent l'analgésie en diminuant les scores de douleur ou qu'ils diminuent les effets secondaires des morphiniques. De nombreuses études et méta-analyses ont

été réalisées concernant ce sujet, les résultats sont résumés dans le Tableau 26-VII. On constatera qu'en monothérapie associée aux opioïdes, seuls les AINS permettent de remplir ces deux objectifs en améliorant l'analgésie et réduisant la sédation et les NVPO. Une bithérapie en association avec les opioïdes est recommandée par la RFE douleur. Il existe une démonstration du bénéfice de deux antalgiques non opioïdes (paracétamol et AINS) associés à la morphine [22]. Pour les autres associations (paracétamol et néfopam et néfopam et AINS), les seules données sont expérimentales, suggérant une synergie entre le kétoprofène et le néfopam. Aucune donnée ne prouve l'intérêt d'une trithérapie non opioïde associée à la morphine.

Les anti-hyperalgésiques sont potentiellement associés aux antalgiques non opioïdes sans que des données puissent permettre de donner des recommandations précises. Les associations entre anti-hyperalgésiques sont également possibles sans recommandations disponibles.

Locorégionale

Les combinaisons anesthésiques local-opioïde sont très utiles au niveau spinal car leur interaction synergique permet une augmentation significative de l'efficacité analgésique en particulier au mouvement. Cette association de faibles doses de chacun des produits permet également un moindre retentissement hémodynamique. La kétamine ne peut pas être administrée par voie spinale du fait du risque de toxicité neurologique.

En administration tronculaire, seule la clonidine semble apporter un effet analgésique périphérique additif à celui de l'anesthésique local. L'effet analgésique des morphiniques par voie tronculaire n'est pas cliniquement significatif. La réduction des effets secondaires n'a pas été évaluée.

En administration intra-articulaire, la morphine et la clonidine exercent un effet analgésique local qui semble intéressant en combinaison avec celui des anesthésiques locaux.

Stratégie adaptée au patient et à la chirurgie

Peut-on prédire l'intensité de la DPO ?

La variabilité importante de l'intensité douloureuse et des besoins antalgiques reste un problème central de la prise en charge de la douleur postopératoire. Si l'auto-évaluation de la douleur en postopératoire reste le garant d'un traitement le plus individualisé possible, certains facteurs pré-opératoires peuvent aider à anticiper une DPO intense [23].

Facteurs cliniques prédictifs de DPO intense

(Tableau 26-VIII)

L'âge est certainement un facteur très important car les patients âgés ont une demande d'analgésique très réduite en postopératoire. Si la dose de titration morphinique initiale ne varie pas avec l'âge, les sujets âgés ont besoin de moins d'antalgiques pour maintenir l'analgésie [24]. Il est aussi recommandé par la RFE douleur d'évaluer l'existence d'une douleur pré-opératoire qui peut aider à anticiper une DPO intense. L'utilisation d'opioïdes en pré-opératoire expose peut-être à une DPO plus intense du fait d'une hyperalgésie induite par les opioïdes et une tolérance. Il est recommandé de poursuivre ou de substituer à dose équi-analgésique ces opioïdes en péri-opératoire. La même démarche doit être faite pour les patients toxicomanes sous substitution.

Enfin le type et la technique chirurgicale ont bien sûr une influence importante. Ainsi, la chirurgie cœlioscopique pour cholécystectomie, colectomie ou hystérectomie réduit la DPO ; la chirurgie mini-invasive pour prothèse totale de hanche ou *Hallux valgus* réduit aussi l'intensité de la DPO. D'autres facteurs comme les caractéristiques psychologiques (anxiété, dépression, catastrophisme), le sexe (femme plus exposée à une douleur intense) peuvent expliquer une DPO plus intense. Il n'existe pas actuellement de recommandations pratiques synthétiques permettant d'utiliser ces facteurs prédictifs au quotidien. Mais la mise en évidence de l'association de plusieurs facteurs doit conduire à la mise en œuvre des différents moyens disponibles pour soulager au mieux la douleur postopératoire.

Tests nociceptifs pré-opératoires pour prédire la DPO

L'utilisation de tests nociceptifs standardisés utilisant des stimuli mécaniques (pression de l'ongle) [25] ou thermiques (stimulation chaude par thermode) [26] a permis d'identifier que la réponse pré-opératoire à des stimuli supraliminaires pouvait aider à prévoir l'intensité de la DPO. Des facteurs de régulation de la nociception comme le contrôle inhibiteur diffus nociceptif semble en revanche ne pas avoir d'impact sur la DPO dans sa phase aiguë. Ces tests nociceptifs ne font néanmoins pas actuellement partie des recommandations au quotidien.

Tableau 26-VII Récapitulatif des données de la littérature sur l'intérêt de l'association d'un analgésique non morphinique à la morphine.

		Effets sur les effets secondaires de la morphine			
	Épargne morphinique	*Diminution douleur*	*Diminution nausée-vomissement*	*Diminution sédation*	*Diminution iléus*
Paracétamol	10 mg	NS	NS	NS	ND
AINS classique	20-30 mg	OUI	OUI	↓ 30 %	OUI
Coxib	OUI	OUI	OUI	Controversé	OUI
Néfopam	13 mg	OUI	NS	NS	ND

NS : non significatif ; ND : non déterminé ; ☐ : résultats issus de méta-analyses ; ☐ : résultats issus de plusieurs études de niveau 1.

Tableau 26-VIII Facteurs prédictifs de DPO intense en fonction de la chirurgie et du patient.

Risque chirurgical
Chirurgie digestive
Chirurgie abdominale sus- et sous-mésocolique
Œsophagectomie
Hémorroïdectomie
Cholécystectomie (laparotomie)
Chirurgie urologique
Adénomectomie prostatique (voie haute)
Chirurgie rénale
Chirurgie gynécologique
Hystérectomie (voie abdominale)
Césarienne
Chirurgie ORL
Amygdalectomie
Chirurgie orthopédique
Chirurgie articulaire (sauf hanche)
Rachis (fixation)
Chirurgie thoracique et vasculaire
Thoracotomie
Chirurgie vasculaire
Risque patient
Prédisposition génétique
Facteurs génétiques de susceptibilité à la douleur
Facteurs génétiques de sensibilité aux antalgiques
Sexe féminin
Prédisposition acquise
Douleur chronique du site opératoire
Douleur chronique à distance du site opératoire
Consommation d'opioïdes pré-opératoire
Facteurs psychologiques (anxiété, dépression, catastrophisme)
Manque d'information
Adulte jeune

Polymorphisme génétique et prédiction de la DPO

Il existe des polymorphismes génétiques ayant un impact sur la pharmacologie des antalgiques (métabolisme de la codéine et cytochrome) ou les mécanismes de la nociception (polymorphisme du récepteur, polymorphisme de la COMT). Même s'il semble actuellement que la signification clinique de ces polymorphismes reste limitée [27], l'analyse des facteurs génétiques de la variabilité de la DPO reste une piste très intéressante pour l'avenir.

Quel protocole selon le type de chirurgie ?

Analgésie en chirurgie ambulatoire

La fréquence croissante de la chirurgie ambulatoire a fait se développer des techniques d'analgésie compatibles avec une sortie rapide du patient avec un minimum d'effets secondaires. Le point crucial, encore plus que lors d'une hospitalisation, reste l'organisation avec comme objectif une standardisation des prescriptions, une information claire sur les modalités de prise en charge et une mise à disposition éventuelle des antalgiques lors de la sortie du patient. Les anesthésiques locaux utilisés pour les blocs périphériques ou localement pour des infiltrations et des administrations intra-articulaires peuvent permettre une analgésie postopératoire immédiate. Un relais programmé par une analgésie combinée, orale, systématique permet au patient de reprendre ces activités domestiques avec un minimum de limitation. La douleur en postopératoire peut être prolongée et une prescription adaptée doit être systématique ; elle peut nécessiter des opioïdes. Dans certains cas, des techniques de bloc nerveux périphériques continus en ambulatoire peuvent être utiles mais nécessitent une organisation paramédicale et médicale spécifique en ville. Les RFE sur la douleur postopératoire ont consacré un chapitre à la gestion des patients opérés en ambulatoire [9].

Protocole d'analgésie en fonction du type de chirurgie

Les grands principes de l'analgésie comme l'évaluation, la titration et les associations analgésiques sont utilisables pour toutes les chirurgies. Néanmoins, l'efficacité et la tolérance des analgésiques varient en fonction du type de chirurgie. Ainsi, les AINS sont spécialement mal tolérés pour certaines chirurgies comme l'amygdalectomie. L'efficacité du paracétamol est significative en cas de chirurgie peu douloureuse. Certaines techniques ont une place de choix dans certaines chirurgies, par exemple le bloc fémoral analgésique dans la prothèse de genou. De ce constat ont découlé des propositions de protocoles suggérant des stratégies de prise en charge de la douleur postopératoire selon le type de chirurgie. Le programme PROCEDOL (http://www.institut-upsa-douleur.org ; 32 situations chirurgicales) ou le projet PROSPECT (http://www.postoppain.org ; 9 situations chirurgicales) proposent ainsi une démarche basée soit sur des avis d'expert (PROCEDOL) soit sur une analyse quantitative de la littérature (PROSPECT) [28].

Organiser la réhabilitation postopératoire

Le concept de réhabilitation ou *fast track surgery* ou *enhanced recovery after surgery*, apparu dans les années 1980, propose une démarche globale qui vise à réduire les complications postopératoires, raccourcir la durée de séjour et accélérer la convalescence. Cette approche utilise des points clés comme l'évaluation et l'éducation du patient en pré-opératoire, la nutrition postopératoire précoce, la chirurgie peu invasive, l'analgésie postopératoire au mouvement et la mobilisation. La colectomie est le modèle chirurgical le plus étudié mais ces principes peuvent s'appliquer à de nombreuses situations chirurgicales. La démonstration sur de grandes séries de l'impact de cette démarche sur la morbidité postopératoire reste à faire. Quoi qu'il en soit, cette approche globale et active des soins postopératoires donne une autre dimension à l'analgésie postopératoire. L'analgésie ne représente alors qu'un aspect de la prise en charge médicale périopératoire au même titre que l'alimentation, la mobilisation, l'apport de fluides, la gestion de l'hypothermie. L'utilisation des techniques d'anesthésies locorégionales comme l'analgésie péridurale ou les blocs périphériques permet d'obtenir une analgésie efficace au mouvement. Le Tableau 26-IX envisage la période pré-opératoire, per- et postopératoire avec toutes les facettes de la prise en charge en cas de chirurgie colique [29]. Le point crucial est la motivation de tous les acteurs à collaborer pour réfléchir ensemble et faire évoluer la prise en charge.

Tableau 26-IX Points importants d'une démarche de réhabilitation en cas de chirurgie colique (d'après [29]).

Pré-opératoire	*Peropératoire*	*Postopératoire*
– Information et éducation du patient – Pas de préparation colique – Jeûne liquide de 2 heures et solide de 6 heures – Apport glucidique pré-opératoire – Prémédication n'ayant pas d'effet prolongé – Antibioprophylaxie en dose unique	– Anesthésie associant AG et péridurale – Péridurale thoracique haute avec anesthésiques locaux et faible dose d'opioïde – Prévention des NVPO si 2 facteurs de risque sur le score d'Apfel – Chirurgie laparoscopique à privilégier – En cas d'incision, privilégier l'incision transverse de longueur minimale – Lutter contre l'hypothermie en peropératoire – Adaptation individuelle du remplissage péri-opératoire	– Prévention maladie thrombo-embolique – Pas de sonde gastrique systématique – Pas de drain en cas de colectomie standard – Sondage urinaire bref – Prévention de l'iléus par la péridurale, l'oxyde de magnésium, la laparoscopie – Analgésie péridurale efficace avec anesthésiques locaux et faible dose d'opioïde pendant 48 heures – AINS lors de l'interruption de la péridurale – Nutrition orale débutée le jour de l'intervention – Mobilisation précoce ; 2 heures à J0 et 6 heures ensuite – Évaluation régulière des pratiques

Anticiper et prévenir la douleur chronique postchirurgicale

La douleur postchirurgicale peut se prolonger dans 30 % des cas et devenir chronique. On parle de douleur chronique postchirurgicale (DCPC) quand la douleur persiste deux mois, sans continuité avec une douleur pré-opératoire et sans cause autre que la chirurgie. Une DCPC intense avec conséquences fonctionnelles ne semble exister que dans 5-10 % des cas [30]. Les facteurs exposant à la DCPC sont encore mal connus et on ne distingue pas à ce jour la part revenant aux facteurs chirurgicaux et aux facteurs individuels prédisposants. Cependant, la douleur postopératoire intense apparaît comme un facteur prédictif déterminant dans la survenue de DCPO. On évoque le terrain du patient avec des facteurs génétiques ayant un impact sur la physiologie de la nociception (contrôle inhibiteur diffus nociceptif peu efficace, polymorphisme de la GTP hydroxylase), des facteurs psychologiques comme l'anxiété, le catastrophisme, ou l'existence d'une douleur pré-opératoire dans le site opératoire ou ailleurs. L'incidence de la DCPC varie selon le type de chirurgie ; l'existence d'une lésion nerveuse peropératoire semble importante pour le développement de la DCPC. La DCPC doit être détectée le plus tôt possible et la RFE douleur recommande l'utilisation précoce du questionnaire DN4 pour permettre le diagnostic d'une douleur neuropathique après une chirurgie [9]. Des pistes pour la prévention existent ; elles concernent le geste chirurgical (moins de traumatisme, de lésion nerveuse) ou l'utilisation de techniques pharmacologiques comme la kétamine peropératoire, l'analgésie locorégionale ou les gabapentinoïdes.

Conclusion

L'analgésie postopératoire est devenue un problème important pour les patients, les institutions et les soignants. L'évaluation et l'organisation des soins restent les éléments principaux permettant l'établissement, l'adaptation et le maintien de thérapeutiques efficaces. L'évaluation de la douleur qui est une obligation réglementaire se développe. L'utilisation de l'analgésie autocontrôlée associée à d'autres antalgiques dans le cadre d'une analgésie multimodale représente l'approche la plus efficace par voie systémique. Certaines approches innovantes comme la kétamine à faible dose en peropératoire ou l'utilisation des gabapentinoïdes en pré-opératoire peuvent permettre d'améliorer encore les résul-tats. L'analgésie locorégionale permet une analgésie au mouvement avec un impact possible sur la morbidité postopératoire dans le cadre d'une démarche de réhabilitation postopératoire. La prise en charge de la douleur postopératoire pourrait avoir un impact sur la survenue de douleur chronique postopératoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P. A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. Pain. 2008;137:441-51.
2. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. Br J Anaesth. 2002;89:409-23.
3. Harmer M, Davies KA. The effect of education, assessment and a standardised prescription on postoperative pain management. The value of clinical audit in the establishment of acute pain services. Anaesthesia. 1998;53:424-30.
4. Benhamou D, Berti M, Brodner G, De Andres J, Draisci G, Moreno-Azcoita M, et al. Postoperative analgesic therapy observational survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 central/southern european countries. Pain. 2007.
5. Belbachir A, Fletcher D, Larue F. Quality improvement and its evaluation for postoperative pain management. Ann Fr Anesth Réanim. 2009;28:e1-12.
6. Rawal N, Berggren L. Organization of acute pain services: a low-cost model. Pain. 1994;57:117-23.
7. Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Anaesth. 2005;94:505-13.
8. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. Anesthesiology. 2005;102:1249-60.

9. Expert panel guidelines (2008). Postoperative pain management in adults and children. Sfar Committees on pain and local regional anaesthesia and on standards. Ann Fr Anesth Réanim. 2009;28:403-9.
10. Marret E, Flahault A, Samama CM, Bonnet F. Effects of postoperative, nonsteroidal, antiinflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy: meta-analysis of randomized, controlled trials. Anesthesiology. 2003;98:1497-502.
11. Evans MS, Lysakowski C, Tramer MR. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. Br J Anaesth. 2008;101:610-7.
12. Ho KY, Gan TJ, Habib AS. Gabapentin and postoperative pain - a systematic review of randomized controlled trials. Pain. 2006.
13. Hurley RW, Cohen SP, Williams KA, Rowlingson AJ, Wu CL. The analgesic effects of perioperative gabapentin on postoperative pain: a meta-analysis. Reg Anesth Pain Med. 2006;31:237-47.
14. Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. Br J Anaesth. 2011;106:454-62.
15. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. Br J Surg. 2008;95:1331-8.
16. Martin F, Cherif K, Gentili ME, Enel D, Abe E, Alvarez JC, et al. Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. Anesthesiology. 2008;109:118-23.
17. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. JAMA. 2003;290:2455-63.
18. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Remy C, Tramèr MR. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. Arch Surg. 2008;143:990-9;discussion 1000.
19. Wijeysundera DN, Beattie WS, Austin PC, Hux JE, Laupacis A. Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study. Lancet. 2008;372:562-9.
20. Richman JM, Liu SS, Courpas G, Wong R, Rowlingson AJ, McGready J, et al. Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. Anesth Analg. 2006;102:248-57.
21. Expert panel guidelines (2008). Postoperative pain management in adults and children. Ann Fr Anesth Réanim. 2009;28:403-9.
22. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. Anesth Analg. 2010;110:1170-9.
23. Ip HY, Abrishami A, Peng PW, Wong J, Chung F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. Anesthesiology. 2009;111:657-77.
24. Aubrun F, Bunge D, Langeron O, Saillant G, Coriat P, Riou B. Postoperative morphine consumption in the elderly patient. Anesthesiology. 2003;99:160-5.
25. Hsu YW, Somma J, Hung YC, Tsai PS, Yang CH, Chen CC. Predicting postoperative pain by preoperative pressure pain assessment. Anesthesiology. 2005;103:613-8.
26. Werner MU, Duun P, Kehlet H. Prediction of postoperative pain by preoperative nociceptive responses to heat stimulation. Anesthesiology. 2004;100:115-9;discussion 5A.
27. Walter C, Lotsch J. Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for pain treatment. Pain. 2009.
28. Kehlet H, Gray AW, Bonnet F, Camu F, Fischer HB, McCloy RF, et al. A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc. 2005;19:1396-415.
29. Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry PO, Spies C, et al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced recovery after surgery (ERAS) group recommendations. Arch Surg. 2009;144:961-9.
30. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. Lancet. 2006;367:1618-25.

27 SIMULATION ET GESTION D'UNE SITUATION DE CRISE

Gilles CHINIARA et Hélène PELLERIN

La simulation n'est plus une méthode d'apprentissage marginale en sciences de la santé. Elle fait l'objet de formations obligatoires à travers le monde, comme la formation *Effective management of anaesthetic crises* (EMAC) introduite en 2002 en Australie et en Nouvelle-Zélande [1]. La *Food and Drug Administration* américaine a recommandé la simulation pour la certification des médecins dans des procédures d'intervention neurovasculaire [2]. En outre, il existe maintenant, au Canada et aux États-Unis, plusieurs organismes qui assurent l'agrément des centres ou des programmes de simulation.

Bien sûr, la simulation regroupe un ensemble très vaste d'expériences pédagogiques [3] et il est impossible d'en faire une revue complète sans occuper des volumes entiers. Le présent chapitre traitera uniquement de la simulation centrée sur le patient, par opposition, par exemple, aux simulations d'institutions de santé ou de systèmes de santé entiers. L'anesthésie a été la première discipline médicale à utiliser la simulation centrée sur le patient pour la formation et la recherche dans le but d'améliorer la sécurité du patient et d'analyser les causes d'erreurs médicales et les facteurs qui les sous-tendent.

Simulation

Qu'est-ce que la simulation ?

La simulation des soins de la santé (*healthcare simulation*) regroupe une grande variété de modalités pédagogiques reproduisant, tout ou en partie, des éléments du réel. Elle est destinée à l'apprentissage, à l'évaluation ou à la recherche. Ces modalités favorisent l'acquisition de compétences cognitives ou techniques en permettant de reproduire les gestes et les processus cognitifs effectués en clinique.

La simulation dans le domaine médical n'est pas nouvelle. Trois courants différents ont contribué de façon presque concomitante au développement de ces modalités pédagogiques [4]. D'abord, le besoin d'acquérir des compétences de réanimation identifié par Åsmund Lærdal dans les années 1960 a donné naissance aux simulateurs dédiés à l'acquisition des compétences techniques. Ensuite, l'acquisition des compétences anesthésiques et la gestion des incidents ont donné naissance aux simulateurs de patients conçus initialement à Stanford (Californie) et en Floride, et dont le simulateur SimOne développé dans les années 1960 par Abrahamson et Denson a été un précurseur. Ces simulateurs sont des répliques anatomiques d'un être humain pouvant reproduire certaines caractéristiques physiologiques et pathologiques d'un patient, et réagir de façon réaliste à plusieurs interventions médicales [4]. Enfin, la nécessité de réformer l'éducation médicale et de modifier les anciens paradigmes du tutorat clinique a entraîné des changements à tous les niveaux de formation, tant en formation initiale qu'en formation continue, et a servi de moteur au développement de la simulation. Un exemple de ces efforts est l'utilisation par Barrows des patients standardisés, une forme de simulation, pour l'apprentissage et l'évaluation [5].

Modèles et classification de la simulation

Il n'existe aucune classification définitive des modalités de simulation. D'ailleurs, la littérature témoigne d'une grande confusion dans la terminologie. Ainsi, la simulation est souvent définie en fonction de certaines caractéristiques particulières qui lui sont attribuées, comme le réalisme, aussi appelé fidélité (par exemple, dans les expressions « simulation à haute fidélité » et « simulation à basse fidélité »), ou en fonction de la technologie utilisée (par exemple, dans l'expression répandue « simulation centrée sur un mannequin » ou en anglais, *mannequin-based simulation*.). Or, ces emplois sont inadéquats : non seulement le terme « fidélité » est imprécis, mais le réalisme varie d'un scénario de simulation à un autre et n'est pas l'apanage d'une modalité de simulation.

En 2004, David Gaba a publié un modèle permettant de décrire les activités pédagogiques de la simulation à travers 11 dimensions différentes [3]. Bien qu'imparfait, ce modèle est intéressant car il permet de définir une activité pédagogique particulière et d'illustrer la diversité des possibilités offertes par la simulation. Toutefois, il est moins utile pour classer les grandes modalités pédagogiques associées à la simulation, une étape essentielle afin de bien cerner sa nature.

Pour dissocier l'outil de la modalité pédagogique, une classification en cinq modalités de simulation est proposée ici [63]. L'**immersion clinique simulée** (la simulation dite « à haute fidélité ») et les **patients simulés** (appelés aussi « patients standardisés ») utilisent tous les deux des simulateurs de patients, des acteurs, des patients véritables ou une combinaison de ces outils pour reproduire l'interaction avec le patient. Ce qui les différencie est le degré de réalisme de l'environnement : il est élevé dans le cas de l'immersion clinique simulée, mais n'a pas

besoin de l'être pour les patients simulés. En effet, l'immersion clinique simulée est souvent utilisée pour l'apprentissage de la gestion des situations de crise ou pour la prise en charge de situations complexes dans lesquelles l'environnement joue un rôle essentiel dans l'atteinte des objectifs d'apprentissage. La **simulation procédurale**, quant à elle, utilise souvent des simulateurs dédiés – synthétiques ou organiques – reproduisant quelques éléments du patient et permettant l'apprentissage d'habiletés techniques spécifiques et des procédures qui les sous-tendent. La quatrième modalité est la **simulation informatique**, dans laquelle l'interaction entre l'apprenant et la simulation se fait par l'intermédiaire de l'écran d'un ordinateur. L'inclusion de cette modalité dans la classification, malgré sa définition basée sur le type d'outil technologique utilisé, se justifie par l'impact majeur que ce choix a sur les objectifs pédagogiques et l'expérience vécue par les apprenants. Cette classification distingue donc quatre types de modalités de simulation, avec un certain chevauchement entre elles définissant un cinquième type appelé **simulation hybride**, qui inclut par exemple la combinaison de simulation procédurale à un patient standardisé [6]. La classification présentée ici est en accord avec d'autres catégorisations déjà publiées (par exemple, Salas et al.[7]).

Cette classification en cinq modalités pédagogiques correspond bien aux « domaines d'utilisation » de la simulation décrits par Aggarwal et ses collaborateurs [8] et qui définissent le type de compétences ou d'objectifs à atteindre : procédures techniques, habiletés cliniques, formation des équipes et situations complexes. Ainsi, la simulation procédurale sert à l'acquisition et au maintien de compétences liées aux procédures techniques, les patients simulés permettent l'acquisition et le maintien d'habiletés cliniques (raisonnement clinique, prise en charge d'un patient) et l'immersion clinique simulée permet la formation des équipes et la prise en charge de situations complexes. La simulation informatique, plus polyvalente, mais en même temps plus limitée dans le degré d'interaction qu'elle permet, peut prétendre toucher à plusieurs de ces domaines. Chacune de ces modalités a son utilité pour l'acquisition de certaines compétences en anesthésie.

Avantages de la simulation

La simulation optimise l'apprentissage en assurant un environnement pédagogique sécuritaire dans lequel des gestes peuvent être accomplis sans risques pour le patient [8, 4]. Cette réalité a poussé certains à considérer la simulation comme un impératif éthique, surtout lorsque son utilisation est possible pour l'apprentissage initial de gestes invasifs ou comportant des risques pour le patient [9]. En outre, le contexte dans lequel elle se déroule permet souvent l'apprentissage de thèmes ayant une grande charge émotive dans une ambiance de sécurité psychologique. La disponibilité d'enregistrements audio et vidéo des séquences, couplée à une rétroaction de qualité, améliore la qualité de l'apprentissage. La répétition des gestes et des cas cliniques rend possible la **pratique délibérée**, décrite comme une condition pour l'atteinte de l'expertise [10] : elle combine la pratique répétée d'une activité à une rétroaction destinée à améliorer les performances. La littérature démontre en effet que l'usage répété de la simulation améliore les compétences avec une relation similaire à celle d'une courbe dose-effet [11].

Par ailleurs, les activités de simulation peuvent être facilement adaptées au niveau d'expertise et aux besoins de l'apprenant, assurant ainsi une formation personnalisée. La simulation libère l'apprenant des aléas des milieux cliniques et garantit une exposition à certaines situations ou complications rares [4]. Enfin, associée aux éléments précédents, la reproduction fidèle par la simulation du contexte réel dans lequel les compétences seront mobilisées – autrement dit, la capacité de la simulation à générer les mêmes processus cognitifs que ceux requis par la tâche réelle – pourrait favoriser le transfert des habiletés du contexte de la simulation vers le milieu clinique réel [4, 12].

Simulation comme modalité pédagogique

La simulation a été utilisée pour l'apprentissage d'une multitude de domaines de compétences et par des clientèles fort différentes, tant en anesthésie que dans d'autres disciplines. Un sondage mondial effectué en 2002 démontre que 77 % des institutions utilisaient la simulation pour les études de premier cycle et 85 % pour la formation en spécialité. Les domaines de compétences visés comportaient les compétences techniques, la gestion des voies aériennes, le monitorage, l'introduction à l'anesthésie générale, la physiologie et la pharmacologie, les événements rares, la gestion des crises et la réanimation [13]. Depuis, la simulation a aussi été utilisée pour des thèmes aussi variés que l'apprentissage de l'anesthésie cardiaque [14], l'enseignement de l'échange d'information lors du transfert d'un patient [15] ou la conceptualisation de la machine d'anesthésie [16]. Elle a été employée à tous les niveaux d'expertise en anesthésie, depuis la formation initiale des étudiants de médecine jusqu'au développement professionnel continu des praticiens en passant par la formation des résidents ou des internes [17].

De façon générale, les études les plus favorables à une modalité pédagogique particulière sont celles qui démontrent un transfert de l'apprentissage vers le milieu clinique (études de transfert) et celles qui démontrent une amélioration du devenir des patients (études sur les résultats). Or, une méta-analyse récente a démontré non seulement que la simulation améliore le comportement des étudiants et des professionnels de la santé dans leur milieu de travail, tant en terme de qualité que de durée, mais aussi qu'elle a un impact favorable, conséquemment, sur le devenir des patients (taille de l'effet globalisé de 0,50, $p < 0{,}001$) [18]. Par exemple, la littérature montre que la simulation diminue de façon durable les erreurs d'administration de médicaments aux soins intensifs, contrairement à une formation didactique traditionnelle [19]. D'autres études démontrent une amélioration du devenir du patient après des formations par simulation, lors de certaines activités ciblées comme la survenue d'encéphalopathies ischémiques à la naissance ou les infections reliées aux cathéters [20]. Une étude randomisée contrôlée a comparé la performance clinique et les compétences de gestion de crises lors de la prise en charge de la circulation extracorporelle de 60 patients, chez une population de 20 résidents séniors et *fellows* d'anesthésie répartis en deux groupes, l'un recevant une formation par immersion clinique simulée de deux heures, l'autre un séminaire interactif de même durée [21]. Comparativement au groupe témoin, le groupe simulation a démontré, à cinq semaines, une plus grande amélioration tant des compétences

cliniques que des compétences de gestion de crises. Enfin, au moins une étude démontre l'absence de déclin de l'apprentissage des compétences de réanimation 14 mois après quatre sessions de simulation de deux heures chacune, données à des résidents de médecine interne [22].

Toutefois, il faut réaliser que la simulation en soi n'améliore pas automatiquement les compétences visées. Pour qu'elle soit efficace, elle doit s'inscrire dans une démarche globale de conception pédagogique (design pédagogique) centrée sur l'apprenant et conforme aux principes de qualité reconnus [7, 23]. Salas et son groupe [7] ont décrit les huit principes d'une bonne conception pédagogique d'une activité de simulation (Tableau 27-I). Cette conception débute par l'identification des besoins des apprenants, une étape malheureusement souvent négligée [23]. Elle se poursuit par la détermination des compétences ou des objectifs que les apprenants doivent atteindre. Comme expliqué plus haut, il est utile de concevoir les objectifs en termes de procédures techniques (objectifs psychomoteurs), habiletés cliniques (raisonnement clinique et prise en charge d'un patient) et compétences d'équipes ou de gestion de crises (*voir* paragraphe « Les habiletés non techniques »). Ces objectifs dicteront le choix de la modalité de simulation, de même que la conception du scénario spécifique.

D'autres conditions sont essentielles à une bonne conception pédagogique en simulation. D'abord, la simulation doit être une partie inhérente du curriculum de formation et ne doit pas être une décision prise après coup qui s'ajouterait aux formations existantes sans s'articuler avec elles. Ensuite, elle doit coexister avec d'autres médias pédagogiques et être conçue de façon à ce que les compétences fondamentales soient acquises avant le développement de compétences avancées. Enfin, elle nécessite des formateurs experts, non seulement pour superviser des activités de simulation, mais également pour offrir rétroaction et debriefing [11].

Scénarios en immersion clinique

En simulation, « le scénario est le curriculum » [7] ; il revêt donc une importance majeure et de grands soins doivent être apportés à sa conception. Cette dernière débute toujours par la détermination d'un nombre restreint d'objectifs spécifiques au scénario. Le scénario doit ensuite être construit en incluant des événements prédéterminés qui feront émerger les comportements à enseigner ou à évaluer. L'utilisation de cas vécus n'est pas nécessaire, mais elle peut donner une crédibilité à l'expérience, particulièrement lors de la reproduction de cas complexes. La mise en place du scénario ne doit pas faire l'objet d'une course au réalisme à tout prix. Le niveau de fidélité est jugé suffisant lorsqu'il permet aux participants de mobiliser les processus cognitifs à enseigner ou à évaluer. Ce niveau minimum varie en fonction des objectifs du scénario et du degré d'expertise des participants [8]. Pour meubler le scénario et jouer le rôle du patient, de la famille ou des autres intervenants, l'immersion clinique simulée et les patients simulés font appel à des acteurs, des simulateurs de patients ou de véritables patients, selon les besoins. Les participants à un scénario peuvent provenir d'une même discipline (jouant leur propre rôle ou le rôle d'un autre intervenant) ou de plusieurs disciplines ; alternativement, des équipes de travail réelles peuvent être utilisées. Enfin, tout scénario de simulation doit être suivi d'une séance de debriefing. Des thématiques qui peuvent être abordées lors de scénarios d'anesthésie dans différentes modalités de simulation sont présentées au Tableau 27-II.

Tableau 27-I Principes de conception d'activités pédagogiques par simulation (d'après [44]).

1	Identifier les besoins de l'apprenant
2	Créer des scénarios en fonction des objectifs d'apprentissage ; standardiser les scénarios pour assurer une répétition fidèle
3	Enchâsser les caractéristiques didactiques, comme les mesures de performance et la rétroaction, dans l'activité de simulation
4	Créer des occasions d'évaluation des individus ou de l'équipe dans chaque scénario, en créant des « moments observables » et en utilisant la technologie au besoin
5	Guider l'apprentissage : orienter l'apprenant et offrir de la rétroaction
6	Ajuster la fidélité (réalisme) pour que les mêmes processus cognitifs nécessaires à la tâche réelle soient mobilisés en simulation
7	Créer un partenariat entre les experts de contenu et les experts pédagogiques
8	Évaluer l'activité ou le programme (puis reprendre le cycle)

Rétroaction et debriefing

La rétroaction est une composante essentielle d'un apprentissage réflexif qui permet à l'apprenant d'analyser sa performance et d'élaborer des plans d'amélioration [24, 25]. Pour qu'elle soit efficace, la rétroaction ne doit pas porter uniquement sur les résultats (*outcome*) de la simulation, mais surtout sur la qualité des processus (*process*) et des comportements qui y ont mené. Autrement dit, elle s'intéresse davantage à la question « *Pourquoi* tel résultat est-il survenu ? » qu'à la question « *Quel* résultat est survenu ? ». C'est seulement ainsi que des concepts complexes peuvent être mis en lumière et intégrés par les apprenants [26, 23].

Par sa nature même, la simulation fournit une rétroaction sur la performance puisque, à condition que la fidélité soit adéquate, le succès ou l'échec d'une tâche procure, en soit, une information sur le résultat des processus employés. Cette forme de rétroaction, appelée rétroaction naturelle (*natural feedback*), n'est cependant pas suffisante. Une rétroaction sur les processus doit également être fournie soit par le simulateur dans le cas de systèmes informatisés (on parle alors de **rétroaction augmentée**), soit par un expert. Dans ce dernier cas, elle revêt souvent la forme de séances consacrées à la rétroaction, qui succèdent aux séances de simulation, appelées debriefing. Une étude a démontré que le debriefing améliore l'acquisition des compétences non techniques [27]. Salas et ses collaborateurs [28] ont décrit un ensemble de 12 caractéristiques essentielles au debriefing d'équipes médicales dédiées à des tâches complexes, basées sur les données probantes (Tableau 27-III). Il faut bien sûr préciser que le debriefing n'est pas exclusif à la simulation et peut se faire après des expériences cliniques réelles, mais il est grandement facilité par l'environnement même de la simulation. Il existe plusieurs stratégies (ou styles) de debriefing, mais la littérature ne permet pas encore de comparer leur efficacité. Le lecteur intéressé pourra se référer aux articles appropriés [29, 30].

Tableau 27-II Exemples de thématiques abordées en anesthésie par différentes modalités de simulation.

Modalité	*Exemples de thématiques*
Immersion clinique simulée	Gestion de crises Gestion des erreurs Réanimation/ACLS Traumatologie/ATLS Planification et exécution d'une anesthésie générale Planification et exécution d'anesthésies spécialisées (neuroanesthésie, chirurgie cardiaque, anesthésie obstétricale, etc.) Planification et exécution d'une procédure de sédation Considérations éthiques liées à l'anesthésie (ordres de non-réanimation) Prise en charge d'un patient aux soins intensifs, en salle de réveil ou en salle de réanimation Prise en charge des complications de l'anesthésie (anaphylaxie, asystolie sous rachidienne, hypotension ou hypertension) Prise en charge des événements rares en anesthésie (hyperthermie maligne, phéochromocytome, tempête thyroïdienne) Communication avec le patient ou sa famille
Patients simulés	Entrevue pré-opératoire Communication avec le patient ou sa famille Visite postopératoire pour contrôle de la douleur Planification et exécution d'une procédure de sédation
Simulation informatique	Planification et exécution d'une anesthésie générale (application informatique) Prise en charge des complications de l'anesthésie (application informatique) Fonctionnement et dysfonctionnement de la machine d'anesthésie (application Web) Communication avec le patient (patient virtuel) Prise en charge d'un patient aux soins intensifs, en salle de réveil ou en salle de réanimation (monde virtuel)
Simulation procédurale	Anesthésie neuraxiale Anesthésie régionale sous guidage échographique Techniques de prise en charge des voies aériennes Techniques d'isolation pulmonaire Techniques d'accès veineux Techniques d'échographie cardiaque Fonctionnement et dysfonctionnement de la machine d'anesthésie Gestion d'un respirateur aux soins intensifs
Simulation hybride	Procédure d'anesthésie neuraxiale (simulation procédurale) combinée à la communication avec le patient (patient simulé)

Simulation comme modalité d'évaluation et de mesure

La simulation est particulièrement bien adaptée comme modalité d'évaluation des compétences. Elle permet en effet d'effectuer des mesures répétées et assure une standardisation de l'expérience, garantissant ainsi sa reproductibilité. La simulation est particulièrement attrayante car, contrairement à d'autres formes d'évaluation, elle permet d'évaluer les compétences cognitives et psychomotrices mises en application dans un contexte réaliste. La majorité des formes d'évaluation plus traditionnelles s'intéressent aux niveaux inférieurs (« connaît » et « sait comment ») de la pyramide décrite par Miller, qui hiérarchise la pertinence des modalités d'évaluation [31]. La simulation, elle, évalue le troisième et avant-dernier niveau, « démontre ». Le dernier niveau (« fait ») est, quant à lui, réservé aux évaluations de la pratique en milieu professionnel.

L'utilisation de la simulation pour l'évaluation s'est d'abord concrétisée par l'utilisation de patients simulés dans des évaluations de performance, dont les ECOS font partie [5]. Ce type d'évaluation est aujourd'hui inclus dans les examens de certification de plusieurs disciplines médicales à travers le monde [32]. Actuellement, plusieurs de ces examens sont en train de se diversifier par l'introduction progressive de simulateurs procéduraux synthétiques et même de simulateurs de patient.

L'utilisation de l'immersion clinique simulée pour mesurer les habiletés cliniques en situation complexe, la gestion des situations de crise et le travail d'équipe est plus difficile (*voir* paragraphe « Mesurer les habiletés non techniques »). Elle doit commencer par une description précise de l'objet de la mesure (le construit), car la définition de la performance varie considérablement. Dans un souci d'assurer la qualité de la mesure, plusieurs preuves de validité doivent être recueillies, surtout lorsque l'évaluation a un but sommatif (sanctionnel) plutôt que formatif [33]. En simulation, une preuve importante de validité est la crédibilité de l'expérience, dont le réalisme fait partie. Cette crédibilité (souvent nommée à tort *face validity* ou validité apparente) est cruciale pour que les participants acceptent la simulation comme substitut à la réalité et reproduisent leurs comportements habituels. D'autres éléments de validité comme la détermination des variables psychométriques des scores utilisés (dont la « fiabilité » ou reproductibilité du score, ainsi que le standard de réussite) sont tout aussi importants. Pour les évaluations en anesthésie, l'usage de grilles de notation (*checklist*) et de scores plus globaux (holistiques), qui reposent sur l'observation par des experts, se sont avérés fiables [34, 35]. Les scores holistiques sont particulièrement utiles pour l'évaluation des construits complexes comme la communication, le travail d'équipe ou les processus implicites [36].

Tableau 27-III Douze caractéristiques du debriefing (d'après [42]).

1	Des debriefings doivent être effectués dans la pratique clinique à intervalles réguliers et après des incidents critiques
2	L'organisation doit créer un environnement d'apprentissage facilitant
3	Les leaders et leurs équipes doivent être attentifs à la qualité des processus déployés par leurs équipes lors de leurs tâches
4	Le debriefing doit être enseigné aux leaders d'équipes
5	Les membres de l'équipe doivent se sentir en sécurité pendant le debriefing ; ils doivent pouvoir exprimer leurs opinions sans arrière-pensée
6	Le debriefing doit porter sur un petit nombre d'éléments critiques de la performance
7	Le debriefing doit s'intéresser aux interactions et aux processus d'équipe impliqués dans la performance de l'équipe
8	Le debriefing doit être soutenu par des indicateurs objectifs de la performance
9	Le debriefing doit fournir une rétroaction sur les résultats (*outcome feedback*) plus tard et moins fréquemment que la rétroaction sur les processus ayant entraîné le résultat (*process feedback*)
10	Le debriefing doit offrir une rétroaction à l'équipe et à l'individu, en reconnaissant les moments où chacune est plus appropriée
11	Le délai entre la tâche et la rétroaction doit être le plus court possible
12	Les conclusions et les buts établis pendant le debriefing doivent pouvoir être conservés par l'équipe pour faciliter les debriefings futurs

Évidemment, la simulation, comme méthode d'évaluation de la performance, ne mesure pas les mêmes construits que les examens écrits ou les évaluations des stages cliniques. Les corrélations modérées avec les autres formes d'évaluation trouvées dans certaines études [37] sont même rassurantes : la simulation est utile, car elle évalue un construit différent, que ne peuvent cerner entièrement les autres types de mesures. Comme toujours dans ce domaine, une évaluation complète des compétences d'un participant doit passer par une approche utilisant plusieurs méthodes.

L'utilisation de la simulation pour l'évaluation présente néanmoins d'autres défis. D'abord, la familiarité avec la modalité peut affecter le résultat [38]. Ensuite, il existe une grande variabilité entre les individus et entre les équipes, ce qui peut réduire la fiabilité du résultat. Enfin, et particulièrement en anesthésie, la performance des individus est intimement liée à la tâche particulière et au contexte dans lequel elle se déroule, ce qui altère la capacité à généraliser la performance d'un individu à partir d'un problème donné vers un autre problème [34, 20]. Ces différents obstacles peuvent être palliés en partie par l'utilisation de plusieurs scénarios courts et par la standardisation des scénarios. Cette standardisation passe, entre autres, par un processus rigoureux de « pilotage » (en anglais, *dry run* ou *pilot testing*), dans lequel un scénario est testé à répétition afin de corriger ses imperfections. Dans notre institution, l'utilisation d'un logiciel dédié à la création de cas simulés, appelé SimPatient (disponible à l'adresse Web : www.simpatient.ca.), permet d'améliorer la standardisation des scénarios.

Une discussion plus complète de l'usage de la simulation comme modalité d'évaluation dépasse le cadre de ce chapitre. Le lecteur intéressé se référera aux articles concernés [39, 36].

Simulation comme modalité de recherche

En sus de son utilisation comme modalité d'apprentissage et d'évaluation, la simulation – en particulier l'immersion clinique simulée –, est un excellent instrument de recherche. En reproduisant le milieu clinique, l'immersion clinique simulée permet d'étudier de façon contrôlée et reproductible un phénomène clinique quelconque, comme le comportement vis-à-vis de prescriptions de non-réanimation en contexte péri-opératoire [40], l'effet des facteurs humains sur la qualité de la réanimation [41] ou le fonctionnement d'équipements cliniques [4]. Elle permet même de reproduire le contexte d'une recherche particulière afin d'étudier le comportement des assistants de recherche et d'améliorer le devis de recherche et ses instruments [42]. Enfin, l'un de ses aspects les plus intéressants est la possibilité d'étudier les processus cognitifs comme le raisonnement clinique ou la sensibilité situationnelle (*voir* plus loin) dans des contextes réalistes [43], loin des expérimentations traditionnelles effectuées en laboratoire, avec les biais potentiels qu'elles introduisent.

Centres de simulation

Les centres de simulation varient beaucoup d'un lieu à l'autre, tant dans leur organisation que dans leur système de gouvernance. Depuis les centres intégrés dans les milieux cliniques ou dans les institutions de formation (qu'elles soient universitaires ou non), jusqu'aux centres indépendants gérés comme une entreprise privée, il existe un vaste éventail de modèles possibles. Même s'il est souhaitable que les facteurs pédagogiques soient les plus importants dans le choix du modèle, celui-ci dépendra évidemment des contraintes économiques et sociopolitiques. La diversité de modèles possibles empêche une définition très précise des termes « centre de simulation ».

Il n'en demeure pas moins que la simulation exige souvent de multiples infrastructures pour être adéquatement implantée. Bien qu'il existe des systèmes mobiles de simulation (alors appelée « simulation in situ » lorsqu'elle se déroule dans les milieux cliniques), le type de matériel exigé impose souvent des lieux fixes. Ces lieux doivent être conçus non seulement de façon à reproduire les milieux cliniques (pour l'immersion clinique simulée), mais également en s'inspirant de coulisses de théâtre ou de studios de cinéma [44] : le réel y côtoie le factice qui est nécessaire pour reproduire certains événements imprévus (panne de courant simulée, alarme d'incendie, etc.), mais aussi pour assurer l'immersion en améliorant le réalisme (maquillage, perruques, accessoires divers de théâtre). Un exemple de centre de simulation multimodal, intégrant tant l'immersion clinique simulée que les patients standardisés et la simulation procédurale, est fourni dans la Figure 27-1. Les sections qui suivent décrivent brièvement certaines des salles nécessaires à l'immersion clinique simulée.

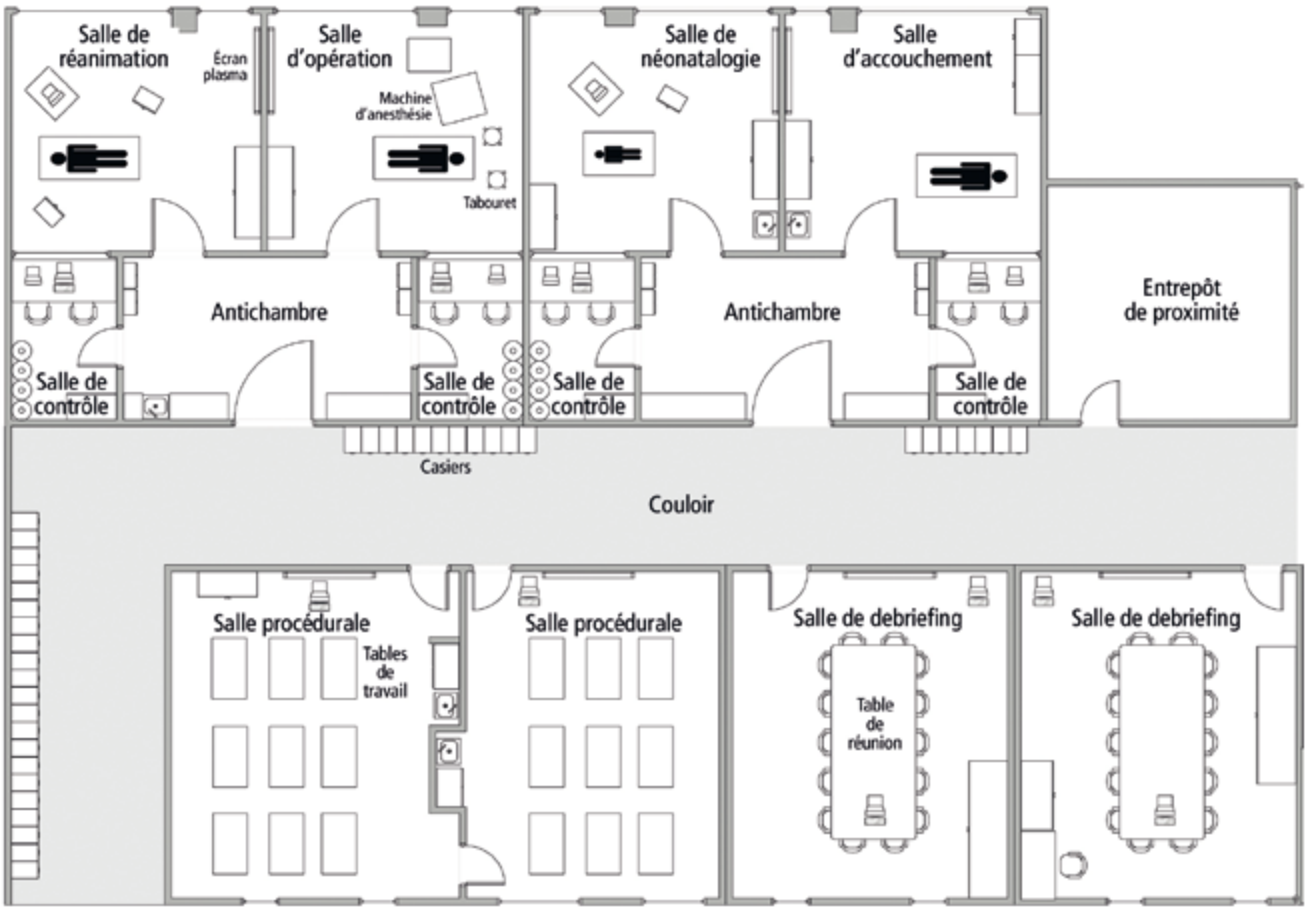


Figure 27-1 Agrandissement d'un secteur dédié à l'immersion clinique simulée au Centre Apprentiss, un centre de simulation multimodal et pluridisciplinaire situé à l'Université Laval (Québec, Canada).

Salles d'immersion clinique simulée

Les salles d'immersion clinique simulée (Figures 27-2A et 27-2B) sont dédiées à la reproduction d'un milieu clinique donné, selon les besoins du curriculum. Leur configuration varie donc grandement, mais une certaine polyvalence est souhaitable si une même salle doit être utilisée pour la reproduction de milieux différents. La simulation en anesthésie nécessite souvent une salle dotée d'une machine d'anesthésie avec moniteur physiologique, d'une table d'opération et d'un cabinet d'anesthésie. Des éléments spécifiques à cette configuration de salle, comme les lampes chirurgicales et les systèmes de succion, pourraient augmenter l'immersion des participants, même s'ils ne sont pas exploités pendant les simulations. Pour les situations de réanimation ou de soins intensifs, une civière placée près d'un moniteur physiologique et la disponibilité de cabinets de médicaments et d'un respirateur sont souvent suffisants. Comme l'environnement est un facteur contributoire important dans la survenue d'erreurs et dans les difficultés de la prise en charge d'une situation de crise (*voir* plus loin), les soins apportés à son réalisme sont bénéfiques pour des formations ou des évaluations abordant ces thèmes. Des artifices spécifiques à la simulation, comme des connexions de gaz surnuméraires, sont parfois requis. Les infrastructures peuvent permettre la reproduction d'événements inusités comme une panne de courant, un incendie ou une panne d'arrivée des gaz anesthésiques. Des micros et des caméras vidéo articulées sont nécessaires pour enregistrer les séances de simulation.

Salles de contrôle

Une salle de contrôle (Figure 27-2C) est attenante à une ou plusieurs salles d'immersion clinique simulée. Elle comporte l'équipement nécessaire pour contrôler les simulateurs et le système audiovidéo, de même que plusieurs accessoires qui sont nécessaires pendant la simulation (seringues pré-remplies, résultats imprimés d'examens paracliniques, etc.). Un miroir sans tain s'ajoute aux caméras et permet aux formateurs et aux techniciens d'observer la simulation en temps réel.

Salles de debriefing

Les salles de debriefing (Figure 27-2D) sont modelées sur les salles de réunion. Une table et des chaises confortables offrent aux formateurs et aux étudiants une configuration adéquate pour créer une bonne ambiance d'échanges, propice à l'apprentissage. Un système audiovidéo complet permet de visionner en différé (ou, au besoin, en temps réel) les séances de simulation, aux fins de debriefing.



Figure 27-2 A et B. Étudiants lors d'une formation en immersion clinique simulée, dans une salle reproduisant une salle d'opération au Centre Apprentiss et dotée d'un simulateur de patient. C. Salle de contrôle avec miroir sans tain montrant la salle de soins intensifs contiguë. D. Salle de debriefing (figures A et B – source : Jérôme Bourgoin, Faculté de médecine, Université Laval ; figures C et D – source : Gilles Chiniara, Faculté de médecine, Université Laval).

Gestion de crises en anesthésie

La naissance du concept de gestion des ressources de crise (ou gestion de crises) en anesthésie tient son origine du parallèle fait avec le domaine de l'aviation puis avec d'autres organisations à haute fidélité (OHF) dans lesquels l'étude du comportement des individus et des groupes d'individus lors des situations de crise s'est intéressée aux techniques de prise de décision dynamique, aux relations interpersonnelles et à la gestion de groupe. Ces éléments ont été dès lors étudiés en anesthésie et leur importance pour la sécurité des patients a été rapidement mise en lumière. L'appellation « gestion des ressources de crise » (en anglais, *crisis resource management* ou CRM) est utilisée aux États-Unis, mais les mêmes principes sont enseignés ailleurs sous l'appellation « travail d'équipe » ou « habiletés non techniques ».

En résumé, la gestion de crises signifie l'utilisation et la coordination optimales de toutes les ressources disponibles, tant humaines que matérielles, afin d'administrer des soins du plus haut niveau possible aux patients en situation critique. C'est l'utilisation des compétences et des qualités du groupe pour pallier les limites de l'individu. La gestion de crises est une composante de ce qui pourrait être qualifié de « curriculum de la sécurité du patient » qui inclut également une attention aux processus cognitifs de l'individu (et à la façon dont ils défaillent), ainsi qu'aux cultures, aux philosophies et aux structures organisationnelles. Les compétences qui sous-tendent un tel curriculum, appelées « compétences liées à la sécurité du patient », ont été définies conjointement par le Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada et l'Institut canadien pour la sécurité des patients en 2008 [45] (Tableau 27-IV).

Tableau 27-IV Les six domaines des compétences liées à la sécurité des patients (d'après [20]).

Domaine 1	Contribuer à une culture de sécurité des patients
Domaine 2	Travailler en équipe pour veiller à la sécurité des patients
Domaine 3	Communiquer efficacement pour renforcer la sécurité des patients
Domaine 4	Gérer les risques associés à la sécurité
Domaine 5	Optimiser les facteurs humains et environnementaux
Domaine 6	Reconnaître les événements indésirables, y réagir et les divulguer

Situations de crise et erreurs en anesthésie

Les situations de crise représentent un des plus grands défis pour l'anesthésiologiste. La nécessité de prendre des décisions immédiates et d'effectuer des gestes rapidement malgré des informations incomplètes ou fragmentaires crée une situation d'incertitude et de stress particulièrement exigeante pour ces professionnels. La complexité de la situation en anesthésie découle de la quantité de défis posés au clinicien et de plusieurs facteurs présents à divers degrés dans l'environnement. La présence concomitante de plusieurs variables, leur flot ininterrompu, l'impossibilité de toutes les interpréter simultanément et leur interdépendance, soit le fait qu'une action entraîne plusieurs conséquences immédiates et tardives, sont des facteurs qui augmentent la charge cognitive de l'individu. En outre, le rythme auquel la situation progresse, l'irréversibilité de la situation – c'est-à-dire la présence d'une fenêtre thérapeutique étroite – et l'impossibilité de faire des essais sans mettre en danger le patient ajoutent à la complexité de l'environnement de travail. L'incertitude diagnostique, la pluralité des étiologies possibles, l'unicité de chaque situation et la pression temporelle – c'est-à-dire la nécessité d'effectuer la collecte d'informations, l'analyse de la situation et la prise de décision en un court laps de temps – créent une situation dite « dynamique » qui peut grandement affecter la prise en charge du patient [38]. Ces situations exigent donc la mobilisation de compétences cognitives qui vont bien au-delà de la simple compétence technique. Par ailleurs, dans nos systèmes de santé, les crises sont rarement gérées seules, mais sont prises en charge par une équipe pluridisciplinaire. Les habiletés requises pour prendre en charge des situations de crise incluent donc des compétences cognitives particulières ainsi qu'un ensemble de compétences liées au travail d'équipe.

Il est indéniable que, malgré une amélioration de la sécurité de l'anesthésie, des erreurs médicales surviennent encore [46, 47]. Or, l'analyse d'événements catastrophiques a montré que des facteurs humains sont impliqués dans 65 à 80 % des incidents [46, 48]. L'importance des facteurs humains dans la causalité des erreurs médicales nécessite donc que l'on y porte une attention particulière. Ils comportent plusieurs facteurs impliqués dans les erreurs, mais indépendants du raisonnement clinique, tels qu'un travail d'équipe sous-optimal, le manque de familiarité avec l'équipement utilisé ou une mauvaise communication au sein d'une équipe. Ainsi, les erreurs trouvent souvent leur origine dans un défaut d'appliquer des connaissances déjà acquises plutôt que dans un manque de connaissances [47, 48, 49].

Habiletés non techniques

L'ensemble des compétences qui permettent de faire face à ces facteurs humains a été regroupé sous le terme « habiletés non techniques », les distinguant ainsi des habiletés dites techniques et des connaissances cliniques. Or, la communauté médicale a longtemps priorisé l'acquisition de connaissances et d'habiletés techniques dans l'organisation du curriculum de formation. Il apparaît maintenant évident que la prise en charge optimale d'un patient nécessite davantage que ces compétences et ces connaissances. De bonnes habiletés non techniques telles la vigilance, l'anticipation, une communication claire et une bonne synergie de groupe sont essentielles afin d'offrir des soins sécuritaires au patient.

Ce sont donc la nécessité de gérer des situations dynamiques et complexes lors d'événements inattendus d'une part, mais également la contribution inévitable des facteurs humains aux erreurs médicales d'autre part, qui ont forcé le monde médical en général, et l'anesthésiologie en particulier, à s'intéresser à cet ensemble d'habiletés non techniques, à l'instar d'autres industries à risques élevés, comme l'aviation ou la gestion des centrales nucléaires.

Les habiletés non techniques sont des outils essentiels pour une prise en charge efficace des situations de crise. Elles peuvent être séparées en deux catégories (Tableau 27-V) : les habiletés interpersonnelles (leadership, communication, travail d'équipe et synergie de groupe) et les habiletés cognitives (sensibilité situationnelle, planification, prise de décision et allocation des tâches) [50, 38]. Les habiletés non techniques sont d'une grande importance dans les environnements dynamiques et complexes tels que la salle d'opération, la salle de réanimation et les soins intensifs. Elles s'affectent les unes les autres et sont donc toutes interdépendantes. Ainsi, l'exercice d'un bon leadership est essentiel à une bonne planification qui, elle, est transmise aux membres de l'équipe par une bonne communication.

Tableau 27-V Liste des habiletés non techniques et des principes qu'elles sous-tendent.

Habiletés cognitives	*Principes*
Planification	Gestion efficace des ressources humaines et matérielles Anticipation des besoins Priorisation des tâches
Prise de décision	Responsabilité du leader Décisions dynamiques et réfléchies Décisions basées sur une connaissance complète de la situation
Allocation des tâches	Distribution des tâches selon les forces de chacun Plasticité des rôles
Sensibilité situationnelle	Analyse continue de la situation Surveillance de l'efficacité des interventions Anticipation de l'évolution du patient Partage d'un modèle mental commun Résumés fréquents et synthèses intermédiaires
Habiletés interpersonnelles	*Principes*
Communication	Transmission d'un message de façon claire, précise et assertive Échange d'informations centré sur le leader Coordination des tâches
Leadership	Désignation explicite du leader Identification des objectifs Définition des rôles de chacun Recueil de l'information Prise de décisions cliniques
Travail d'équipe et synergie de groupe	Accomplissement des rôles de chacun Double surveillance au besoin Coopération lorsque nécessaire Tâches orientées vers des objectifs communs Résolution des conflits de façon constructive Surveillance des autres membres de l'équipe et du leader

Il existe plusieurs classifications des habiletés non techniques. Salas et ses collaborateurs ont tenté de les unifier en extrayant les cinq principes jugés fondamentaux : le leadership, la surveillance réciproque de la performance, le soutien mutuel (*back-up behavior*), l'adaptabilité et l'orientation de l'équipe [51]. Même si les appellations et les rubriques employées varient, ces classifications se chevauchent en général grandement. Les habiletés non techniques se manifestent par un ensemble de principes qui doivent être mis en application en situations de crises. Dans ce chapitre, les principes de gestion de crises sont inclus dans les rubriques suivantes : leadership et synergie de groupe, communication, planification et gestion des ressources, et sensibilité situationnelle. Plusieurs références [50, 51, 52] fournissent maintenant une revue assez détaillée des habiletés non techniques et servent à étayer les principes que nous aborderons ici.

Leadership et synergie de groupe

Une équipe est un groupe de deux individus ou davantage ayant chacun un rôle spécifique et travaillant vers un objectif commun. Afin d'optimiser la performance d'une équipe, chaque membre doit démontrer certaines attitudes : écouter et participer activement, être assertif, demeurer flexible, connaître ses forces, apprécier les forces des autres, être autocritique et viser à résoudre les conflits de façon constructive.

Au sein de l'équipe, le rôle du leader est un rôle clef. L'importance de reconnaître le leader de façon claire par tous les membres de l'équipe est primordiale et constitue le point de départ d'une gestion optimale d'une situation de crise. Si la hiérarchie locale de l'équipe impose des rôles clairs, le leader est généralement celui à qui ce rôle échoit. Autrement, le leader doit être désigné de façon explicite dans l'équipe. Le leader peut changer pour mieux s'adapter à l'évolution du patient, mais l'identité du leader doit être clairement comprise par l'équipe en tout temps. C'est lui qui détermine les objectifs de la prise en charge de la situation. Il établit sans ambiguïté le rôle et les tâches de chacun des membres de l'équipe, tout en permettant une certaine flexibilité (ou plasticité) afin de s'adapter au dynamisme de la situation clinique. Le leader s'assure que sont recueillies toutes les informations et prend des décisions en conséquence. Il tient informés les membres de l'équipe et révise les plans de traitement et les objectifs de façon régulière. Il gère rapidement les conflits qui émergent, qu'ils soient diagnostiques, thérapeutiques ou interpersonnels, en s'assurant que chacun confronte ses idées aux autres de façon constructive en vue d'apporter les meilleurs soins au patient. Il donne régulièrement une rétroaction aux membres de son équipe, individuellement et en groupe. Afin que le leader puisse accomplir toutes ces tâches, il doit éviter d'intervenir directement dans la situation. Il doit donc se tenir en retrait, ce qui lui confère par ailleurs une vision d'ensemble de la situation.

Chaque membre de l'équipe a également un rôle important, qu'il remplit seul ou avec d'autres membres de l'équipe lorsque la tâche est complexe et que les ressources le permettent. Parfois, l'assignation des rôles peut se faire selon le principe de la double surveillance, soit l'utilisation de deux membres de l'équipe pour effectuer la même tâche au même moment, afin de réduire le risque d'erreurs. Chaque membre doit donc assumer ses responsabilités, effectuer les tâches demandées et communiquer au leader les éléments nouveaux d'information. Avec ces obligations, viennent aussi certains droits, dans ce qui pourrait être considéré comme une « charte de l'équipe » [53]. Les membres de l'équipe ont ainsi le droit à l'information et le droit d'avoir une opinion différente de celle du leader. Dans ce cas précis, cette opinion divergente doit être communiquée de façon constructive, sans remettre en cause le leader désigné, dans le seul but d'optimiser les soins du patient. En ce sens, chacun doit surveiller les décisions du leader et communiquer ses inquiétudes s'il croit que certains éléments sont oubliés ou négligés. Le domaine de l'aviation prévoit une escalade contrôlée des interventions en cas de désaccord entre le pilote et un subordonné, lorsque le pilote met l'avion en situation de danger. En l'absence d'une réaction positive, cette séquence culmine par une prise de contrôle de l'appareil [53, 54]. Une telle intervention est nécessaire en anesthésie, pendant les situations de crise, lorsqu'une intervention du leader est jugée inappropriée par un membre de l'équipe [54]. En effet, lorsqu'un conflit se présente, le meilleur intérêt du patient doit toujours prévaloir. L'objectif est de déterminer *quelle* est la meilleure option et non *qui* a la meilleure option. La plasticité des rôles et la surveillance mutuelle de tous les membres de l'équipe – incluant le leader – sont des éléments importants afin d'assurer l'efficience dans la gestion d'une crise.

Communication

Une bonne communication au sein de l'équipe est primordiale à son bon fonctionnement. En effet, la qualité des communications, particulièrement dans un environnement complexe, est l'un des facteurs les plus importants pour l'optimisation des soins au patient. En bref, la communication sert à établir des relations, à consolider des structures d'équipe, à coordonner les tâches et les équipes ainsi qu'à échanger de l'information [55]. Pour que la communication soit efficace, chaque message doit être reçu et compris. Aussi, lorsqu'il reçoit une demande, le receveur doit-il répondre à l'émetteur afin de lui confirmer que le message est reçu et qu'une action sera ou non exécutée ; c'est le principe de « fermeture de la boucle ». Prenons comme exemple le leader qui demande à un membre de l'équipe de mesurer la tension artérielle du patient. Celui-ci répondra positivement en précisant : « Je prends une mesure de la tension artérielle. » Une fois l'action effectuée, il communique l'information : « *Leader*, la tension artérielle est de 130/90. » À son tour, le leader acquiescera au message, fermant ainsi la boucle de communication. Ce type de processus peut initialement paraître lourd, mais il permet rapidement d'augmenter l'efficience des communications au sein d'une équipe.

Un autre élément crucial pour assurer des communications claires et dirigées est de communiquer de façon assertive. Il faut énoncer distinctement sa demande ou son intention, sans ambages et sans fioritures. Il faut également s'adresser directement à l'autre en le nommant afin de le préparer à recevoir le message. Ainsi, la demande « Marie, prenez la tension artérielle » a davantage de chances d'être entendue, comprise et exécutée qu'une demande vague telle que « peut-on prendre la tension artérielle ? »

Planification et gestion des ressources

La connaissance intime de son environnement et des ressources disponibles est une condition sine qua non pour la planification et la prise en charge adéquate de la situation. Chaque nouvelle tâche doit être soigneusement planifiée à l'avance si le temps le permet. Une bonne prise en charge nécessite de l'anticipation, de la flexibilité, une priorisation dynamique des tâches et le recours à des ressources externes lorsque nécessaire. Ces ressources externes

peuvent s'avérer indispensables lorsqu'un membre de l'équipe (ou l'équipe au complet, par la voix de son leader) demande de l'aide en cas de besoin. À l'arrivée de ressources humaines supplémentaires, leur rôle dans l'équipe et la raison pour laquelle elles ont été demandées en soutien, doivent être clairement établis.

Sensibilité situationnelle

Lors d'une situation de crise, le clinicien doit constamment trier l'avalanche de données reçues. Il doit reconnaître les données prioritaires, anticiper les problèmes et demeurer vigilant aux modifications de la situation. La sensibilité situationnelle (ou conscience de la situation) est l'analyse continue de la situation associée à la surveillance de l'efficacité des interventions et à l'anticipation de l'évolution du patient. Ce concept a été divisé en trois niveaux [43]. D'abord, la **perception** permet de recueillir dans l'environnement les différents éléments d'information clinique. Elle est suivie du **diagnostic**, soit la compréhension par le clinicien de la situation et son interprétation des données pour générer un modèle mental de la situation. Finalement, la **prédiction** suppose la projection de l'évolution de la situation dans un futur proche. La sensibilité situationnelle doit être partagée par toute l'équipe afin de développer un modèle mental commun permettant de travailler de façon coordonnée et efficace vers un même objectif. L'évolution de la situation et la planification de la prise en charge doivent donc être régulièrement communiquées à l'ensemble des membres du groupe.

Une perte de sensibilité situationnelle découle souvent d'une erreur de fixation [56]. Une telle erreur survient lorsque le leader (ou, a fortiori, l'équipe au complet) ignore ou modifie de façon inconsciente ou délibérée certains éléments d'information pour les accorder à son diagnostic présomptif et qu'il maintient son attention uniquement sur les éléments renforçant son diagnostic plutôt que sur ceux susceptibles de le remettre en cause. Alternativement, une erreur de fixation survient aussi s'il ignore un diagnostic plausible compte tenu des informations disponibles. Une réévaluation constante de la situation et une remise en question du diagnostic et du plan de traitement sont essentielles afin d'éviter l'erreur de fixation. Prendre conscience en temps réel de l'existence d'une fixation est difficile [57]. Connaître le concept de l'erreur de fixation et en apprécier le danger est la première étape afin de l'éviter. Utiliser et réutiliser toutes les sources d'information disponibles tant par les moniteurs que par l'apport d'idées et de réflexions de la part des autres membres de l'équipe est indispensable pour demeurer réceptif aux divers diagnostics possibles. Afin de minimiser le risque d'une erreur de fixation, le leader doit se tenir en retrait pour réévaluer objectivement l'ensemble de la situation et effectuer des résumés fréquents de la situation.

Simulation et gestion de crises

La reconnaissance que les habiletés non techniques ont une importance cardinale pour assurer des soins médicaux de qualité a engendré le besoin d'enseigner et d'évaluer ces nouvelles compétences. La simulation par immersion clinique a été l'un des premiers outils utilisés à cette fin [38]. Elle procure des occasions de pratique et de rétroaction reflétant une large variété de situations cliniques tout en reproduisant un effet de stress et de pression temporelle caractéristiques des situations dynamiques. Elle permet de s'attarder à l'analyse des comportements lors d'une situation de crise et de prendre conscience des habiletés non techniques utilisées dans sa gestion, en vue de les améliorer. La simulation n'est cependant pas la seule modalité utilisée pour l'enseignement de la gestion de crises et elle doit généralement être associée à d'autres approches pédagogiques (lectures, présentations, démonstrations, ateliers) [58].

Jusqu'à présent, peu de données solides dans la littérature ont pu témoigner de l'impact réel de l'enseignement du travail d'équipe et des habiletés non techniques sur l'incidence des erreurs, la qualité du travail clinique et la sécurité des patients. Des contraintes méthodologiques, comme l'absence d'outils de mesures fiables, la difficulté de les utiliser en milieu clinique et l'intervention de plusieurs variables confondantes, nuisent à la qualité de telles études. Malgré tout, les données récentes semblent prometteuses [59, 23].

Mesurer les habiletés non techniques

Certaines pratiques ont été suggérées pour développer des instruments de mesure des performances du travail d'un groupe suite à l'enseignement des habiletés non techniques [60]. Ainsi, les instruments de mesure doivent être appuyés sur des assises théoriques solides et doivent viser à évaluer des compétences et des objectifs d'apprentissage spécifiques qui se traduisent par des comportements observables. Afin d'y arriver, il est essentiel que les événements du scénario fassent surgir les comportements à évaluer. Idéalement, des mesures provenant de plusieurs sources doivent être combinées afin d'augmenter la capacité de l'instrument à évaluer toutes les facettes du construit visé. Comme il s'agit d'évaluation des habiletés non techniques, les instruments doivent évaluer tant l'individu que le groupe et doivent pouvoir servir de base au debriefing qui suit l'événement ou la simulation [60].

Plusieurs instruments de mesure des habiletés non techniques ont été développés et différents systèmes de notation sont apparus. L'un des plus connus est le système *Anesthesia non technical skill* (ANTS) qui a été décrit par une équipe d'anesthésiologistes et de psychologues écossais au début des années 2000. Il est basé sur un système de marqueurs de comportement développé en Europe pour l'aviation et ne s'intéresse qu'aux habiletés qui peuvent se traduire par un comportement observable. Ce système comprend quatre grandes catégories : la sensibilité situationnelle, la prise de décision, le travail d'équipe et la gestion des tâches [61]. Il est considéré comme complet, facile à utiliser et possède une bonne fiabilité interobservateurs. Il demeure le mieux étudié et validé [61].

Conclusion

La simulation est maintenant une modalité pédagogique bien établie. Les démonstrations qui soutiennent son utilité et son efficacité dépassent celles disponibles pour plusieurs autres méthodes pédagogiques pourtant bien implantées. La simulation a ouvert la voie à l'apprentissage de la gestion des situations de crise en médecine et dans les autres domaines cliniques ou paracliniques et elle s'impose de plus en plus comme une modalité essentielle d'évaluation des compétences. Il est maintenant temps que la littérature cesse de se pencher sur les études comparatives entre la simulation et d'autres médias d'apprentissage et s'intéresse à la question

encore plus essentielle : « Qu'est-ce qui, dans l'expérience pédagogique de la simulation, contribue à l'apprentissage ? »

Dans ce domaine encore en mouvance, une utilisation prometteuse de l'apprentissage par simulation est en train d'émerger : la « répétition clinique » (*clinical rehearsal*). Il s'agit de programmer une simulation avec les données spécifiques d'un patient particulier et d'y recourir pour parfaire ses compétences avant de procéder à l'intervention sur ledit patient [6]. Cette modalité exige évidemment une intégration encore plus grande entre la clinique et la pédagogie pour devenir réalité.

En tout état de cause, il est clair que la simulation devrait mettre un terme à l'ancien paradigme qui consistait à « observer, agir, puis enseigner » (« *see one, do one, teach one* ») [12]. Avec les modalités de simulation, l'apprentissage et l'automatisation des gestes peuvent désormais précéder l'agir, pour le bénéfice des patients. Des obstacles demeurent, cependant, qui doivent être surmontés pour que la simulation prenne toute sa place comme outil d'apprentissage, d'évaluation et de recherche : manque de temps, environnement de la simulation stressant ou intimidant, crainte du jugement par les pairs ou les évaluateurs et contraintes financières [62]. Heureusement, la très grande majorité (85 %) des résidents et des anesthésiologistes interrogés estiment que la simulation a un rôle à jouer pour améliorer la sécurité des patients et pour favoriser l'apprentissage [62]. Avec une plus grande conscience de son utilité, nous pouvons à bon droit espérer voir se cimenter un tel rôle.

Remerciements : les auteurs souhaitent remercier les docteurs Martin Lessard, Geneviève Lalonde et Francine Lefebvre pour leurs révisions et leurs indispensables conseils.

BIBLIOGRAPHIE

1. Weller J, Morris R, Watterson L, Garden A, Flanagan B, Robinson B, et al. Effective management of anaesthetic crises: development and evaluation of a college-accredited simulation-based course for anaesthesia education in Australia and New Zealand. Simul Healthc. 2006;1:209-14.
2. Murray D. Clinical simulation: measuring the efficacy of training. Curr Opin Anaesthesiol. 2005;18:645-8.
3. Gaba DM. The future vision of simulation in health care. Qual Saf Health Care. 2004;13(Suppl1):i2-10.
4. Bradley P. The history of simulation in medical education and possible future directions. Med Educ. 2006.40:254-62.
5. Barrows HS. An overview of the uses of standardized patients for teaching and evaluating clinical skills. Acad Med. 1993;68:443-51.
6. Kneebone R. Simulation, safety and surgery. Qual Saf Health Care. 2010;19(Suppl3):i47-52.
7. Salas E, Wilson KA, Burke CS, Priest HA. Using simulation-based training to improve patient safety: what does it take? Jt Comm J Qual Patient Saf. 2005;31:363-71.
8. Aggarwal R, Mytton OT, Derbrew M, Hananel D, Heydenburg M, Issenberg B, et al. Training and simulation for patient safety. Qual Saf Health Care. 2010;19(Suppl2):i34-43.
9. Ziv A, Wolpe PR, Small SD, Glick S. Simulation-based medical education: an ethical imperative. Acad Med. 2003;78:783-8.
10. Ericsson KA. Deliberate practice and the acquisition and maintenance of expert performance in medicine and related domains. Acad Med. 2004;79:S70-S81.
11. McGaghie WC, Issenberg SB, Petrusa ER, Scalese RJ. A critical review of simulation-based medical education research: 2003-2009. Med Educ. 2010;44:50-63.
12. Khan K, Pattison T, Sherwood M. Simulation in medical education. Med Teach. 2011;33:1-3.
13. Morgan PJ, Cleave-Hogg D. A worldwide survey of the use of simulation in anesthesia. Can J Anaesth. 2002;49:659-62.
14. Hassan Z-U, Sloan P. Using a mannequin-based simulator for anesthesia resident training in cardiac anesthesia. Simul Healthc. 2006;1:44-8.
15. Cooper JB. Using simulation to teach and study healthcare handoffs. Simul Healthc. 2010;5:191-2.
16. Fischler IS, Kaschub CE, Lizdas DE, Lampotang S. Understanding of anesthesia machine function is enhanced with a transparent reality simulation. Simul Healthc. 2008;3:26-32.
17. Morgan PJ, Cleave-Hogg D. Simulation technology in training students, residents and faculty. Curr Opin Anaesthesiol. 2005;18:199-203.
18. Cook DA, Hatala R, Brydges R, Zendejas B, Szostek JH, Wang AT, et al. Technology-enhanced simulation for health professions education: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011;306:978-88.
19. Ford DG, Seybert AL, Smithburger PL, Kobulinsky LR, Samosky JT, Kane-Gill SL. Impact of simulation-based learning on medication error rates in critically ill patients. Intensive Care Med. 2010;36:1526-31.
20. Park CS. Simulation and quality improvement in anesthesiology. Anesthesiol Clin. 2011;29:13-28.
21. Bruppacher HR, Alam SK, LeBlanc VR, Latter D, Naik VN, Savoldelli GL, et al. Simulation-based training improves physicians' performance in patient care in high-stakes clinical setting of cardiac surgery. Anesthesiology. 2010;112:985-92.
22. Wayne DB, Siddall VJ, Butter J, Fudala MJ, Wade LD, Feinglass J, et al. A longitudinal study of internal medicine residents' retention of advanced cardiac life support skills. Acad Med. 2006;81:S9-S12.
23. Weaver SJ, Salas E, Lyons R, Lazzara EH, Rosen MA, Diazgranados D, et al. Simulation-based team training at the sharp end: a qualitative study of simulation-based team training design, implementation, and evaluation in healthcare. J Emerg Trauma Shock. 2010;3:369-77.
24. Dreifuerst KT. The essentials of debriefing in simulation learning: a concept analysis. Nurs Educ Perspect. 2009;30:109-14.
25. Issenberg SB, McGaghie WC, Petrusa ER, Lee Gordon D, Scalese RJ. Features and uses of high-fidelity medical simulations that lead to effective learning: a BEME systematic review. Med Teach. 2005;27:10-28.
26. Johnson DS, Perlow R, Pieper KF. Differences in task performance as a function of type of feedback: learning-oriented versus performance-oriented feedback. J Appl Social Psychol. 1993;23:303-20.
27. Savoldelli GL, Naik VN, Park J, Joo HS, Chow R, Hamstra SJ. Value of debriefing during simulated crisis management: oral versus video-assisted oral feedback. Anesthesiology. 2006;105:279-85.
28. Salas E, Klein C, King H, Salisbury M, Augenstein JS, Birnbach DJ, et al. Debriefing medical teams: 12 evidence-based best practices and tips. Jt Comm J Qual Patient Saf. 2008;34:518-27.
29. Fanning RM, Gaba DM. The role of debriefing in simulation-based learning. Simul Healthc. 2007;2:115-125.
30. Rudolph JW, Simon R, Dufresne RL, Raemer DB. There's no such thing as "nonjudgmental" debriefing: A theory and method for debriefing with good judgment. Simul Healthc, 2006;1:49-55.
31. Miller GE. The assessment of clinical skills/competence/performance. Acad Med, 1990,65:S63-7.
32. Boulet JR, Smee SM, Dillon GF, Gimpel JR. The use of standardized patient assessments for certification and licensure decisions. Simul Healthc. 2009;4:35-42.
33. Downing SM. Validity: on the meaningful interpretation of assessment data. Med Educ. 2003;37:830-7.

34. Murray DJ, Boulet JR, Kras JF, Woodhouse JA, Cox T, McAllister JD. Acute care skills in anesthesia practice: a simulation-based resident performance assessment. Anesthesiology. 2004;101:1084-95.
35. Murray DJ, Boulet JR, Kras JF, McAllister JD, Cox TE. A simulation-based acute skills performance assessment for anesthesia training. Anesth Analg. 2005;101:1127-34.
36. Boulet JR, Murray DJ. Simulation-based assessment in anesthesiology: requirements for practical implementation. Anesthesiology. 2010;112:1041-52.
37. Schwid HA, Rooke GA, Carline J, Steadman RH, Murray WB, Olympio M, et al. Evaluation of anesthesia residents using mannequin-based simulation: a multiinstitutional study. Anesthesiology. 2002;97:1434-44.
38. Gaba DM, Howard SK, Fish KJ, et al. Simulation-based training in anesthesia crisis resource management (ACRM): a decase of experience. Simul Gaming. 2001;32:175-93.
39. Boulet JR, McKinley DW, Whelan GP, Hambleton RK. Quality assurance methods for performance-based assessments. Adv Health Sci Educ Theory Pract. 2003;8:27-47.
40. Waisel DB, Simon R, Truog RD, Baboolal H, Raemer DB. Anesthesiologist management of perioperative do-not-resuscitate orders: a simulation-based experiment. Simul Healthc. 2009;4:70-6.
41. Hunziker S, Tschan F, Semmer NK, Howell MD, Marsch S. Human factors in resuscitation: lessons learned from simulator studies. J Emerg Trauma Shock. 2010;3:389-94.
42. Wright MC, Taekman JM, Barber L, Hobbs G, Newman MF, Stafford-Smith M. The use of high-fidelity human patient simulation as an evaluative tool in the development of clinical research protocols and procedures. Contemp Clin Trials. 2005;26:646-59.
43. Wright MC, Taekman JM, Endsley MR. Objective measures of situation awareness in a simulated medical environment. Qual Saf Health Care. 2004;13:i65-i71.
44. Seropian M, Lavey R. Design considerations for healthcare simulation facilities. Simul Healthc. 2010;5:338-45.
45. Frank JR, Brien S, Comité directeur sur les compétences liées à la sécurité des patients. Les compétences liées à la sécurité du patient : l'amélioration de la sécurité des patients dans les professions de la santé. Ottawa, Canada: Institut canadien pour la sécurité des patients; 2008. 46 pages.
46. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To err is human: building a safer health system. Washington, DC: National Academy Press; 2000. 312 pages.
47. Sigurdsson GH, McAteer E. Morbidity and mortality associated with anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand. 1996;40:1057-63.
48. Schaefer HG, Helmreich RL, Scheidegger D. Safety in the operating theatre - Part 1: interpersonal relationships and team performance. Curr Anaesth Crit Care. 1995;6:48-53.
49. Kluger MT, Bullock MF. Recovery room incidents: a review of 419 reports from the Anaesthetic Incident Monitoring Study (AIMS). Anaesthesia. 2002;57:1060-66.
50. Fletcher GC, McGeorge P, Flin RH, Glavin RJ, Maran NJ. The role of non-technical skills in anaesthesia: a review of current literature. Br J Anaesth. 2002;88:418-29.
51. Salas E, Sims DE, Burke CS. Is there a "Big Five" in teamwork? Small Group Res. 2005;36:555-99.
52. St. Pierre M, Hofinger G, Buerschaper C. Crisis management in acute care settings: human factors and team psychology in a high stakes environment. Berlin: Springer; 2008. 234 pages.
53. Transport Canada. TP 13689F-2 Gestion des ressources de l'équipage: animateur, Ottawa, Canada, Author; 2001.
54. Pian-Smith MC, Simon R, Minehart RD, Podraza M, Rudolph J, Walzer T, et al. Teaching residents the two-challenge rule: a simulation-based approach to improve education and patient safety. Simul Healthc. 2009;4:84-91.
55. Smith AF, Mishra K. Interaction between anaesthetists, their patients, and the anaesthesia team. Br J Anaesth; 2010;105:60-8.
56. Cook RI, Woods DD. Operating at the sharp end: the complexity of human error. In: Bogner MS. Human error in medicine. Hillsdale NJ, Lawrence Erlbaum Associates; 1994. p. 255-310.
57. Fioratou E, Flin R, Glavin R. No simple fix for fixation errors: cognitive processes and their clinical applications. Anaesthesia. 2010;65:61-9.
58. Weaver SJ, Lyons R, DiazGranados D, Rosen MA, Salas E, Oglesby J, et al. The anatomy of health care team training and the state of practice: a critical review. Acad Med. 2010;85:1746-60.
59. Buljac-Samardzic M, Dekker-van Doorn CM, van Wijngaarden JD, van Wijk KP. Interventions to improve team effectiveness: a systematic review. Health Policy. 2010;94:183-95.
60. Rosen MA, Salas E, Wilson KA, King HB, Salisbury M, Augenstein JS, et al. Measuring team performance in simulation-based training: adopting best practices for healthcare. Simul Healthc. 2008;3:33-41.
61. Fletcher G, Flin R, McGeorge P, Glavin R, Maran N, Patey R. Anaesthetists' Non-Technical Skills (ANTS): evaluation of a behavioural marker system. Br J Anaesth. 2003;90:580-8.
62. Savoldelli GL, Naik VN, Hamstra SJ, Morgan PJ. Barriers to use of simulation-based education. Can J Anaesth. 2005;52:944-50.
63. Chiniara G, Cole G, Brisbin K et al. Simulation in healthcare: a taxonomy and a conceptual framework for instructional design and media selection. Med Teach, 2012: e1-e16

28 ANESTHÉSIE-RÉANIMATION EN CHIRURGIE CARDIAQUE

Jean-Luc FELLAHI et Jean-Jacques LEHOT

La chirurgie cardiaque a connu des transformations spectaculaires depuis le début des années 1980. Si elle nécessite encore souvent le recours à la circulation extracorporelle (CEC), les techniques de CEC ont considérablement progressé, simplifiant les suites opératoires immédiates d'un grand nombre de patients. Dans le même temps, la revascularisation coronaire à cœur battant (sans CEC) a suscité un regain d'intérêt et représente aujourd'hui une alternative intéressante à la chirurgie conventionnelle. De même, la chirurgie mini-invasive a fait irruption dans le domaine des valvulopathies aortiques et mitrales et devrait modifier considérablement les pratiques médicales dans les prochaines années. Les techniques d'assistance circulatoire sont en plein essor et leurs indications connaissent aujourd'hui une véritable explosion, posant des problèmes complexes d'organisation des soins. Parallèlement, les progrès de l'anesthésie et une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent les cardiopathies chirurgicales ont permis de simplifier la prise en charge globale des patients. Pourtant, le vieillissement progressif des malades opérés ainsi que l'augmentation de la fréquence des interventions combinées et des indications chirurgicales chez les patients à haut risque alourdissent la gestion quotidienne de bon nombre de ces malades et justifient plus que jamais la réanimation postopératoire. Enfin, le développement de stratégies hybrides, associant prise en charge chirurgicale et cardiologie interventionnelle en un ou plusieurs temps, a renforcé la communication entre les principaux acteurs médicaux concernés, soulignant une indispensable transversalité illustrée par la notion de *heart team*. Si des disparités importantes persistent encore dans les pratiques des différentes équipes françaises, le dynamisme scientifique de certains et la motivation du plus grand nombre tendent à harmoniser peu à peu les attitudes.

Ce chapitre aborde les particularités de l'anesthésie-réanimation en chirurgie cardiaque aux différentes étapes de la prise en charge des patients, sans revenir sur les notions générales abordées dans d'autres chapitres de ce livre. De même, le lecteur en quête d'informations détaillées est invité à consulter des ouvrages plus spécialisés.

Évaluation pré-opératoire

La consultation d'anesthésie est un des moments clés de la prise en charge du patient adressé pour une intervention de chirurgie cardiaque. Elle permet l'évaluation du risque, la définition d'une stratégie péri-opératoire optimale et l'information objective et loyale du patient sur la conduite de l'anesthésie, de la réanimation et des éventuelles complications. Elle s'appuie sur les données consignées dans le dossier cardiologique et celles issues de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

L'interrogatoire constitue la partie essentielle de la consultation. Il précise les antécédents anesthésiques et chirurgicaux du patient. Il cherche à définir précisément son statut fonctionnel vis-à-vis d'une éventuelle insuffisance cardiaque ou d'une coronaropathie : dyspnée classée selon la classification de la *New York heart association* (NYHA), angor classé selon la classification de la *Canadian cardiovascular society* (CCS). Par ailleurs, les antécédents médicaux et les traitements médicamenteux en cours doivent être clairement mentionnés. Le score ASA, largement utilisé en pratique anesthésique, est peu pertinent en chirurgie cardiaque et il est avantageusement remplacé par un score de risque multifactoriel spécifique et validé, permettant d'établir un niveau de risque objectif (faible, modéré ou élevé) et de prédire la morbimortalité postopératoire attendue. Les scores les plus utilisés sont l'EuroSCORE et les scores de Parsonnet, de Tuman, de Tu ou plus récemment le CARE score [1]. En dépit de leurs nombreuses limites et du caractère parfois subjectif ou même décevant de leur utilisation au lit du malade pour la prédiction du risque individuel, ils doivent être largement employés en pratique quotidienne et permettent d'informer le malade et ses proches de la réalité du risque opératoire (Tableau 28-I). Le détail de tous ces scores est disponible sur le site de la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) (www.sfar.org).

L'examen clinique se concentre sur les signes évocateurs d'une insuffisance cardiaque droite ou gauche. La pression artérielle est bien évidemment notée. Les pouls sont palpés, en particulier le pouls radial en vue du cathétérisme artériel (*voir* plus loin). En raison du terrain (patient souvent âgé, comorbidités respiratoires fréquemment associées), il est utile de vérifier la SpO_2 à l'air ambiant afin d'obtenir une valeur de référence.

Les examens complémentaires sont habituellement déjà disponibles dans le dossier cardiologique du patient au moment de la consultation d'anesthésie. La radiographie du thorax recherche des anomalies du parenchyme pulmonaire ou des signes d'insuffisance ventriculaire gauche comme une cardiomégalie ou encore une dilatation de l'aorte thoracique ascendante. De profil, elle permet de vérifier la position du cœur par rapport au sternum en cas d'antécédents de chirurgie cardiaque. L'électrocardiogramme (ECG) recherche les signes évocateurs d'ischémie coronaire. Il peut être normal chez 25 à 50 % des patients ou révéler des anomalies du rythme (arythmie complète

Tableau 28-I Les principaux scores de risque multifactoriels en chirurgie cardiaque (d'après [1]).

Parsonnet		*Tuman*		*Tu*		*EuroSCORE*	
Âge (ans)		**Âge (ans)**		**Âge (ans)**		**Âge (ans)**	
70-74	7	65-74	7	65-74	2	1 point pour chaque tranche de 5 ans	
75-79	12	≥ 75	2	≥ 75	3	à partir de 60 ans	
≥ 80	20						
Urgence post-cathétérisme	10	Urgence	4	Urgence dans les 24 heures		Urgence dans les 24 heures	
FEVG		**FEVG**		**FEVG**		**FEVG**	
30 %	2	< 35 %	1	35-50 %	1	30-50 %	1
< 30 %	4			20-34 %	2	< 30 %	3
				< 20 %	2		
Procédure chirurgicale		**Procédure chirurgicale**		**Procédure chirurgicale**		**Procédure chirurgicale**	
RVM ou RVA	5	RVM ou RVA	1	Valve	2	Autre que PAC	1
PAC plus valve	2	PAC plus valve	2	Combinée	3	Aorte thoracique	3
		Double valve	2			CIV postinfarctus	4
Redux	1er 5 - 2e 10	Redux	2	Redux	2	Redux	3
Sexe féminin	1	Sexe féminin	2	Sexe féminin	1	Sexe féminin	1
IRC dialysée	10	Créatinine > 112 µmol/L	2			Créatinine > 200 µmol/L	2
PAP systolique > 60	8	HTAP	2			PAP systolique > 60 mmHg	2
Diabète	3	Neuropathie sévère	2			BPCO	1
Obésité morbide	3	ICG	1			Artériopathie extracardiaque	2
CPIA pré-opératoire	2					Neuropathie sévère	2
Anévrysme du VG	5					Endocardite active	3
HTA (> 140 mmHg)	3					État critique pré-opératoire	3
États catastrophiques	10-50					Angor instable traité	2
Circonstances rares	2-10						
		IDM				**IDM**	
		< 3 mois	2			< 3 mois	2
		3-6 mois	1				
Score maximal	158	**Score maximal**	22	**Score maximal**	16	**Score maximal**	45

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; CIV : communication interventriculaire ; CPIA : contre-pulsion intra-aortique ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; HTA : hypertension artérielle ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; ICG : insuffisance cardiaque congestive ; IDM : infarctus du myocarde ; IRC : insuffisance rénale chronique ; PAC : pontage aortocoronaire ; PAP : pression artérielle pulmonaire ; RVA : remplacement valvulaire aortique ; RVM : remplacement valvulaire mitrale.

par fibrillation auriculaire) ou de la conduction (bloc de branche gauche). L'échocardiographie de repos joue un rôle majeur dans la sélection et l'évaluation des patients adressés pour chirurgie cardiaque. Elle permet de faire un bilan précis des lésions valvulaires et d'évaluer les fonctions systolodiastoliques ventriculaires droite et gauche. Elle donne une estimation chiffrée de l'hypertension artérielle pulmonaire pré-opératoire lorsque celle-ci existe. Le bilan biologique minimal comprend le groupe sanguin, la recherche d'agglutinines irrégulières, la numération globulaire, un bilan d'hémostase (plaquettes, fibrinogène, temps de céphaline activée, INR) et un ionogramme sanguin avec créatininémie et calcul de la clairance de la créatinine, ainsi qu'un bilan d'hémolyse en cas d'hémoglobinopathie. Le dosage pré-opératoire systématique des nouveaux biomarqueurs cardiaques (troponines, BNP, CRP) n'est pas recommandé en routine [2]. Bon nombre d'autres examens complémentaires peuvent être demandés pour compléter l'évaluation pré-opératoire du patient. Une démarche réfléchie et discutée au cas par cas devrait remplacer progressivement les attitudes systématiques. La coronarographie plus ou moins assortie d'une ventriculographie et le cathétérisme cardiaque droit sont ainsi indispensables dans certaines indications chirurgicales et totalement superflus dans d'autres. Les sténoses coronaires de plus de 50 % représentent habituellement une indication opératoire et l'altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche est un facteur bien établi de mauvais pronostic. Une échographie-Doppler des troncs supra-aortiques est prescrite s'il existe un souffle carotidien ou une artériopathie connue. La mise en évidence d'une sténose carotidienne significative et symptomatique est une indication à la réalisation concomitante ou décalée d'une endartériectomie carotidienne. Une échographie-Doppler des artères iliaques peut également être demandée, en particulier lorsque l'on envisage le recours à la contre-pulsion par ballon intra-aortique (CPIA). Une fibroscopie gastrique est utile en cas de suspicion clinique d'une pathologie digestive haute, en particulier ulcéreuse, et une consultation de stomatologie éventuellement accompagnée d'extractions dentaires multiples est couramment envisagée avant une intervention de remplacement valvulaire prothétique. Enfin, les explorations fonctionnelles respiratoires, encore trop systématiques, n'ont d'intérêt réel que si la SpO_2 de repos est anormale. Dans le cas contraire, elles ne modifient en rien la décision opératoire ni la prise en charge du patient et peuvent être abandonnées.

La gestion des différents traitements médicamenteux pré-opératoires, en particulier à tropisme cardiovasculaire, est fondamentale et représente un temps essentiel de la consultation d'anesthésie. Les recommandations formalisées d'experts élaborées par la SFAR en 2009 et disponibles sur son site sont globalement très claires et doivent être respectées. Il n'y a pas de spécificité liée à la chirurgie cardiaque. La seule difficulté réelle concerne la gestion des

médicaments anti-agrégants plaquettaires. L'aspirine est actuellement le plus souvent poursuivie durant la période péri-opératoire en raison du faible risque d'augmentation du saignement chirurgical et de la diminution du taux d'infarctus du myocarde postopératoire, en particulier lors de la chirurgie de revascularisation coronaire [3]. Il n'y a pas de consensus sur l'interruption ou le maintien du clopidogrel et des thiénopyridines. Son maintien semble majorer le saignement péri-opératoire tandis que son interruption peut provoquer un rebond d'hypercoagulabilité et augmenter le risque d'accident thrombotique [4]. En pratique, le retrait de l'aprotinine a conduit la plupart des équipes à interrompre le clopidogrel 3 à 5 jours avant l'intervention chirurgicale et à le reprendre le plus tôt possible après l'ablation des drains, éventuellement avec une dose de charge de 300 mg. Dans tous les cas, le saignement postopératoire est limité par l'utilisation systématique peropératoire d'un anti-fibrinolytique. Seul l'acide tranexamique est actuellement disponible en France. La posologie usuelle est de 30 à 40 mg/kg en deux injections si la créatininémie est normale.

La consultation d'anesthésie se termine par l'information sur les modalités de l'anesthésie et de la réanimation péri-opératoire ainsi que sur les bénéfices et les risques des techniques utilisées.

Prise en charge au bloc opératoire

Les principaux objectifs de l'anesthésie en chirurgie cardiaque sont : 1) d'assurer une amnésie complète ; 2) de fournir une analgésie et une hypnose suffisantes ; 3) de maintenir l'équilibre de la balance énergétique du myocarde (Figure 28-1) et d'assurer une bonne stabilité hémodynamique tout au long de l'intervention. La plupart des agents anesthésiques utilisés en médecine humaine ont des effets significatifs sur les principaux déterminants de la performance myocardique et sur le baroréflexe. Il est important de bien les connaître afin d'adapter au mieux l'anesthésie au terrain du patient ainsi qu'à la chirurgie qui lui est proposée.

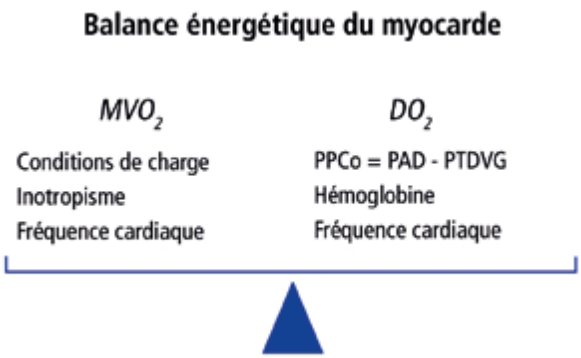


Figure 28-1 Principaux déterminants de la balance énergétique du myocarde.
L'accélération de la fréquence cardiaque pèse défavorablement sur les deux plateaux de la balance et explique largement la mauvaise tolérance des patients coronariens à la tachycardie.
DO_2 : apports myocardiques en oxygène ; MVO_2 : consommation myocardique en oxygène ; PAD : pression artérielle diastolique ; PPCo : pression de perfusion coronaire ; PTDVG : pression télédiastolique ventriculaire gauche.

Prémédication

Une benzodiazépine orale est souvent utilisée la veille au soir et le matin de l'intervention pour ses propriétés anxiolytiques, sédatives, amnésiantes et anti-convulsivantes. Elle peut être associée à (ou remplacée par) l'hydroxyzine à la dose de 1,5 mg/kg, également administrée par voie orale.

Induction et entretien de l'anesthésie

Les principales caractéristiques des différents agents hypnotiques sont résumées dans le Tableau 28-II.

Agents anesthésiques volatils halogénés

Les agents halogénés sont parfaitement utilisables pour l'entretien de l'anesthésie générale balancée en chirurgie cardiaque. Leur administration au cours de la CEC est possible en utilisant des vaporisateurs qui possèdent le marquage CE. Ils peuvent également être relayés par un agent intraveineux (le plus souvent le propofol) jusqu'à la fin de la CEC. Au-delà de leurs effets cardioprotecteurs indirects bien connus via le maintien de l'équilibre de la balance énergétique du myocarde, les agents halogénés sont l'objet depuis plusieurs années de recherches intensives visant à démontrer leurs effets pré- et post-conditionnants sur le myocarde humain (Figure 28-2). Malgré de nombreuses études expérimentales démontrant les propriétés conditionnantes et cardioprotectrices directes des agents halogénés, il n'est pas possible actuellement de les recommander formellement en pratique clinique comme agents anesthésiques de première intention en chirurgie cardiaque, les méta-analyses rapportant des résultats discordants en terme de réduction de la morbimortalité [5, 6, 7].

Agents hypnotiques intraveineux

Leurs effets cardiovasculaires dépendent de la dose administrée et sont d'autant plus marqués que leur administration est rapide. Leur titration est par conséquent recommandée. Elle est réalisée au mieux par les techniques d'anesthésie totale intraveineuse à

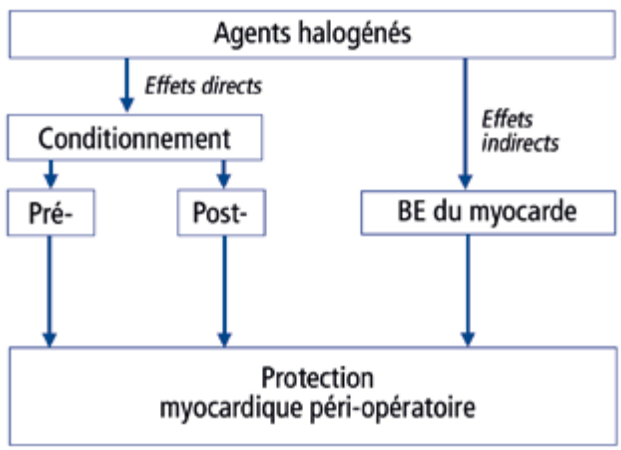


Figure 28-2 Effets protecteurs myocardiques directs et indirects des agents anesthésiques halogénés au cours de la période péri-opératoire.
BE : balance énergétique.

Tableau 28-II Caractéristique des principaux agents anesthésiques en chirurgie cardiaque.

Nom	*Posologies en phase d'entretien*	*Effets hémodynamiques*	*Particularités en chirurgie cardiaque*
Protoxyde d'azote	50 % de la Ci	Effet inotrope négatif si altération de la fraction d'éjection et/ou insuffisance coronaire	Éviter après la CEC
Isoflurane	0,75 à 2 % de la Ci	Moins cardiodépresseur et plus vasodilatateur que l'halothane	Faible coût Protection myocardique
Sévoflurane	0,5 à 3 % de la Ci	Vasodilatateur	Induction au masque, élimination rapide Protection myocardique Utilisation possible pendant la CEC si cuve disponible
Desflurane	2,5 à 8,5 % de la Ci	Vasodilatateur	Élimination très rapide Protection myocardique
Propofol	6 à 12 mg/kg/h	Vasodilatation artérielle et veineuse sous CEC normothermique Peu d'effet inotrope négatif direct	Induction Pendant la CEC AIVOC
Kétamine	1 à 2 mg/kg à l'induction	Sympathomimétique à forte dose Effet inotrope positif ↑ résistances vasculaires pulmonaires Veinoconstriction Effet anti-inflammatoire potentiel Augmentation des conditions de charge du ventricule droit	Pas d'utilisation à forte dose chez le coronarien Intérêt si cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droit important Utilisation à faible posologie pour son effet anti-NMDA dans le cadre de l'analgésie multimodale
Étomidate	0,25 à 0,4 mg/kg à l'induction	Peu d'effets cardiovasculaires à des doses comprises entre 0,2 et 0,6 mg/kg	Induction anesthésique pour les patients à fonction cardiaque altérée ou pour le RAC serré
Thiopental	Induction : 3 à 5 mg/kg puis 1 g/h maximum	Cardiodépresseur, tachycardie Effet protecteur cérébral à forte dose	Éviter chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, une tamponnade ou une hypovolémie
Midazolam	0,03 à 0,1 mg/kg/h	Peu d'effets hémodynamiques	Élimination plus rapide que le diazépam ou le flunitrazépam Amnésiant

AIVOC : anesthésie intraveineuse à objectif de concentration ; CEC : circulation extracorporelle ; Ci : concentration inhalée ; NMDA : N-méthyl-D-aspartate ; RAC : rétrécissement aortique calcifié.

objectif de concentration (AIVOC). Ces techniques font généralement appel au propofol. L'étomidate et la kétamine conservent néanmoins une place de choix comme agents d'induction chez les patients en défaillance circulatoire aiguë, notamment lors d'une tamponnade.

Morphinomimétiques

Les morphinomimétiques ont peu d'effets hémodynamiques chez le patient normovolémique. Pendant longtemps, la règle a été l'utilisation de fortes doses de morphinomimétiques afin de limiter les quantités nécessaires d'agents hypnotiques, moins bien tolérés au plan hémodynamique. Cette technique dite « d'anesthésie analgésique » ne garantissait cependant pas une amnésie suffisante. L'anesthésie moderne privilégie désormais les techniques d'anesthésie générale balancée avec une bonne stabilité hémodynamique, un réveil plus rapide et une douleur postopératoire mieux contrôlée, l'ensemble ayant permis une réduction significative des durées de ventilation mécanique, de séjour en réanimation et intra-hospitalier. Tous les morphinomimétiques peuvent être utilisés en chirurgie cardiaque. Le sufentanil et le rémifentanil sont aujourd'hui les plus employés, notamment en mode AIVOC. Le rémifentanil présente une durée d'action particulièrement brève mais pose le problème de l'hyperalgésie secondaire observée à l'interruption de son administration [8]. Il est donc recommandé d'anticiper l'analgésie postopératoire dès le bloc opératoire. Le fentanyl, longtemps considéré comme le morphinomimétique de référence, n'est quasiment plus utilisé en France en raison de ses propriétés pharmacocinétiques peu avantageuses. La morphine n'est plus utilisée que pour l'analgésie postopératoire.

Myorelaxants

L'emploi des myorelaxants en chirurgie cardiaque n'est pas indispensable. Ils sont généralement prescrits pour faciliter l'intubation trachéale sous réserve du respect des doses, de leurs délais d'action et de leurs contre-indications. Le pancuronium ne devrait plus être utilisé chez l'adulte du fait de ses effets anticholinergiques et de sa durée d'action en présence d'une insuffisance rénale. L'entretien ou non de la curarisation pendant la durée de l'intervention dépend des habitudes de chaque équipe et doit faire largement appel au monitorage. En cas d'estomac plein, la succinylcholine à la dose de 1 mg/kg reste le produit de référence.

Anesthésie locorégionale

L'anesthésie péridurale thoracique et la rachianalgésie morphinique sont peu utilisées par les équipes françaises, même si certains travaux soulignent leur faisabilité et leurs avantages potentiels. Elles peuvent présenter un risque supplémentaire chez les patients anticoagulés et/ou prenant un traitement anti-agrégant et demeurent globalement discutées [9].

Antibioprophylaxie

La chirurgie cardiaque est une chirurgie propre (classe 1 d'Altemeier). Les nouvelles recommandations de la Sfar, actualisées en 2010 et disponibles sur son site, proposent en première intention une céphalosporine de première ou de seconde génération (Tableau 28-III). En cas d'allergie ou de reprise chirurgicale, la vancomycine doit être utilisée à la dose unique de 15 mg/kg en perfusion lente au moment de l'induction anesthésique (*voir* Tableau 28-III).

Choix du monitorage

Il existe un monitorage standard admis par la plupart des équipes et qui s'applique dans tous les cas de figure et un monitorage avancé, plus spécifique et souvent plus invasif, dont l'intérêt doit être discuté au cas par cas [10].

Monitorage standard

Il comprend généralement l'ECG, l'oxymétrie de pouls, la capnographie, la mesure continue de la pression artérielle, la mesure de la pression veineuse centrale, la température et la diurèse. Le monitorage de la pression auriculaire gauche ne fait en revanche plus partie du monitorage standard chez l'adulte.

L'intérêt de l'ECG repose sur la surveillance de la fréquence cardiaque, des troubles du rythme et de la conduction et du décalage du segment ST pouvant témoigner d'une ischémie myocardique. En chirurgie cardiaque, il est conseillé d'utiliser un câble à cinq branches permettant de surveiller au moins deux dérivations et semblant améliorer la sensibilité de détection des épisodes d'ischémie. Parmi les indications propres à la chirurgie cardiaque, on peut citer la vérification d'un ECG plat après injection de la solution de cardioplégie et la recherche d'un sus- ou d'un sous-décalage du segment ST, en particulier après pontage et/ou réimplantation coronaires. De nombreux facteurs sont susceptibles de parasiter le signal et de limiter la sensibilité de détection automatisée des anomalies du segment ST (hypertrophie ventriculaire gauche, bloc de branche gauche, syndrome de Wolf-Parkinson-White, imprégnation digitalique, troubles hydro-électrolytiques, hypothermie, changements de position ou mouvements spontanés du patient, artefacts liés au bistouri électrique et présence d'un stimulateur cardiaque). Enfin, la surveillance du segment ST peut être prise en défaut au cours des manipulations cardiaques dans la chirurgie coronaire à cœur battant.

L'oxymétrie de pouls est peu fiable durant la CEC du fait de l'absence de flux pulsatile. Certaines équipent recommandent vivement l'utilisation de la capnographie sur l'évent de l'oxygénateur pendant la CEC.

Un monitorage invasif de la pression artérielle est indispensable en chirurgie cardiaque. Le site de canulation est variable mais l'artère radiale est le plus souvent choisie. En fonction des impératifs de la chirurgie (prélèvement des artères radiales en chirurgie coronaire, mauvais état du réseau artériel périphérique ou nécessité de canuler l'artère radiale droite en chirurgie de l'aorte thoracique), un autre site peut être utilisé. Chez les patients instables, il peut être préférable de réaliser le cathétérisme artériel sous anesthésie locale avant l'induction anesthésique afin de suivre au mieux les variations hémodynamiques. Les complications liées au cathétérisme artériel sont rares. Le recours au test d'Allen, longtemps systématique, est aujourd'hui progressivement abandonné. Par ailleurs, l'utilisation d'héparine dans le système de purge n'est plus indispensable. Le signal de pression artérielle invasive est riche d'informations et peut être analysé de manière qualitative et quantitative, rendant la technique avantageuse en terme de rapport bénéfices/risques. Il faut impérativement tenir compte du site de canulation pour l'interprétation des valeurs, en particulier au cours de la CEC. Il permet l'étude des variations respiratoires de la pression artérielle afin de prédire la réponse au remplissage vasculaire (variations respiratoires de la pression artérielle systolique ou pulsée [11]). La valeur de référence du zéro doit se situer au niveau des oreillettes.

La mesure de la pression veineuse centrale s'effectue à l'aide d'un cathéter veineux jugulaire interne ou sous-clavier. Ce type de cathéter, outre la mesure de la pression veineuse centrale, permet l'administration de médicaments veinotoxiques. La pression veineuse centrale renseigne sur la fonction ventriculaire droite, le retour veineux systémique, la volémie, les pressions intrathoraciques et la fonction de la valve tricuspide, avec de nombreuses limites d'interprétation qu'il est important de bien connaître. Au cours de la CEC, elle permet d'obtenir des informations sur la qualité du drainage veineux cave supérieur. En postopératoire, elle

Tableau 28-III Antibioprophylaxie en chirurgie cardiaque. Nouvelles recommandations actualisées de la Sfar (2010).

Acte chirurgical	*Produit*	*Dose initiale*	*Réinjection et durée*
Chirurgie cardiaque Geste endocavitaire Mise en place d'un stimulateur cardiaque	Céfazoline ou Céfamandole ou Céfuroxime ou Allergie : vancomycine	2 g IV lente + 1 g dans le *priming* 1,5 g IV lente + 0,75 g dans le *priming* 15 mg/kg IV 60 min	1 g à la 4e heure peropératoire 1 réinjection de 0,75 g toutes les 2 heures en peropératoire Dose unique
Alternative en cas de réintervention précoce (jusqu'à 12 mois)	Vancomycine	15 mg/kg IV 60 min	Dose unique
Drainage péricardique ECMO	Pas d'antibioprophylaxie		

ECMO : *extracorporeal membrane oxygenation* ; IV : intraveineux.

peut être le premier signe d'appel d'une tamponnade cardiaque. La pression veineuse centrale ne doit plus être utilisée pour la prédiction de la réponse au remplissage vasculaire [12]. La mesure continue ou discontinue de la saturation veineuse centrale en oxygène ($SvcO_2$) est proposée comme une approche à bon compte de l'adéquation débit-métabolisme à l'échelle de l'organisme.

La température vésicale est la plus utilisée en pratique quotidienne même si l'oligurie, fréquente au cours de la période opératoire, en altère la précision et la fiabilité. Son monitorage est d'autant plus important que la sortie du bloc opératoire en normothermie permet une extubation trachéale plus précoce. Il n'existe pas d'étude démontrant formellement le bénéfice de la normothermie sur la prévalence des complications neuropsychiques postopératoires mais il semble qu'un réchauffement actif trop rapide après CEC hypothermique aggrave l'ischémie cérébrale [13]. Un site de monitorage unique est suffisant en normothermie. Dans les situations d'hypothermie, deux sites de mesure (vésical, rectal, œsophagien ou tympanique) sont recommandés. Enfin, la mesure de la température du sang au niveau des lignes artérielle et veineuse du circuit de CEC et celle de la température de l'eau du générateur thermique sont également recommandées [14].

Le monitorage de la diurèse horaire par cathétérisme vésical est habituel bien que l'importance réelle de la diurèse peropératoire soit difficile à préciser. En particulier, elle ne semble pas prédire la survenue d'une insuffisance rénale aiguë postopératoire [15].

Le BIS™ semble particulièrement intéressant au cours de l'anesthésie en mode AIVOC et pendant la CEC où les volumes de distribution sont modifiés. Il n'a cependant pas fait la preuve de son utilité en termes de réduction de la morbidité neurologique. Il semble avoir progressivement remplacé le monitorage peropératoire de l'électro-encéphalogramme, aujourd'hui abandonné.

Monitorage avancé

Un monitorage avancé n'implique pas nécessairement son caractère invasif et la médecine moderne tend vers l'utilisation d'outils de monitorage toujours moins invasifs. Ainsi, de nombreuses techniques de monitorage mini-invasif du débit cardiaque ont vu le jour ces dernières années et font actuellement l'objet d'intenses recherches cliniques et de nombreuses publications scientifiques [16]. Le Tableau 28-IV résume les principales techniques mini-invasives proposées pour le monitorage du débit cardiaque. De même, le monitorage de l'oxymétrie cérébrale et somatique par la NIRS semble prometteur en chirurgie cardiaque [17]. La description de ces nouveaux outils déborde toutefois largement le cadre de ce chapitre et le lecteur est invité à consulter des ouvrages plus spécialisés.

Cathétérisme artériel pulmonaire

Le cathétérisme artériel pulmonaire de Swan-Ganz a été largement utilisé en chirurgie cardiaque pendant de nombreuses années. Il conserve quelques farouches défenseurs mais une enquête nationale réalisée en 2007 par le club ARTECC (anesthésie-réanimation-techniques en chirurgie cardiaque) a révélé que moins de 10 % des patients de chirurgie cardiaque bénéficiaient encore de ce type de monitorage hémodynamique avancé en pratique. Sa mise en place doit être rigoureuse, en termes d'asepsie, et l'interprétation des données qu'il fournit demande une solide connaissance de la physiologie cardiaque et de l'hémodynamique. Les complications sont peu fréquentes mais potentiellement graves : ponction artérielle, pneumothorax, rupture de l'artère pulmonaire, troubles du rythme et de la conduction, trajets aberrants, complications infectieuses et thrombotiques. Aucune étude n'a pu démontrer de bénéfice lié à l'utilisation du cathéter de Swan-Ganz en terme de survie [18]. Cependant, en dépit de ses nombreuses imprécisions, la thermodilution artérielle pulmonaire bolus demeure la méthode clinique de référence au lit du malade pour la détermination du débit cardiaque. En outre, le cathéter de Swan-Ganz mesure en continu la pression artérielle pulmonaire et, à la demande, la pression artérielle pulmonaire d'occlusion. Il permet enfin la surveillance continue de la saturation veineuse mêlée en oxygène (SvO_2), témoin de la relation débit-métabolisme.

Système PiCCO™

Ce système permet une mesure continue et calibrée du débit cardiaque en couplant une technique de thermodilution transpulmonaire et une technique d'analyse du contour de l'onde de pouls, à partir d'un cathéter veineux central dans le territoire cave supérieur et d'un cathéter artériel fémoral. Il permet en outre un monitorage continu des variations respiratoires du volume d'éjection systolique et donc de la réponse au remplissage vasculaire [19].

Tableau 28-IV Nouvelles techniques de monitorage mini-invasif du débit cardiaque.

Moniteur	*Technique*	*Mesure*	*Caractère*	*Calibration*
HemoSonic™ CardioQ™ Waki™	Doppler œsophagien	Semi-invasive continue	Opérateur dépendant	Non
NICO™	Principe de Fick Ré-inhalation de CO_2	Non invasive discontinue	Opérateur indépendant	Non
PiCCO™	Thermodilution transpulmonaire *Pulse contour*	Invasive discontinue et continue	Opérateur indépendant	Oui
Niccomo™ BioZ™ CSM3000™ ECOM™	Bio-impédancemétrie	Non invasive continue	Opérateur indépendant	Non
FloTrac-Vigileo™ PulsioFlex™	*Pulse contour*	Invasive continue	Opérateur indépendant	Non

Il offre enfin la possibilité de monitorer en continu la $SvcO_2$. Il met à l'abri du risque de rupture de l'artère pulmonaire, en particulier chez les patients valvulaires avec hypertension artérielle pulmonaire. Son utilisation se développe et il se pose en concurrent direct du cathéter de Swan-Ganz.

Échocardiographie

L'échocardiographie est devenue un outil diagnostique et de monitorage indispensable en chirurgie cardiaque et ses indications au bloc opératoire sont nombreuses [20]. L'examen échocardiographique est aujourd'hui parfaitement codifié, de même que les niveaux de compétence nécessaires aux anesthésistes-réanimateurs travaillant en chirurgie cardiaque [21]. Il est important de stocker et d'archiver les images afin de pouvoir les analyser a posteriori et de constituer une base de données. L'acquisition de connaissances anatomiques et hémodynamiques simples est assez rapide et peut rendre de grands services en pratique quotidienne. Le coût d'acquisition et l'investissement initial en temps et en formation demeurent néanmoins élevés. Avant le geste chirurgical, l'échocardiographie semble faciliter l'insertion des cathéters veineux centraux dans le territoire cave supérieur en diminuant l'incidence des complications et en raccourcissant la durée du geste [22]. Elle permet de réévaluer une pathologie valvulaire et de guider le geste chirurgical et de quantifier les fonctions systolique et diastolique dont l'altération permettrait de prédire le recours aux inotropes à la fin de la CEC. Elle permet encore de guider le positionnement des canules de CEC et de repérer les plaques d'athérome aortique. Pendant le geste chirurgical, elle permet de monitorer la cinétique ventriculaire gauche et droite au cours de la chirurgie coronaire à cœur battant. Elle permet également de vérifier la bonne position des canules de CEC. Après le geste chirurgical, son intérêt principal est d'évaluer la qualité de la réparation chirurgicale d'une valvulopathie. Elle permet également de vérifier l'absence de bulles d'air résiduelles après les manœuvres de purges. Elle permet enfin de réaliser un bilan hémodynamique grâce à l'analyse des fonctions systolique et diastolique ventriculaires et de guider la décision d'administrer ou non un agent inotrope positif et/ou vaso-actif. L'échocardiographie tridimensionnelle pourrait trouver sa place pour une analyse plus fine des réparations valvulaires, l'évaluation de la fonction ventriculaire droite et/ou la prise en charge des cardiopathies congénitales. La miniaturisation des appareils va probablement accroître l'utilisation de cette technologie. Enfin, des techniques plus sophistiquées d'évaluation de la désynchronisation ventriculaire à l'aide du Doppler tissulaire pourraient s'avérer extrêmement intéressantes après la CEC [23].

Circulation extracorporelle

La CEC permet de dériver le sang tout en maintenant la circulation et l'oxygénation systémique afin d'immobiliser le cœur et d'obtenir la vacuité des cavités cardiaques au cours du geste chirurgical. Schématiquement, le sang veineux mêlé est drainé au niveau des veines caves ou de l'oreillette droite par gravité, il est récupéré dans un réservoir puis réinjecté par une pompe à travers un échangeur thermique et un oxygénateur vers une canule placée dans l'aorte ascendante (Figure 28-3). À ce système s'ajoutent un circuit de récupération du sang dans le champ opératoire, un échangeur thermique qui permet de réguler la température du sang réinjecté et une pompe pour la solution de cardioplégie. Les systèmes de « mini-CEC » sont de plus en plus répandus et permettent de réduire le volume de *priming*. *Le suivi des recommandations de la Haute Autorité de santé publiées en 2004* [14] permettrait d'éviter la majorité des accidents.

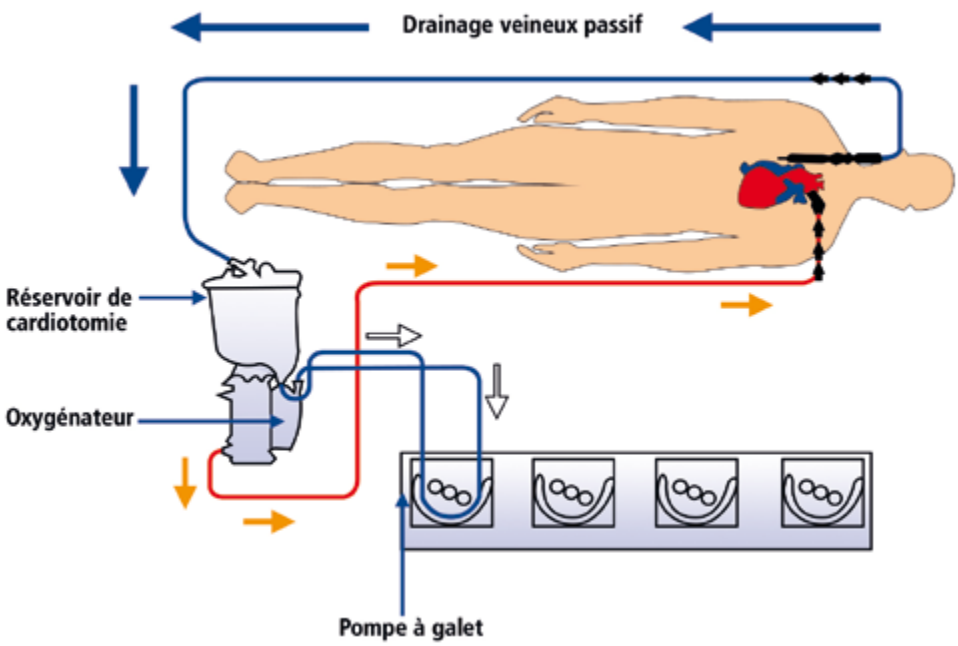


Figure 28-3 Schéma classique d'une circulation extracorporelle.

Matériel

Le matériel doit être systématiquement vérifié avant toute utilisation (*check-list* pré-CEC). Les oxygénateurs à membranes sont utilisés en raison de leur biocompatibilité avec les cellules sanguines et de leurs performances en terme d'échanges gazeux. Les pompes sont à galet ou centrifuges et assurent un débit continu. Afin de limiter les emboles de gaz et de particules émises pendant la CEC, on utilise des filtres sur la ligne artérielle. Ce système est équipé d'une alarme qui permet de détecter les emboles et donc de diminuer l'incidence des complications de ce type.

Amorçage de la CEC

Le circuit de CEC est amorcé à l'aide d'une solution d'amorçage (*priming*) associant cristalloïdes et/ou colloïdes. À cette solution est ajoutée une dose d'héparine non fractionnée de 5000 à 10 000 UI. La conséquence de cette technique est une hémodilution importante. L'utilisation d'un *priming* limité et d'un système de lavage-centrifugation du sang durant l'intervention permet de limiter la transfusion sanguine homologue. On peut tolérer un hématocrite de 20 % en cours de CEC. En deçà, il est décrit des effets secondaires tels que l'ischémie rétinienne. Dans la majorité des cas, la restitution du sang contenu dans le réservoir de l'oxygénateur en fin de CEC permet de retrouver un hématocrite autour de 26 à 30 %. En postopératoire, l'hémodilution se corrige par la diurèse spontanée du patient en l'absence d'hémorragie. La transfusion autologue est peu utilisée en chirurgie cardiaque en raison de ses nombreuses contre-indications (anémie, sténose carotidienne serrée, angor instable, sténose serrée du tronc commun de la coronaire gauche, rétrécissement aortique serré, insuffisance cardiaque non contrôlée, hypertension artérielle non contrôlée, abord veineux difficile).

Déroulement de la CEC

Pour l'anticoagulation, on utilise de l'héparine non fractionnée à la dose de 250 à 400 UI/kg en injection directe avant la mise en place des canules. Pour s'assurer de l'efficacité de l'héparine, on mesure l'*activated clotting time* (ACT) avant et après l'injection. La valeur recherchée d'ACT permettant d'autoriser le départ de la CEC est de 400 secondes environ. Avant de commencer la CEC, on doit encore vérifier la liberté de la ligne artérielle en observant la transmission rétrograde du pouls aortique et l'absence de surpression à la mise en route de la CEC après déclampage de la ligne veineuse. Une fois le débit théorique atteint, on peut arrêter la ventilation mécanique ou conserver une ventilation protectrice a minima. Le chirurgien clampe alors la racine de l'aorte et administre la solution de cardioplégie, laquelle entraîne l'arrêt électromécanique du cœur et réduit ainsi la consommation en oxygène du myocarde. Les solutions de cardioplégie sont le plus souvent riches en potassium et peuvent être froides ou chaudes, continues ou discontinues. De nombreuses équipes utilisent la cardioplégie au sang plutôt que cristalloïde afin d'augmenter les apports en oxygène au niveau du myocarde. La solution de cardioplégie peut encore être administrée par voie rétrograde dans le sinus coronaire. La fréquence des réinjections dépend de la solution utilisée. Aucune solution de cardioplégie ne semble actuellement supérieure aux autres. Le monitorage standard au cours de la CEC comporte le débit de perfusion, la pression artérielle, la pression veineuse centrale, la température d'injection au niveau de la canulation aortique, la SvO_2 mesurée sur la canule veineuse, l'hématocrite, la glycémie, la gazométrie artérielle et les ionogrammes sanguins itératifs.

Sevrage de la CEC

Il est précédé d'une *check-list* de sevrage. La ventilation mécanique doit être reprise. Après reprise de l'activité électrique cardiaque ou après électrostimulation, il faut rechercher le niveau de remplissage optimal. Une fois que la pression artérielle est normalisée et que la température centrale a dépassé 35 °C, on peut commencer le sevrage de la CEC. Si l'état hémodynamique reste précaire en dépit d'un remplissage optimal, il faut utiliser des agents inotropes qui seront choisis au cas par cas en fonction du patient et de la pathologie. En cas d'échec, on pourra avoir recours à une assistance circulatoire, le plus souvent sous forme de contre-pulsion aortique. Après l'arrêt de la CEC, l'hémostase chirurgicale doit être soigneuse. Il faut antagoniser l'héparine par du sulfate de protamine et vérifier l'ACT. Le thromboélastogramme au lit du patient peut être utile, notamment en cas de dysfonction plaquettaire.

Conséquences de la CEC

La CEC provoque une activation de la coagulation, une fibrinolyse et une inflammation généralisée qui vont générer un syndrome de reperfusion. Au plan métabolique, on observe une hyperglycémie et une augmentation des hormones liées au *stress* [24]. La CEC altère l'immunité à médiation humorale et cellulaire. L'avantage de l'hypothermie sur la normothermie en termes de risque neurologique n'a pas été clairement validé et reste discuté. Sur le plan myocardique, on observe des lésions d'ischémie reperfusion constantes, se traduisant par une élévation postopératoire systématique de troponine I. Sur le plan pulmonaire, la CEC entraîne une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires ainsi qu'une inflation hydrique par altération de la perméabilité capillaire avec diminution concomitante de la capacité vitale jusqu'au septième jour postopératoire. Pour plus d'informations concernant la CEC, le lecteur est invité à consulter des ouvrages plus spécialisés.

Principales interventions chirurgicales

Chirurgie de revascularisation coronaire

La tendance actuelle est à la diminution du nombre de patients adressés pour revascularisation coronaire chirurgicale. À titre d'exemple, l'année 2005 a vu réaliser plus de 110 000 angioplasties coronaires et pour la première fois une stagnation voire une diminution du nombre de pontages chirurgicaux. Du coup, les patients adressés à la chirurgie sont souvent plus âgés et présentent des pathologies multiples et complexes. Cette tendance est à mettre en balance avec l'expérience nord-américaine qui a

récemment montré que le devenir à long terme était plus favorable après pontage qu'après angioplastie chez les patients avec au moins deux artères coronaires atteintes [25]. Dans le même temps, la chirurgie coronaire sans CEC s'est développée et ses particularités anesthésiques doivent être bien connues des anesthésistes-réanimateurs cardiaques [26]. L'intérêt de cette technique à cœur battant est qu'elle semble diminuer les emboles cérébraux, les arythmies cardiaques postopératoires et les transfusions homologues avec des résultats similaires en termes d'efficacité [27]. Réalisé avec ou sans CEC, le pontage aortocoronaire utilise des artères ou des veines. Les artères mammaires gauche et droite sont couramment employées, de même que les greffons veineux saphènes. Ces derniers nécessitent une anastomose proximale réalisée le plus souvent sous clampage latéral de l'aorte. Certaines équipes utilisent parfois l'artère radiale et beaucoup plus rarement maintenant l'artère gastro-épiploïque. Le risque des greffons artériels est le vasospasme, généralement prévenu par l'administration d'inhibiteurs calciques. Leur avantage est une meilleure perméabilité à long terme.

Les facteurs habituels de mauvais pronostic en chirurgie coronaire sont l'âge supérieur à 75 ans, l'obésité morbide, la réintervention, la chirurgie en urgence, une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection < 40 %) et l'insuffisance rénale chronique nécessitant la dialyse. Les complications mécaniques de l'infarctus du myocarde sont particulièrement graves. Elles sont représentées par la rupture cardiaque intrapéricardique, la rupture septale et l'insuffisance mitrale aiguë. Elles nécessitent pour la plupart une prise en charge en urgence. Dans le cadre de l'urgence, on recommande l'application des protocoles de référence pour l'induction en séquence rapide par l'association d'étomidate et de succinylcholine en respectant les contre-indications.

Chirurgie valvulaire

Le nombre d'interventions pour chirurgie valvulaire s'est stabilisé en France malgré la diminution des indications pour rhumatisme articulaire. Les causes dégénératives sont désormais majoritaires et concernent volontiers le sujet âgé. L'atteinte la plus fréquente est le rétrécissement aortique calcifié, devant l'insuffisance mitrale. Dans ce contexte, les effets de l'anesthésie peuvent être particulièrement dangereux et il est important de comprendre la physiopathologie des valvulopathies pour mener à bien une anesthésie raisonnée. De manière générale, les rétrécissements valvulaires sont plus risqués que les régurgitations. En cas de rétrécissement aortique, les bolus de propofol à l'induction doivent être évités. L'échocardiographie joue un rôle fondamental dans la prise en charge de ces patients, d'autant plus que les remplacements valvulaires par prothèse mécanique ou biologique cèdent de plus en plus souvent la place aux réparations valvulaires. L'insertion d'une prothèse valvulaire mécanique impose une héparinothérapie postopératoire précoce, a fortiori en position mitrale et en présence d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire. La fréquence de la chirurgie combinée, associant remplacement ou réparation valvulaire et revascularisation coronaire, est en augmentation constante et majore considérablement le risque opératoire [28]. L'association chirurgie mitrale et revascularisation coronaire semble particulièrement à risque. Par ailleurs, l'hypertension artérielle pulmonaire pré-opératoire est un facteur bien identifié de mauvais pronostic. Les urgences valvulaires sont représentées par les endocardites aiguës infectieuses. Les spécificités de la prise en charge anesthésique de chaque type d'atteinte valvulaire dépassent le cadre de ce chapitre et le lecteur est invité à consulter des ouvrages plus spécialisés. Récemment, les procédures valvulaires aortiques (TAVI) et mitrales (Mitraclip) percutanées ont vu leurs indications augmenter et elles sont probablement en train de révolutionner le paysage de la chirurgie valvulaire. Ces procédures hybrides présentent des particularités pour la prise en charge anesthésique qui doivent être bien connues [29]. La chirurgie mitrale vidéoscopique demande une exclusion bronchique sélective et une expertise en échocardiographie. La chirurgie robotique demande un entraînement de l'ensemble de l'équipe en veillant particulièrement au risque d'hyperpression thoracique.

Pathologie péricardique

On distingue la tamponnade qui nécessite une évacuation en urgence de la péricardite chronique constrictive. Cependant, les deux pathologies se caractérisent par une gêne au remplissage ventriculaire droit puis gauche par augmentation de la pression intrapéricardique et égalisation des pressions atriales et ventriculaires en diastole. La conséquence en est une baisse du volume d'éjection ventriculaire. La tamponnade se traduit le plus souvent par un état de choc avec cyanose dans le territoire cave supérieur, turgescence jugulaire et augmentation de la pression veineuse centrale. Le maintien du débit cardiaque est obtenu par l'augmentation du remplissage vasculaire et l'accélération de la fréquence cardiaque. Le diagnostic positif de tamponnade repose sur l'échocardiographie, même si les images ne sont pas toujours en rapport avec la sévérité du tableau clinique [30]. Il est recommandé de monitorer la pression artérielle de manière invasive avant l'induction anesthésique. L'antisepsie chirurgicale est réalisée et le chirurgien habillé avant l'induction de l'anesthésie. Il faut par ailleurs limiter les pressions ventilatoires positives jusqu'au drainage de l'épanchement car le risque de désamorçage ventriculaire gauche par augmentation de la post-charge du ventricule droit induit par la ventilation mécanique est réel. Le patient est le plus souvent induit en position assise. En cas de collapsus, on a recours au remplissage vasculaire et aux sympathomimétiques. La prise en charge de la péricardite chronique constrictive est souvent moins dangereuse. Cependant, le geste est plus long et peut nécessiter le recours à la CEC. Une dysfonction ventriculaire droite secondaire est loin d'être exceptionnelle.

Chirurgie de l'aorte thoracique

La prise en charge des lésions de l'aorte thoracique se fait souvent dans le contexte de l'urgence. De manière générale, il faut éviter les à-coups tensionnels à l'induction qui peuvent avoir des conséquences fâcheuses sur une aorte déjà fragilisée. Les vasodilatateurs et/ou l'esmolol peuvent être utilisés. Selon le siège de la lésion, la technique de prise en charge est variable. On peut avoir recours à l'arrêt de la circulation cérébrale avec hypothermie profonde (température cérébrale de 18 °C) ou perfusion cérébrale avec du sang froid (antérograde ou rétrograde) dans les réparations de la crosse aortique. Pour la prise en charge des anévrysmes de

l'aorte thoracique descendante, le monitorage de la pression du liquide céphalorachidien peut être utile pour diminuer le risque de paraplégie postopératoire. Il faut parallèlement maintenir une pression artérielle suffisante pour avoir une pression de perfusion médullaire adéquate. Pour les différentes pathologies de l'aorte thoracique, le monitorage de la pression artérielle invasive doit se faire par un cathéter artériel situé dans l'artère radiale droite puisque l'artère sous-clavière gauche est susceptible d'être clampée pendant la chirurgie.

Rupture traumatique de l'aorte

Elle survient volontiers dans un contexte de polytraumatisme et siège le plus souvent dans la région de l'isthme. Le diagnostic doit être évoqué devant une notion de choc avec décélération brutale. La confirmation diagnostique repose sur la tomodensitométrie corps entier dans le cadre du bilan initial lésionnel d'un polytraumatisé ou sur l'échocardiographie transœsophagienne [31]. Le traitement chirurgical consiste en un remplacement prothétique de la partie endommagée de l'aorte sous CEC fémorofémorale. La prise en charge anesthésique repose sur la prévention de l'aggravation des lésions aortiques (maintien d'une PAS inférieure à 100 mmHg par l'utilisation de bêtabloquants en l'absence de choc hémorragique). Par ailleurs, le recours à la ventilation unipulmonaire avec exclusion du poumon gauche facilite le geste chirurgical. Actuellement, la majorité des ruptures de l'isthme aortique est traitée par endoprothèse par voie artérielle fémorale.

Dissection aortique

La dissection aortique consiste en la création d'un faux chenal entre l'intima et la média de l'artère, progressant dans le sens antérograde et/ou rétrograde à partir d'une porte d'entrée. On distingue classiquement les dissections aortiques de type A (intéressant l'aorte thoracique ascendante et nécessitant la prise en charge chirurgicale car elle risque de s'étendre aux coronaires ou aux artères à destination céphalique) des dissections aortiques de type B (épargnant l'aorte thoracique ascendante). Les complications classiques de la dissection aortique sont l'extension à la valve aortique et aux coronaires avec risques d'insuffisance aortique aiguë, d'ischémie myocardique et de tamponnade. Par ailleurs, il faut se méfier car certaines dissections aortiques ont pu faire suspecter à tort un infarctus du myocarde avec administration de traitements anticoagulants à la prise en charge initiale [32]. Il faut également monitorer la pression artérielle de manière invasive avant l'induction anesthésique en ayant souvent recours aux vasodilatateurs et à l'esmolol. L'objectif est de diminuer la tension pariétale de l'aorte, on maintient donc une pression artérielle systémique inférieure à 100 mmHg.

Anévrysmes de l'aorte thoracique

Les anévrysmes proviennent d'une dilatation de l'aorte initiale qui peut évoluer vers la compression des organes voisins ou vers la fissuration. L'indication des anévrysmes de l'aorte ascendante est chirurgicale quand le diamètre devient supérieur à 60 mm. La prise en charge peut imposer le recours à la CEC avec hypothermie profonde et arrêt circulatoire ou à la perfusion cérébrale si la crosse est atteinte. Les complications de la prise en charge de l'anévrysme de l'aorte thoracique sont l'ischémie cérébrale et/ou myocardique, les emboles cérébraux et l'hémorragie postopératoire par lâchage des sutures aortiques.

Coarctations aortiques

Les sténoses ou coarctations de l'isthme aortique sont le plus souvent d'origine congénitale et en dehors du contexte de l'urgence. Dans ce contexte, le clampage aortique est mieux toléré que dans les autres pathologies en raison du développement d'un réseau collatéral. Le risque postopératoire majeur est l'hypertension artérielle avec possibilité de lâchage de suture.

Chirurgie de l'embolie pulmonaire

Les indications d'embolectomie chirurgicale sont devenues rares et se rencontrent essentiellement quand l'utilisation des fibrinolytiques est contre-indiquée et l'hémodynamique instable en raison de l'embolie elle-même. Dans ces situations, l'embolie pulmonaire est responsable d'une augmentation brutale et majeure de la post-charge du ventricule droit avec réalisation d'un tableau de cœur pulmonaire aigu. La prise en charge repose sur le traitement de la défaillance cardiaque, de l'hypotension artérielle et de l'hypoxémie. L'intubation et la ventilation mécanique dans ces situations peuvent avoir des conséquences dramatiques en raison de la majoration de la post-charge ventriculaire droite. Par conséquent, l'induction anesthésique doit être réalisée après installation chirurgicale du patient. Par ailleurs, la mise en place de la CEC peut se faire par une canulation fémorofémorale sous anesthésie locale et avant induction. Les sympathomimétiques et l'inhalation de monoxyde d'azote sont souvent nécessaires.

Transplantation cardiaque

La transplantation cardiaque a pour indication les cardiopathies primitives ou ischémiques entraînant un score NYHA égal à 4, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 20 %, une VO_2 maximale inférieure à 14 mL/kg/min et dont la prise en charge échappe au traitement médical optimal. L'hypertension artérielle pulmonaire (résistances artérielles pulmonaires supérieures à 8 unités Wood soit 640 dyn/s/cm^5 ou gradient transpulmonaire supérieur à 15 mmHg), le diabète insulinodépendant avec atteinte organique grave ainsi que les pathologies neuropsychiatriques graves sont des contre-indications usuelles. L'anesthésie pour transplantation cardiaque intervient chez un patient dont la fonction cardiaque est particulièrement dégradée. Il convient donc d'adapter le protocole d'induction en conséquence. Par ailleurs, les transplantations ont souvent lieu dans le cadre de l'urgence chez des patients à estomac plein, ce qui peut nécessiter une induction en séquence rapide. Le monitorage est celui d'une chirurgie cardiaque sous CEC. Un cathéter de Swan-Ganz à SvO_2 et à débit continu, avec mesure de la fraction d'éjection droite, peut y être associé. L'extrémité du cathéter est positionnée dans la veine cave supérieure au moment de la suture des oreillettes ou de la veine cave. La compatibilité ABO, un *cross-match* s'il existe des anticorps irréguliers, ainsi qu'une adéquation poids/taille entre donneur et receveur sont nécessaires. L'évaluation du greffon est faite sur les circonstances de la mort cérébrale ainsi que sur l'échocardiographie et les doses d'agents inotropes nécessaires. La transplantation cardiaque entraîne une dénervation initiale du cœur responsable d'une modification de la fréquence cardiaque avec une tachycardie ou une bradycardie par dysfonction sinusale, ainsi que d'une altération du baroréflexe diminuant en particulier la réponse à l'hypovolémie. Immédiatement après la greffe, le cœur transplanté va devoir

s'adapter à une éventuelle hypertension artérielle pulmonaire. L'introduction d'inotropes dans ce contexte est fréquente : adrénaline, voire inhibiteurs de la phosphodiestérase III (milrinone) pour la fonction systolique ventriculaire gauche et droite. L'isoprénaline peut être utilisée en raison des phénomènes de bradycardie précédemment décrits et de l'hypertension artérielle pulmonaire. Le traitement de la défaillance ventriculaire droite passe par le NO inhalé (baisse d'une éventuelle HTAP), voire par la mise en place précoce d'une assistance mécanique ventriculaire droite temporaire. Le problème postopératoire le plus fréquemment rencontré dans le contexte de la transplantation cardiaque est la dysfonction du greffon. Cette dysfonction peut être liée à des problèmes de protection myocardique, de souffrance myocardique chez le donneur, d'inadaptation de la taille du greffon par rapport au poids et à la taille du receveur, ou à une hypertension artérielle pulmonaire réalisant alors un tableau de défaillance ventriculaire droite. Le traitement immunosuppresseur est débuté dès la phase péri-opératoire. Le rejet doit être suspecté devant une diminution du temps de relaxation isovolumétrique en échocardiographie et confirmé par une biopsie endomyocardique. Il est important que le diagnostic soit fait avant l'altération de la fonction systolique car le pronostic vital serait déjà engagé. La mortalité hospitalière de la transplantation cardiaque est de l'ordre de 30 %.

Cardiopathies congénitales de l'enfant et de l'adulte

Avec les progrès réalisés par la prise en charge médicochirurgicale des cardiopathies congénitales du nouveau-né et du nourrisson, le nombre des patients atteignant l'âge adulte augmente progressivement et nécessite souvent une réintervention. On observe classiquement trois situations : les cardiopathies sévères non opérées, les cardiopathies sévères qui ont déjà été opérées et les cardiopathies négligées et non opérées qui se sont compliquées et qui ont évolué vers l'insuffisance cardiaque. L'un des problèmes classiques des cardiopathies congénitales non opérées est représenté par le phénomène d'Eisenmenger qui consiste en une hypertension artérielle pulmonaire fixée après évolution sur plusieurs années d'un shunt gauche-droit. Chez l'adulte, l'une des pathologies le plus fréquemment rencontrée est la communication interauriculaire. Il faut porter une attention particulière à l'absence d'injection de bulles en cas de shunt droit-gauche en raison du risque d'embolie gazeuse.

Tumeurs cardiaques

La tumeur est le plus souvent bénigne et représentée dans la très grande majorité des cas par le myxome de l'oreillette gauche. Sa gravité potentielle réside à la fois dans le risque d'enclavement à travers la valve mitrale et dans le risque emboligène. La prise en charge anesthésique est sans particularité.

Prise en charge postopératoire

Complications hémodynamiques

Les variations hémodynamiques en période postopératoire de chirurgie cardiaque sont importantes pour de nombreuses raisons. La CEC induit un grand nombre de modifications physiologiques et le geste chirurgical de nouvelles contraintes hémodynamiques susceptibles de déstabiliser un équilibre souvent précaire. Par ailleurs, comme pour tout geste chirurgical, l'anesthésie a des conséquences sur le système circulatoire du patient. Ainsi, la période postopératoire s'accompagne de modifications physiologiques capables de bouleverser l'équilibre hémodynamique : le retour à la normothermie avec redistribution des flux sanguins régionaux, la douleur avec la tachycardie et l'augmentation des besoins myocardiques en oxygène qu'elle induit, les frissons, le sevrage de la ventilation mécanique ou encore la suppression de la vasoplégie induite par les agents anesthésiques sont des exemples de modifications physiologiques qui surviennent en postopératoire.

Défaillances circulatoires aiguës

Trois grands mécanismes macrocirculatoires peuvent entraîner une défaillance circulatoire aiguë postopératoire en chirurgie cardiaque : l'hypovolémie, la dysfonction vasculaire et la dysfonction myocardique. Le diagnostic différentiel repose principalement sur l'échocardiographie.

L'hypovolémie efficace postopératoire est très fréquente (environ 50 % des cas) et répond à de multiples causes. Ainsi, aux côtés du syndrome hémorragique aigu grave, l'hémodilution, l'augmentation de la perméabilité capillaire post-CEC, l'administration intempestive de diurétiques, le réchauffement postopératoire ou le retard de compensation des pertes opératoires sont autant de causes d'hypovolémie. Le diagnostic positif n'est pas évident, compliquant en pratique la réalité de l'optimisation hémodynamique. Les signes clinicobiologiques habituels ne permettent d'aboutir au diagnostic qu'environ une fois sur deux et les limites des indices statiques pour la prédiction de la réponse au remplissage vasculaire, sont maintenant bien connues. Il est donc logique de recourir à différents indices dynamiques dérivés du signal de pression artérielle ou de pléthysmographie ou encore du Doppler œsophagien ou de l'échocardiographie. La maîtrise de plusieurs de ces indices permet de s'adapter aux différentes situations cliniques rencontrées en pratique. Le saignement postopératoire doit être compensé avec rigueur et s'accompagner de la correction d'éventuels troubles de l'hémostase, fréquents après la CEC. En cas de saignement chirurgical, il faut savoir poser l'indication d'une reprise chirurgicale en gardant à l'esprit qu'elle génère une augmentation de la morbimortalité postopératoire [33].

La dysfonction myocardique, longtemps appelée syndrome de bas débit cardiaque postopératoire, est classiquement définie par un index cardiaque inférieur à 2,2 L/min/m^2, des résistances artérielles élevées, des pressions de remplissage élevées et une baisse de la SvO_2, associés aux signes cliniques et biologiques de l'état de choc. Beaucoup moins fréquente (environ 15 % des cas), elle répond à de nombreuses causes : ischémie aiguë par déséquilibre de la balance énergétique du myocarde, spasme artériel coronaire, défaut de protection myocardique, sidération aiguë myocardique, dysfonction ou thrombose précoce de pontage aortocoronaire, tamponnade ou dysfonction valvulaire. L'échocardiographie est d'un grand intérêt diagnostique et permet à elle seule de poser l'indication éventuelle d'une reprise chirurgicale en urgence. Si besoin, on aura recours à un ou plusieurs agents inotropes positifs. Les recommandations européennes proposent la dobutamine, l'adrénaline, un inhibiteur des phosphodiestérases de type III (la milrinone) ou le lévosimendan [34]. Aucune donnée ne permet actuellement

de privilégier un de ces agents en termes d'amélioration de la survie. Le choix dépend donc surtout du tableau hémodynamique, en gardant bien présent à l'esprit le risque de surmorbidité lié à l'utilisation des inotropes positifs dans ce contexte [35]. Il semble raisonnable de privilégier la dose efficace la plus faible pour la durée la plus courte possible. Un ballon de contre pulsion intra-aortique peut être utile dans certains cas. Si le bas débit cardiaque persiste, l'équipe médicochirurgicale peut avoir recours à une technique d'assistance uni- ou biventriculaire.

La persistance d'une hypotension artérielle après correction d'une hypovolémie et l'absence de dysfonction myocardique objectivée à l'échocardiographie fait envisager la possibilité d'une dysfonction vasculaire. Assez fréquente (de l'ordre de 35 %), elle entre dans le cadre de ce que l'on appelait le syndrome hyperkinétique, associant une hypotension artérielle à un index cardiaque supérieur à 2,5 L/min/m^2, une pression de l'oreillette droite inférieure à 5 mmHg, une PAPO inférieure à 10 mmHg et des résistances périphériques basses inférieures à 800 dyn/s/cm^5.
La dysfonction vasculaire s'intègre dans le cadre du syndrome inflammatoire systémique. Les patients doivent être traités afin de rétablir rapidement une pression de perfusion systémique par la correction d'une éventuelle anémie et l'adjonction de vasoconstricteurs comme la noradrénaline ou la phényléphrine, voire la terlipressine à l'occasion. Il peut être nécessaire d'augmenter fortement les doses de vasoconstricteurs, l'hyporéactivité vasculaire aux catécholamines faisant partie intégrante du tableau clinique. Non traité, le syndrome hyperkinétique est responsable d'une morbimortalité qui s'élève jusqu'à 25 %.

Poussées hypertensives

Les poussées hypertensives postopératoires sont fréquentes (30 à 50 % des patients) en particulier en cas d'hypertension artérielle pré-opératoire, après revascularisation coronaire et après chirurgie de l'aorte thoracique. L'hypothermie et les frissons peuvent favoriser l'hypertension artérielle. Ces poussées doivent être traitées en raison du risque hémorragique qu'elles entraînent. De plus, par l'augmentation de la post-charge, elles entraînent un risque de défaillance ventriculaire gauche chez les patients dont la fraction d'éjection était préalablement altérée. Le traitement repose sur le réchauffement, l'analgésie et les agents anti-hypertenseurs. Les antihypertenseurs ne doivent pas être dépresseurs myocardiques, à l'image des alphabloquants comme l'urapidil ou le nitroprussiate de sodium, ou faiblement dépresseurs myocardiques comme la nicardipine. Il est également possible d'utiliser les bêtabloquants injectables (esmolol, aténolol, acébutolol) en cas de poussée hypertensive associée à une tachycardie chez les patients à fraction d'éjection VG conservée.

Troubles du rythme supraventriculaires

Les épisodes d'arythmie complète par fibrillation auriculaire postopératoire surviennent chez 15 à 40 % des patients [36]. Ils sont favorisés par l'âge et sont responsables d'une augmentation de la durée du séjour hospitalier. Leur traitement préventif est assez décevant et repose selon les équipes sur l'association de digitaliques, d'amiodarone et de bêtabloquants. Ces troubles du rythme supraventriculaires sont parfois mal tolérés, en particulier chez les patients présentant une dysfonction diastolique. Leur traitement curatif est basé sur l'amiodarone, le magnésium, les bêtabloquants et sur la cardioversion externe.

Hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire se rencontre fréquemment après chirurgie cardiaque pédiatrique et chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire pré-opératoire. Les facteurs favorisants sont nombreux : hypoxémie, acidose, hypercapnie, libération de substances vasoconstrictrices par les leucocytes ou les plaquettes activées, le réveil, la douleur, les aspirations trachéales ou l'injection de protamine. L'hypertension artérielle pulmonaire peut entraîner une dysfonction aiguë ventriculaire droite. Si elle se pérennise, on peut même observer une défaillance cardiaque globale. Le traitement repose sur l'éviction des facteurs favorisants, sur le support inotrope positif, la vasodilatation artérielle pulmonaire (monoxyde d'azote ou prostacycline inhalés) et la vasoconstriction artérielle systémique en cas d'hypotension systémique associée.

Autres complications

Complications neurologiques

Elles sont représentées à la fois par les accidents vasculaires cérébraux focalisés (1 à 3 %) et par les dysfonctions cognitives postopératoires (30 à 65 % des patients). Les principales étiologies sont les emboles cérébrales (athérome aortique, emboles gazeux) et l'hypoperfusion accentuée par les lésions d'ischémie-reperfusion. Différentes interventions ont prouvé un certain bénéfice pour la prévention des événements neurologiques : la manipulation précautionneuse de l'aorte ascendante (risque de migration d'emboles calcaires), le contrôle glycémique, le maintien d'une pression artérielle moyenne supérieure à 50 mmHg. D'autres lésions plus périphériques sont également possibles : lésions du plexus brachial, du nerf phrénique et de certaines paires crâniennes dont le nerf optique.

Complications respiratoires

La chirurgie cardiaque entraîne des modifications importantes de la mécanique ventilatoire dominées par une diminution de la capacité vitale et de la capacité résiduelle fonctionnelle. La complication la plus sévère est l'œdème aigu pulmonaire, d'origine cardiogénique ou lésionnelle (l'ancien poumon de CEC). Ce dernier s'intègre dans le cadre plus global du syndrome inflammatoire systémique postopératoire. Sa fréquence a régressé avec l'amélioration des techniques de CEC. Une paralysie phrénique peut être à l'origine d'une difficulté de sevrage ventilatoire. Les atélectasies pulmonaires sont fréquentes en période postopératoire du fait de la durée de l'intervention chirurgicale en décubitus dorsal et de la rétraction pulmonaire peropératoire. La kinésithérapie joue un rôle fondamental dans la prise en charge de ces patients et s'intègre dans une stratégie globale de physiothérapie respiratoire, faisant également une large place à la ventilation non invasive avec pression expiratoire positive. Enfin, les pneumopathies infectieuses sont loin d'être exceptionnelles. Leur prévention et leur traitement ne diffèrent pas des recommandations habituelles.

Complications rénales

La survenue d'une dysfonction rénale est une complication grave et fréquente après une chirurgie cardiaque. Sa fréquence exacte varie cependant avec la définition retenue : 1 à 2 % si l'on considère exclusivement le recours à l'épuration extrarénale, 15 à 20 % si l'on prend en compte les variations de la créatininémie [37]. Les principaux facteurs de risque sont désormais bien décrits dans

la littérature mais très peu sont finalement contrôlables. Une des difficultés réside dans l'évaluation précise de la fonction rénale basale. La créatininémie seule étant très peu sensible, il faut recourir à l'estimation de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft ou l'équation de la MDRD (*modification of diet in renal disease study*). La physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë postopératoire est celle d'une nécrose tubulaire aiguë. Le rôle de la CEC est probable : syndrome inflammatoire systémique, réduction du débit sanguin rénal. La survenue d'une dysfonction rénale est un facteur de mauvais pronostic à court et probablement long terme. L'association avec le pronostic est d'autant plus marquée que la fonction rénale de base est altérée. Aucun traitement médicamenteux n'a fait la preuve de son efficacité en termes de prévention. L'hypovolémie doit certainement être évitée et l'optimisation hémodynamique favorisée. La chirurgie coronaire sans CEC semble réduire la prévalence des dysfonctions rénales postopératoires en chirurgie cardiaque. La stratification du risque par la génétique est une piste de recherche intéressante.

Complications infectieuses et de décubitus

La médiastinite reste l'une des complications les plus redoutées après une chirurgie cardiaque bien que le pronostic soit désormais moins grave [38]. Cette amélioration du pronostic est secondaire à une meilleure prise en charge globale : détection et diagnostic positif plus précoces grâce à la ponction sternale étagée à l'aiguille, permettant un traitement adapté avant l'apparition des signes de défaillances viscérales. Ce traitement associe une mise à plat chirurgicale la plus précoce possible et une antibiothérapie adaptée et prolongée quatre à six semaines. La fermeture sur drains de Redon multiples est maintenant le plus souvent possible et représente la technique chirurgicale de référence. La survenue d'une médiastinite entraîne un allongement important de la durée d'hospitalisation et la mortalité hospitalière globale avoisine encore les 10 %. Tous les efforts de prévention doivent donc être rigoureusement entrepris, contrôlés et prolongés afin de réduire l'incidence de survenue des médiastinites. Il appartient à chaque service de chirurgie cardiaque de mettre en place une veille sanitaire permanente en collaboration avec les services de microbiologie et d'hygiène hospitalière. La prévention des complications des lésions et des infections liées aux techniques invasives, la prévention des escarres et des lésions oculaires représentent un défi permanent chez les patients atteints de défaillances multiviscérales. À cet effet, des procédures adaptées connues de tous doivent exister au sein des unités de réanimation.

Conclusion

La chirurgie cardiaque a beaucoup évolué au cours des vingt dernières années. Cette évolution est due en partie aux progrès spectaculaires de l'anesthésie et de la réanimation. Les progrès les plus significatifs sont liés aux molécules utilisées en anesthésie, aux progrès de la CEC et à l'avènement de l'échocardiographie per- et postopératoire. Les patients adressés en chirurgie cardiaque sont aujourd'hui souvent plus âgés et présentent des pathologies multiples qui alourdissent leur prise en charge postopératoire. Le rôle de l'anesthésiste-réanimateur dans cette spécialité est essentiel. La bonne connaissance de la physiopathologie ainsi que des technologies qui entourent cette spécialité doit être systématiquement mise à jour pour améliorer la prise en charge des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ouattara A, Benhaoua H. Scores en chirurgie cardiaque: intérêt pratique. In: Fellahi JL. Anesthésie-réanimation en chirurgie cardiaque. Nouveaux concepts et perspectives. Rueil-Malmaison: Arnette (éd); 2006. p. 39-45.
2. Fellahi JL, Piriou V, Longrois D. Biomarqueurs cardiovasculaires dans la stratification du risque opératoire. Ann Fr Anesth Réanim. 2011;30:126-140.
3. Samama CM, Bastien O, Forestier F, Denninger MH, Isetta C, Juliard JM, et al. Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the French society of anesthesiology and intensive care (Sfar) 2001-summary statement. Can J Anaesth. 2002;49:S26-S35.
4. Ascione R, Ghosh A, Rogers CA, Cohen A, Monk C, Angelini GD. In-hospital patients exposed to clopidogrel before coronary artery bypass graft surgery: a word of caution. Ann Thorac Surg. 2005;79:1210-6.
5. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery:a meta-analysis of randomized clinical trials. J Cardiothorac Vasc Anesthesia. 2007;21:502-11.
6. Symons JA, Myles PS. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery:a meta-analysis. Br J Anaesth. 2006;97:127-36.
7. Yu CH, Beattie WS. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. Can J Anaesth. 2006;53:906-18.
8. Rauf K, Vohra A, Fernandez-Jimenez P, O'Keeffe N, Forrest M. Remifentanil infusion in association with fentanyl-propofol anesthesia in patients undergoing cardiac surgery: effects on morphine requirement and postoperative analgesia. Br J Anaesth. 2005;95:611-5.
9. Chaney MA. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. Anesth Analg. 2006;102:45-64.
10. Fellahi JL. Monitorage de l'opéré en chirurgie cardiaque adulte. In: Fellahi JL. Anesthésie-réanimation en chirurgie cardiaque. Nouveaux concepts et perspectives. Rueil-Malmaison: Arnette (éd); 2006. p. 47-53.
11. Cannesson M. Arterial pressure variation and goal-directed fluid therapy. J Cardiothorac Vasc Anesthesia. 2010;24:487-97.
12. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. Chest. 2008;134:172-8.
13. Grigore AM, Grocott HP, Mathew JP, Phillips-Bute B, Stanley TO, Butler A, et al. The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery. Anesth Analg. 2002;94:4-10.
14. Longrois D, Pouard P et le groupe de travail sur l'amélioration des conditions de sécurité de la circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque. Recommandations concernant le monitorage et les dispositifs de sécurité pour la circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque. Décembre 2004; www.has-sante.fr
15. Abel RM, Buckley MJ, Austen WG, Barnett GO, Beck CH Jr, Fischer JE. Etiology, incidence and prognosis of renal failure following cardiac operations. Results of a prospective analysis of 500 consecutive patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 1976;71:323-33.
16. Peyton PJ, Chong SW. Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care. Anesthesiology. 2010;113:1220-35.
17. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. Br J Anaesth. 2009;103(SupplI):i3-i13.
18. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Wagner D, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. JAMA. 1996;276:889-97.
19. Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C, Kilger E, Goedje O, Lamm P, et al. Stroke volume variation for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. Intensive Care Med. 2002;28:392-8.

20. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guidelines update for the clinical application of echocardiography-summary article: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (ACC/AHA/ASE committee to update the 1997 guidelines on the clinical application of echocardiography). J Am Coll Cardiol. 2003;42:954-70.
21. Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S, Stewart WJ, Weiss RL, Mark JB, et al. ASE/SCA Guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination:recommendations of the American society of echocardiography and the Society of cardiovascular anesthesiologists task force for certification in perioperative transesophageal echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 1999;12:884-900.
22. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Pribble CG. Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: a meta-analysis of the literature. Crit Care Med. 1996;24:2053-8.
23. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J 3rd. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. Circulation. 2006;113:960-8.
24. Lehot JJ, Villard J, Piriz H, Philbin DM, Carry PY, Gauquelin G, et al. Hemodynamic and hormonal responses to hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1992;6:132-9.
25. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. N Engl J Med. 2005;352:2174-83.
26. Decoene C, Fayad G. Chirurgie coronaire sans circulation extracorporelle: implications pour l'anesthésiste réanimateur. In: Fellahi JL. Anesthésie-réanimation en chirurgie cardiaque. Nouveaux concepts et perspectives. Rueil-Malmaison: Arnette (éd); 2006. p. 109-19.
27. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med. 2004;350:21-8.
28. Fellahi JL, Hedoire F, Le Manach Y, Monier E, Guillou L, Riou B. Determination of the threshold of cardiac troponin I associated an adverse postoperative outcome after cardiac surgery: a comparative study between coronary artery bypass graft, valve surgery, and combined cardiac surgery. Crit Care. 2007;11:R106.
29. Guinot PG, Depoix JP, Etchegoyen L, Benbara A, Provenchère S, Dilly MP, et al. Anesthesia and perioperative management of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: analysis of 90 consecutive patients with focus on perioperative complications. J Cardiothorac Vasc Anesthesia, 2010;24:752-61.
30. Fowler NO. Cardiac tamponade. A clinical or an echocardiographic diagnosis? Circulation. 1993;87:1738-41.
31. Vignon P, Boncoeur MP, François B, Rambaud G, Maubon A, Gastinne H. Comparison of multiplane transesophageal echocardiography and contrast-enhanced helical CT in the diagnosis of blunt traumatic cardiovascular injuries. Anesthesiology. 2001;94:615-22.
32. Cannesson M, Burckard E, Lefèvre M, Bastien O, Lehot JJ. Facteurs de risque de mortalité après chirurgie pour dissection aortique de type A : impact des traitements antithrombotiques pré-opératoires. Ann Fr Anesth Réanim. 2004;23:568-74.
33. Unsworth-White MJ, Herriot A, Valencia O, Poloniecki J, Smith EE, Murday AJ, et al. Resternotomy for bleeding after cardiac operation:a marker for increased morbidity and mortality. Ann Thorac Surg. 1995;59:664-7.
34. Mebazaa A, Pitsis AA, Rudiger A, Toller W, Longrois D, Ricksten SE, et al. Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. Crit Care. 2010;14:201.
35. Fellahi JL, Parienti JJ, Hanouz JL, Plaud B, Riou B, Ouattara A. Perioperative use of dobutamine in cardiac surgery and adverse cardiac outcome. Propensity-adjusted analyses. Anesthesiology. 2008;108:979-87.
36. Hogue CW Jr, Palin CA, Arrowsmith JE. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices Anesth Analg. 2006;103:21-37.
37. Provenchère S, Etchegoyen L, Berroëta C, et al. Dysfonction rénale postopératoire après chirurgie cardiaque. In: Fellahi JL. Anesthésie-réanimation en chirurgie cardiaque. Nouveaux concepts et perspectives. Rueil-Malmaison: Arnette (éd); 2006. p. 191-205.
38. Augustin P, Leport Y, Nassik H, et al. Point sur les médiastinites postopératoires. In: Fellahi JL. Anesthésie-réanimation en chirurgie cardiaque. Nouveaux concepts et perspectives. Rueil-Malmaison: Arnette (éd); 2006. p. 207-22.

29 ANESTHÉSIE EN CHIRURGIE THORACIQUE

Morgan LE GUEN et Marc FISCHLER

La principale cause de résection pulmonaire est le cancer bronchopulmonaire qui représente 25 % des décès par cancer chez les femmes et plus de 30 % chez les hommes avec une survie à 5 ans globale inférieure à 15 %. L'allongement de l'espérance de vie et le tabagisme féminin laissent envisager une augmentation de son incidence.

La prise en charge anesthésique d'un patient de chirurgie thoracique pose plusieurs problèmes spécifiques : comprendre les étapes de l'évaluation pré-opératoire, connaître les diverses modalités techniques de l'intubation sélective, savoir conduire une ventilation unipulmonaire, choisir et mettre en place une technique d'analgésie adéquate, traiter les complications postopératoires précoces. Ces différents points seront abordés successivement.

Conduite anesthésique pour lobectomie pulmonaire

Évaluation pré-opératoire

L'évaluation pré-opératoire doit permettre de situer le patient entre deux risques : le risque à court terme (morbimortalité hospitalière) et le risque à long terme d'une insuffisance respiratoire. En dehors des cas où un médecin anesthésiste-réanimateur participe à la réunion de concertation pluridisciplinaire, l'indication opératoire a toujours été validée avant la consultation pré-anesthésique. Le médecin anesthésiste-réanimateur doit néanmoins reprendre les éléments de cette évaluation et la compléter si elle a été réduite au problème pulmonaire.

Exploration de l'ensemble cœur-poumons-muscle

Gazométrie artérielle et épreuves fonctionnelles respiratoires avec la mesure du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) par la technique de spirométrie forcée directe sont les éléments classiques de l'évaluation pré-opératoire mais ils n'évaluent pas l'ensemble cœur-poumons-muscle. La mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO), évaluant la diffusion alvéolocapillaire et donc le système respiratoire dans sa globalité (ventilation, diffusion, circulation, hémoglobine), est rarement pratiquée. L'épreuve d'effort sur bicyclette ou tapis roulant avec mesure de la consommation d'oxygène (VO_2 max) peut être remplacée par des tests de réalisation plus simple : test de marche de 6 minutes qui est peu reproductible, test de montée de marches qui a pu être standardisé en convertissant le nombre de marches montées en une distance d'ascension parcourue (nombre de marche × hauteur de la marche), test de la navette qui consiste à faire parcourir au patient des allers-retours de 10 mètres en augmentant la vitesse de marche toutes les minutes. Ce dernier test, très reproductible, a le meilleur ratio entre prédictibilité et faisabilité pour un coût modeste. Il possède une bonne valeur prédictive négative en distinguant notamment les patients à bas risque respiratoire.

Quelques valeurs clés peuvent être mises en avant :

– une valeur de VEMS prédictif postopératoire inférieure à 30 % de la valeur théorique est considérée habituellement comme contre-indiquant toute exérèse pulmonaire (partielle ou totale) ;

– une distance de 450 mètres au test de la navette équivaut à une VO_2 maximale supérieure à 15 mL/kg/min ;

– une désaturation d'au moins 4 % lors du test de la navette est un signe prédictif de complications respiratoires postopératoires ;

– ne pas pouvoir monter l'équivalent de 12 mètres prédit un accroissement du risque de décès de 2 à 13 fois en comparaison avec le fait de pouvoir monter au moins 22 mètres ;

– ne pas pouvoir monter plus de 2 étages correspond à une VO_2 maximale inférieure à 12 mL/kg/min ;

– la capacité de monter 5 étages au moins correspond à une VO_2 maximale supérieure à 20 mL/kg/min.

Ainsi, il paraît inutile de faire des explorations complémentaires si un patient programmé pour une lobectomie peut monter 3 étages et 5 étages pour une pneumonectomie.

Stratégies d'investigation

La plupart des équipes recourent à des algorithmes décisionnels. Une « stratégie classique » repose sur le calcul du VEMS prédictif postopératoire (VEMS ppo) donné par :

VEMS ppo = VEMS pré-opératoire × (1 – contribution fonctionnelle du parenchyme réséqué).

Le calcul utilise une approche anatomique avec le décompte des segments bronchiques réséqués (10 segments à droite et 9 à gauche) ou fonctionnelle (scintigraphie de perfusion/ ventilation en cas de pneumonectomie et scanner en cas de lobectomie). Le risque d'une complication grave est très faible si le VEMS prédictif postopératoire est supérieur à 40 %, il est quasi constant en deçà de 30 % justifiant alors une abstention chirurgicale.

Cette stratégie basée sur le VEMS prédictif postopératoire tend à être remplacée par une stratégie considérant le risque cardiovasculaire en première ligne (Figure 29-1) [1].

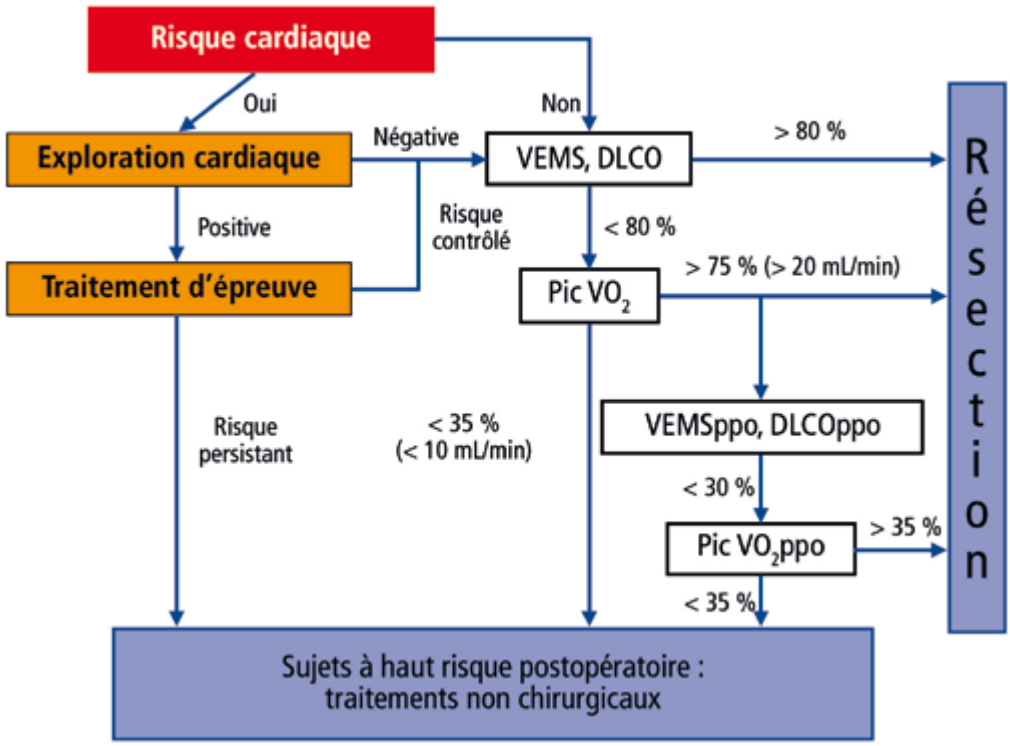


Figure 29-1 Proposition de stratégie pré-opératoire de chirurgie d'exérèse pulmonaire (d'après [1]).
DLCO : capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone ; DLCOppo : valeur prédictive de la DLCO postopératoire ; Pic VO_2 : VO_2 moyennée sur 20 à 30 s, enregistrée à l'effort ; Pic VO_2ppo : valeur prédictive du Pic VO_2 postopératoire ; VEMS : volume expiré maximal en une seconde ; VEMSppo : valeur prédictive du VEMS postopératoire.

Remarques

Les stratégies d'évaluation pré-opératoire ne prennent pas en compte la technique d'analgésie, la pratique d'une ventilation non invasive ou d'une réhabilitation. De plus, les investigations doivent être adaptées dans les cas de plus en plus fréquents de patients du quatrième âge et de ceux ayant bénéficié d'une chimiothérapie pré-opératoire.

L'évaluation du risque de mortalité hospitalière peut être réalisée en utilisant le Thoracoscore (http://www.sfar.org/scores/thoracoscore.php) qui prend en compte l'âge, le sexe, le score ASA, le statut fonctionnel, la dyspnée, la notion d'urgence, le type de chirurgie, le diagnostic et les comorbidités [2].

Préparation pré-opératoire

L'arrêt du tabac a généralement été obtenu dès que le diagnostic a été posé. Toutefois si un sevrage d'au moins 4 semaines semble intéressant à obtenir, il ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique. Il est habituel de proposer une kinésithérapie respiratoire qui permet l'entraînement des muscles inspiratoires. Deux modalités spécifiques restent discutées : la ventilation non invasive pré-opératoire durant la semaine pré-opératoire et un programme de réhabilitation respiratoire, à l'image de ce qui a été montré favorable chez des emphysémateux sévères comme alternative à la chirurgie de réduction de volume. La préparation d'un patient BPCO bronchorrhéique, avec notamment le dépistage d'une colonisation et son traitement, ou asthmatique répond aux règles habituelles.

Conduite de l'anesthésie

Monitorage

Il est le plus souvent non invasif sauf risque cardiovasculaire particulier. Quelques particularités doivent être rappelées :

– la mesure continue de la SpO_2 peut être faussement surestimée par la présence de carboxyhémoglobine si l'opéré a fumé peu de temps avant l'intervention ;

– la capnométrie nécessite une analyse critique ; en effet, le gradient entre pression télé-expiratoire de CO_2 ($PetCO_2$) et pression artérielle CO_2 ($PaCO_2$) peut être supérieur à 10 mmHg lorsqu'il existe une bronchopneumopathie chronique obstructive. De plus, le gradient varie durant l'intervention en fonction du mode de ventilation (ventilation bi- ou unipulmonaire), de l'état hémodynamique, voire de l'état fonctionnel du parenchyme comme le démontre l'expérience de la transplantation pulmonaire. Il ne faut donc pas modifier les constantes ventilatoires à partir de la seule capnographie, même si on utilise la $FeCO_2$ mesurée après une expiration prolongée. La place des capteurs transcutanés de CO_2 reste à préciser même si des données disponibles laissent penser à une fiabilité satisfaisante ;

– le monitorage de la profondeur d'anesthésie doit être recommandé dans le cadre de ces chirurgies majeures chez des patients âgés présentant de nombreuses comorbidités.

Les indications de mise en place d'un cathéter artériel systémique ou d'un cathéter artériel pulmonaire doivent être discutées de la même façon que pour les autres types de chirurgie (risque hémorragique, insuffisance coronarienne, altération de la

fonction ventriculaire). Le clampage artériel pulmonaire entraîne des conséquences hémodynamiques modestes qui ne rendent pas nécessaire la mise en place d'un monitorage invasif, mis à part les rares cas où préexiste une hypertension artérielle pulmonaire.

Agents anesthésiques

Une anesthésie avec des agents de courte durée d'action est pratiquée en général pour permettre une extubation « sur table » en fin d'intervention. Le protoxyde d'azote est évité s'il existe des bulles ou un pneumothorax non drainé dont il augmente le volume et la pression. Le propofol n'a aucun effet sur la vasoconstriction pulmonaire hypoxique (VPH) à l'inverse des halogénés. Toutefois, l'oxygénation est similaire en ventilation unipulmonaire que l'entretien de l'anesthésie comprenne du propofol ou du sévoflurane si ces deux agents sont administrés à un niveau similaire d'index bispectral [3]. L'effet bronchodilatateur des halogénés est un argument en faveur de leur emploi, ce d'autant qu'ils limitent le syndrome inflammatoire de traduction essentiellement biologique, généré par la ventilation unipulmonaire [4].

La myorelaxation est indispensable pour éviter tout mouvement diaphragmatique.

Prophylaxies

La chirurgie d'exérèse pulmonaire est considérée comme une chirurgie propre contaminée (classe 2 d'Altemeier) du fait de l'ouverture des bronches ou de la trachée. L'antibioprophylaxie repose sur les céphalosporines en l'absence d'allergie. La prophylaxie de la maladie thrombo-embolique est sans particularité mis à part la gestion d'une fenêtre thérapeutique lors de l'ablation d'un cathéter péridural (http://www.sfar.org/_docs/articles/rpc_perimedullaire.pdf).

Installation chirurgicale

La plupart des interventions sont réalisées en décubitus latéral sur un billot thoracique ce qui procure une très bonne exposition du hile. La vérification de l'occlusion des yeux et des différentes zones d'appui, de la position des bras, des perfusions et de la pression artérielle sont primordiales avant l'incision tout comme l'installation d'un coussin placé sous la tête pour prévenir l'étirement des racines cervicales. Il faut enfin vérifier la symétrie des pouls radiaux pour dépister la compression d'une artère axillaire.

Intubation avec un tube à double lumière ou un tube avec bloqueur

La plupart des interventions requièrent l'alternance de périodes de ventilation et de non-ventilation du poumon opéré. Ceci est permis par la mise en place de sonde d'intubation à double lumière ou d'une sonde avec bloqueur.

RAPPEL DE L'ANATOMIE TRACHÉOBRONCHIQUE

La trachée, ogivale avec en avant les anneaux semi-circulaires et en arrière la membrane fibreuse striée longitudinalement, a une longueur comprise entre 11 et 13 cm et un diamètre moyen de 2 cm. La carène, à environ 24 cm des arcades dentaires, a un aspect caractéristique en éperon fin. La bronche souche droite est courte (19 ± 6 mm chez l'homme, 15 ± 5 mm chez la femme) ; elle est presque dans l'axe de la trachée et donne naissance à la bronche lobaire supérieure droite identifiée par ses trois bronches segmentaires (apicale, dorsale et ventrale) avec une forte angulation depuis la bronche souche. Succède à cette division le tronc intermédiaire donnant la bronche intermédiaire et la bronche lobaire inférieure. À l'inverse, la bronche souche gauche est longue (49 ± 8 mm chez l'homme, 44 ± 7 mm chez la femme) et donne naissance aux bronches lobaires supérieure et inférieure gauches (Figure 29-2). Cette variabilité interindividuelle des dimensions (longueur et diamètre) des bronches ainsi que les anomalies d'implantation non rares (bronches trachéale, trifurcation de la carène...) expliquent que l'on puisse rencontrer des difficultés et que le contrôle fibroscopique s'impose [5].

CHOIX DE LA SONDE D'INTUBATION

Tubes à double lumière Les tubes à double lumière sont constitués par l'accolement de deux tubes munis d'un ballonnet à leur extrémité : un tube bronchique, incurvé au niveau distal, et un autre trachéal plus court. Une pièce en Y permet l'adaptation au ventilateur. La différence entre les types de sondes tient : 1) à la présence ou non d'un ergot venant se positionner sur la carène ; 2) au tube bronchique droit ou gauche. La dénomination « tube de Carlens » nom du promoteur de ce type de sonde s'applique à un tube gauche avec ergot ; un tube droit avec ergot est appelé « tube de White » et les tubes sans ergot sont des « tubes de Robertshaw » droit ou gauche. Il existe des tubes à double lumière adaptés pour une insertion par un orifice de trachéotomie.

Choix du tube à double lumière Le choix d'un tube dont l'extrémité se situe du côté opposé à l'intervention est classique mais les tubes à double lumière gauche sont choisis habituellement compte tenu de la plus grande longueur de la bronche souche gauche. La notion de « marge de sécurité », que l'on doit à Benumof dès 1987 correspond à l'espace disponible entre une position « minimale » et « maximale » pour le segment bronchique d'un tube à double lumière laquelle est importante à gauche puisque les seuls facteurs en cause sont la distance qui sépare carène et division bronchique (caractéristique anatomique du patient) [5]. La position optimale de l'extrémité du tube est comprise entre une position « minimale », obtenue quand le ballonnet bronchique est situé juste au-dessous de la carène, et une position « maximale » quand



Figure 29-2 Représentation en 3D de l'arbre trachéobronchique vu de face obtenu par reconstruction scanographique. Pas d'image anormale visualisée sur cet arbre.

l'extrémité de la sonde est juste en amont de la division bronchique. Cette marge de sécurité est en moyenne de 20 mm avec des valeurs extrêmes de 12 et 29 mm à gauche tandis qu'à droite elle est seulement de 8 mm. Ceci s'explique par la nécessité de placer la fente destinée à ventiler le lobe supérieur juste face à l'origine de la bronche lobaire supérieure droite.

La seule indication absolue de l'emploi d'une sonde double lumière droite tient à l'existence d'une lésion de la bronche souche gauche. En effet, même une pneumonectomie gauche peut être réalisée avec un tube à double lumière gauche qui est retiré de quelques centimètres avec gonflement du seul ballonnet trachéal au moment de l'agrafage de la bronche souche.

Au final, le choix d'un tube à double lumière gauche est la règle, qu'il soit avec ou sans ergot est fonction des habitudes. Reste le choix de son diamètre avec plusieurs écoles :

– adaptation du diamètre du tube au sexe et à la taille du patient (Tableau 29-I) mais l'importante variabilité inter-individuelle des dimensions des segments bronchiques et la faible valeur prédictive des paramètres morphométriques explique les difficultés rencontrées [6] ;

– adaptation du diamètre du tube à celui des voies aériennes, notamment celui de la trachée (cliché thoracique) ou de l'anneau cricoïde. Une voie consiste à reconstruire en 3D la bronche qui sera intubée à partir d'un scanner et à mesurer son plus petit diamètre [6] (*voir* Figure 29-2) ;

– emploi d'un tube à double lumière de petit diamètre, le gonflement du ballonnet assurant l'étanchéité [7].

- **Intubation et son contrôle**

La lecture de la radiographie thoracique et du scanner thoracique ainsi que celle de la fibroscopie bronchique pré-opératoire est indispensable avant l'intubation et permet d'éviter des erreurs grossières (tumeur proche de la carène, anomalie de l'anatomie bronchique...).

Le contrôle du bon positionnement de la sonde doit être réalisé immédiatement après l'intubation et effectué de nouveau après l'installation chirurgicale. Il peut être nécessaire en cours d'intervention en cas de modification de la qualité de l'exclusion pulmonaire. Ceci implique de pouvoir disposer d'un fibroscope tout au long de l'intervention.

Tableau 29-I Proposition d'une table de correspondance entre paramètres morphométriques et diamètre du tube à double lumière.

Taille	*Hommes*	*Femmes*
< 1,60 m	37 F	35 F
1,60-1,70 m	39 F	37 F
> 1,70 m	41 F	39 F

Il est nécessaire de disposer de fibroscopes de diamètres adaptés à la taille des sondes à double lumière (Tableau 29-II).

- **Complications des tubes à double lumière**

Les difficultés de mise en place sont au premier plan que ce soit d'emblée, lors de l'installation du patient (les mouvements de flexion et d'extension de la tête pouvant entraîner un déplacement de l'extrémité du tube) et en peropératoire : intubation trop proximale (ballonnet trachéal obstruant la carène) ou trop périphérique (ballonnet trachéal obstruant une bronche souche), absence de perméabilité de la bronche lobaire supérieure droite. Ceci est particulièrement important lors de l'emploi d'un tube à double lumière droit dont le taux de mauvais positionnement est de l'ordre de 40 % [9].

L'emploi d'un tube à double lumière de diamètre trop important expose au risque de rupture bronchique, dont l'incidence est de l'ordre de 0,5 à 2 pour 1000 intubations. Le diagnostic et le traitement sont difficiles en peropératoire. La rupture des voies aériennes peut être responsable d'un pneumothorax controlatéral ou d'un pneumomédiastin, qui se manifestent par une augmentation des pressions d'insufflation, une impossibilité de ventilation, un défaut de sélectivité ou encore une instabilité hémodynamique dans le cadre d'un pneumothorax compressif. Un emphysème sous-cutané est parfois mis en évidence. Un traitement conservateur médical avec antibiothérapie peut être réalisé en cas de lésions minimes (lacération de la muqueuse) et si le patient ne nécessite pas de ventilation mécanique en postopératoire. Une réparation chirurgicale est nécessaire dans les autres cas.

Tableau 29-II Tableau de compatibilité des fibroscopes en fonction de la taille des sondes à double lumière (d'après [8]).

	Diamètre externe du fibroscope (mm)				
	> 5	*4,2-4,7*	*3,5-3,9*	*2,8-3,2*	*1,8-2,5*
Tube de 41 French Diamètre interne de 5-6 mm	■				
Tube de 39 French Diamètre interne de 4,8-5,5 mm	■	■			
Tube de 37 French Diamètre interne de 4,5-5,1 mm	■	■			
Tube de 35 French Diamètre interne de 4,2-4,8 mm	■	■	■		
Tube de 32 French Diamètre interne de 3,4 mm	■	■	■		
Tube de 28 French Diamètre interne de 3,1-3,8 mm	■	■	■	■	

■ Insertion impossible du fibroscope ; ■ Insertion difficile du fibroscope ; Insertion facile du fibroscope.

L'emploi d'un tube à double lumière de petit diamètre expose à un risque accru d'auto-PEEP [10] et complique l'aspiration des secrétions et le contrôle fibroscopique.

Dysphonies, enrouement et douleurs laryngées sont présents chez près de 50 % des patients après une intubation avec une sonde à double lumière [11].

Bloqueurs bronchiques De nombreux bloqueurs, alternatives aux tubes à double lumière, sont commercialisés [12]. Leurs indications électives sont une anatomie anormale des voies aériennes supérieures ou de l'arbre trachéobronchique, un estomac plein, une hypoxie pré-opératoire sévère, l'indication non prévue d'emblée d'une exclusion pulmonaire (chirurgie de l'œsophage), un calibre trachéal ou bronchique réduit (chirurgie du grand enfant), des sécrétions particulièrement abondantes et épaisses (patient atteint de mucoviscidose par exemple) et une ventilation postopératoire prévue. L'indication la plus fréquente est l'intubation prévue difficile ; dans ce cas, l'intubation est réalisée avec un tube trachéal standard sous contrôle fibroscopique avant l'induction anesthésique ; le bloqueur est mis en place dans un second temps. Leur emploi est simple ne nécessitant qu'un apprentissage rapide ; leurs principaux inconvénients sont le risque de mobilisation peropératoire nécessitant un repositionnement et une exclusion lente du poumon, leur principal avantage tient au moindre traumatisme laryngé avec une plus faible incidence de symptômes laryngés postopératoires [11]. La place des bloqueurs bronchiques reste marginale mais elle pourrait s'accroitre avec l'amélioration de leur performance.

Ventilation unipulmonaire

PHYSIOPATHOLOGIE

Le poumon non ventilé est le siège d'une vasoconstriction pulmonaire hypoxique (VPH) régionale qui est un « mécanisme de défense contre l'hypoxie » retrouvé chez la plupart des mammifères. Découverte par Von Euler et Liljestrand en 1946 [13], cette vasoconstriction locale s'oppose à ce qui est observé dans les autres organes en réponse à une hypoxie locale, une vasodilatation. Cette réponse particulière n'intéresse que les artères pulmonaires distales, de calibre inférieur à 300 µm, situées au niveau des bronchioles terminales. Le mécanisme d'action de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique n'est pas connu avec précision. Toutefois, elle intervient lorsque la pression alvéolaire en O_2 (PAO_2) devient inférieure à 100 mmHg avec un effet maximal pour des valeurs comprises entre 30 et 50 mmHg ; la pression en oxygène du sang veineux mêlé (PvO_2) est un stimulus secondaire. Le mécanisme de détection du signal « hypoxie » reste hypothétique via une enzyme oxygénodépendante (oxygénase ou oxydase) entraînant une dépolarisation membranaire responsable de l'entrée intracellulaire de calcium conduisant à la contraction du muscle lisse. Par ailleurs, certaines substances, synthétisées par l'endothélium vasculaire pulmonaire, sont impliquées dans la régulation de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique : le monoxyde d'azote (NO), l'endothéline et certaines prostaglandines (PGF_2a, PGE_2, PGD_2, PGI_2).

Une VPH maximale réduit de moitié la perfusion du poumon non ventilé. Ainsi, schématiquement si la répartition pré-opératoire du débit pulmonaire est égale entre les deux poumons, la perfusion du poumon supérieur passe de 50 % en décubitus dorsal à 40 % en décubitus latéral (effet de la gravité) et à 20 % lorsqu'il n'est plus ventilé, ce qui correspond à une PaO_2 de l'ordre de 250 à 300 mmHg en oxygène pur. Il faut noter que cette vasoconstriction régionale ne s'accompagne pas d'une élévation de la pression artérielle pulmonaire, compte tenu de la compliance élevée du lit vasculaire pulmonaire. De nombreux facteurs réduisent l'efficacité de la VPH, aggravant la baisse de la PaO_2 (Tableau 29-III).

RISQUES DE LA VENTILATION UNIPULMONAIRE

Hypoxémie L'hypoxémie a longtemps été considérée comme le principal risque de la ventilation unipulmonaire mais il ne s'agit que rarement d'une complication qui pose problème. La ventilation unipulmonaire en oxygène pur génère constamment une baisse d'abord rapide de la PaO_2 au cours des 10 premières minutes puis plus lente avec une PaO_2 moyenne de 180 mmHg à 20 minutes (Figure 29-3). Le clinicien n'est alerté que pour des épisodes d'hypoxémies sévères puisque la désaturation artérielle inférieure (SpO_2) à 95 % intervient pour une PaO_2 inférieure ou égale à 70 mmHg. Le risque de survenue d'une désaturation sévère a été évaluée différemment selon les auteurs : SpO_2 inférieure à 90 % dans 1 % des cas [14] et SpO_2 inférieure à 88 % dans 9 % des cas [15]. Mais l'objectif de maintien d'une SpO_2 « subnormale » a été remise en question récemment par l'étude de la saturation cérébrale en oxygène, dont la baisse est associée à un accroissement de la morbidité postopératoire, et qui pourrait devenir un monitorage de l'oxygénation durant la ventilation unipulmonaire [16].

L'intrication de nombreux facteurs expliquent que l'amplitude de la baisse de la PaO_2 soit très variable d'un patient à un autre :

– la gravité joue un rôle important, la baisse de la PaO_2 étant moins importante lors du passage en ventilation unipulmonaire chez un patient en décubitus latéral avec le poumon inférieur ventilé que chez un patient en décubitus dorsal ;

– la répartition pré-opératoire de la perfusion pré-opératoire a un rôle évident. Ainsi une thrombose vasculaire pulmonaire limitera la perfusion du poumon non ventilé ;

– la qualité de l'hématose réalisée par le poumon inférieur (atélectasies, hyperinflation dynamique). Ce point est trop souvent oublié ;

– la perfusion résiduelle du poumon supérieur, dont la réduction du fait de la VPH est variable (*voir* Tableau 29-III). De plus,

Tableau 29-III Facteurs inhibant avec la vasoconstriction pulmonaire hypoxique.

Agents anesthésiques	*Facteurs hémodynamiques*	*Facteurs ventilatoires*	*Autres*
Agents halogénés avec MAC > 1	– Hypertension artérielle pulmonaire élevée – Vasodilatateurs (NO…) – Remplissage excessif – Élévation PvO_2	– Hypocapnie – Alcalose – Bronchodilatateurs – Pressions intrathoraciques élevées	Manipulations chirurgicales (libération de prostaglandines vasodilatatrices)

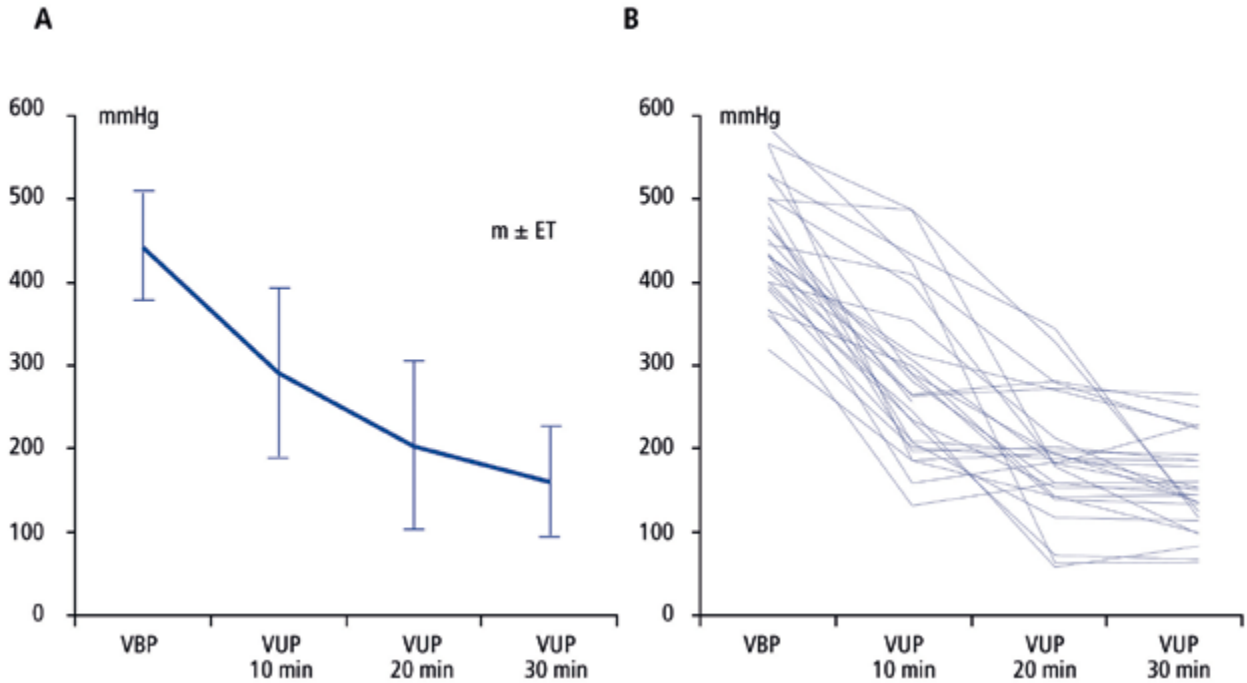


Figure 29-3 Évolution de la PaO_2 (ventilation en oxygène pur) exprimée en valeur moyenne ± SD (Figure 3A) ou en valeurs individuelles (Figure 3B). VBP : ventilation bipulmonaire ; VUP : ventilation unipulmonaire.

les patients atteints d'une bronchopneumopathie obstructive ont une réponse très variable à l'hypoxie aiguë ; ils se répartissent à peu près également en « répondeurs » et « faibles répondeurs » ou « non-répondeurs » à l'hypoxie. Cela pourrait s'expliquer par l'existence de modifications structurelles des vaisseaux pulmonaires : hypertrophie de la média des petites artères pulmonaires, muscularisation des artérioles pulmonaires normalement dépourvues de tissu musculaire lisse et, à un stade avancé, fibrose de l'intima. Enfin, les variations du débit cardiaque modifient le débit sanguin du poumon supérieur non ventilé, et le shunt ;

– un shunt droit-gauche lié à un foramen ovale perméable.

Œdème aigu pulmonaire lésionnel L'accent a été mis récemment sur le risque de baro-volo-bio-traumatisme induit par la ventilation unipulmonaire et responsable d'un œdème lésionnel postopératoire. L'agression alvéolaire aiguë (ALI, *acute lung injury*) et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) se différencient par l'importance de l'hypoxémie quantifié par le ratio PaO_2/FiO_2. Parmi les éléments avancés pour expliquer le phénomène, on peut retenir que la VPH crée une acidose locale avec libération de cytokines et que la reventilation du poumon opéré libère des radicaux libres [17] à laquelle s'associent la toxicité de l'oxygène à forte concentration, les forces de cisaillement alvéolaire et l'augmentation du débit sanguin du poumon ventilé [18]. Un excès de remplissage aggrave les conséquences du syndrome inflammatoire systémique. Un œdème aigu pulmonaire lésionnel postopératoire survient dans 5 à 14 % des cas avec une mortalité de 40 à 70 %, la forme la plus sévère survenant après pneumonectomie.

La prévention pourrait reposer sur une ventilation protective pendant la période de ventilation unipulmonaire avec un volume courant de l'ordre de 5 à 6 mL/kg et une PEEP de l'ordre de 5 cmH_2O. Ce choix, qui s'oppose au maintien du même volume courant durant les périodes de ventilation bipulmonaire et unipulmonaire s'appuie notamment sur l'étude de patients opérés de cancer de l'œsophage et randomisés en deux groupes selon le mode de ventilation unipulmonaire [19]. La ventilation à petit volume courant et PEEP permet d'avoir une meilleure oxygénation postopératoire, une moindre quantité d'eau intrapulmonaire et une libération plus limitée de cytokines pro-inflammatoires.

Une telle pratique a un faible risque représenté par un accroissement de la capnie qui est peu importante compte tenu de la durée limitée de la période de ventilation unipulmonaire et de l'accroissement de la fréquence respiratoire de quelques cycles par minute.

CONDUITE DE LA VENTILATION UNIPULMONAIRE ET GESTION D'UNE HYPOXÉMIE

Il est inutile de rechercher la « meilleure » PaO_2 et la mesure continue de la SpO_2 suffit.

La réduction du volume courant est la règle lors du passage en ventilation unipulmonaire chez l'emphysémateux pour éviter l'hyperinflation dynamique avec ses risques de bas débit cardiaque et barotraumatique. Dans les cas les plus sévères, il peut être nécessaire de recourir à une hypercapnie permissive.

Chez les autres patients, il est actuellement recommandé d'avoir une technique de ventilation proche : la ventilation bipulmonaire (6-8 mL/kg) avec une FiO_2 adaptée est suivie d'une baisse du volume courant (5-6 mL/kg) avec le maintien d'une PEEP de 5 cmH_2O. Il importe de définir pour chaque patient un seuil mimimum de SpO_2 en fonction de ses comorbidités et du déroulement de l'intervention (hémorragie notamment). Une baisse de

la SpO_2 au-dessous de ce seuil conduit tout d'abord à augmenter la FiO_2, si cela n'avait pas été fait auparavant. Si l'acte chirurgical le permet, cas le plus fréquent, et en concertation avec le chirurgien, le plus simple est de reventiler le poumon opéré pendant 2 à 3 cycles avec de l'oxygène pur puis à l'exclure de nouveau. Une telle manœuvre corrige l'hypoxémie pendant une dizaine de minutes. Cette manœuvre peut être répétée si nécessaire, ce qui fait qu'elle suffit à régler le problème de l'hypoxémie dans la plupart des cas compte tenu de la durée habituelle de la ventilation unipulmonaire lors des résections pulmonaires. Le maintien d'une pression permanente (CPAP) n'est nécessaire que si la ventilation unipulmonaire doit être prolongée comme dans certains actes portant sur l'œsophage ou sur l'aorte thoracique descendante. Dans certains cas, il est impossible de reventiler le poumon opéré (thoracoscopie complexe comme lors des interventions portant sur le rachis dorsal, chirurgie de l'œsophage...) et le traitement d'une hypoxémie persistante malgré la ventilation en oxygène pur repose alors sur les manœuvres de recrutement alvéolaire. Toutefois, ces manœuvres ne sont pas sans risque et peuvent être responsables d'instabilité hémodynamique en cas d'hypovolémie ou d'un barotraumatisme chez les patients emphysémateux provoquant un pneumothorax de diagnostic difficile et de traitement urgent. L'effet hémodynamique s'explique par la baisse de la précharge cardiaque droite secondaire à l'augmentation de la pression intrathoracique. C'est pourquoi, malgré son efficacité, cette technique doit surtout être employée à titre préventif dès l'induction anesthésique, avant la ventilation unipulmonaire et lors de la reventilation bipulmonaire en fin d'intervention. Par ailleurs, ces manœuvres de recrutement ont un effet transitoire justifiant leur répétition dans le temps.

L'échec des ces manœuvres correspond à des situations particulières : poumon opéré ayant une perfusion plus importante que le poumon ventilé en pré-opératoire, patient opéré en décubitus dorsal, patient traité par des vasodilatateurs. Dans de tels cas, il faut avoir recours à des techniques ou des traitements d'exception avant de considérer que la ventilation unipulmonaire soit être interrompue. Ces techniques et traitements sont une ventilation unipulmonaire partielle (utilisation d'un bloqueur qui va ne interrompre que la ventilation du lobe pulmonaire pathologique et non pas de la bronche souche), l'oxygénation d'un lobe pulmonaire du côté opéré par un cathéter de jet-ventilation, la perfusion d'almitrine qui réduit la perfusion du poumon non ventilé (bolus de 6 à 8 µg/kg/min suivie d'un entretien de 4 µg/kg/min jusqu'à la reventilation) seule [20] ou associée de principe à l'administration de NO pour éviter une éventuelle hypertension artérielle pulmonaire, la compression pulmonaire chirurgicale, et le clampage en règle partiel de l'artère pulmonaire du côté non ventilé.

La reventilation bipulmonaire après lobectomie doit permettre de lever les zones d'atélectasies. Cela peut nécessiter une ventilation avec PEEP ou une ventilation manuelle voire des manœuvres de recrutement alvéolaire avant la fermeture de la paroi thoracique. Le contrôle de la vue permet de s'assurer de la qualité de la réexpansion du poumon opéré. La fibroscopie peut aider à lever les atélectasies.

COMPLICATIONS VENTILATOIRES MÉCANIQUES PEROPÉRATOIRES

Quelques situations sont fréquemment rencontrées :

– la pression d'insufflation augmente brutalement : il s'agit en règle d'un déplacement de la sonde d'intubation, de son obstruction ou d'une coudure au niveau du raccord. La vérification du montage, l'aspiration des deux conduits du tube voire le contrôle fibroscopique sont les étapes clés. Bronchospasme et pneumothorax controlatéral sont des diagnostics d'exclusion ;

– le poumon opéré ne peut être exclu : il s'agit d'une mauvaise position initiale du tube ou de son déplacement lors de l'installation en décubitus latéral ou par la chirurgie ;

– le poumon non ventilé ne se rétracte pas : il s'agit d'une obstruction de la lumière du tube par du sang ou des sécrétions, plus rarement par la tumeur qui crée un effet de clapet.

Les tentatives de mobilisation du tube « à l'aveugle » sont bien entendu à proscrire et le premier geste à effectuer, si on ne parvient pas à comprendre l'origine du problème ventilatoire, est de dégonfler le ballonnet bronchique et retirer le tube de quelques centimètres. Ceci revient à utiliser un tube usuel.

Optimisation hémodynamique et remplissage vasculaire

C'est un domaine peu exploré dans la mesure où :

– le monitorage hémodynamique invasif est peu utilisé ;

– les indices prédictifs de la réponse à l'expansion volémique ne peuvent être employés à thorax ouvert ;

– le risque d'œdème pulmonaire postopératoire fait que la plupart des équipes ont à l'esprit l'aphorisme *keep the lung dry*.

On observe donc fréquemment des situations où l'adjonction de médicaments vasoconstricteurs est préférée à l'accroissement du remplissage, comme dans les cas où une analgésie péridurale thoracique a été débutée en peropératoire.

Période postopératoire en salle de surveillance postinterventionnelle

Sauf exception, les patients arrivent extubés en salle de surveillance postinterventionnelle et bénéficient d'une prise en charge standardisée : installation en position semi-assise, apport systématique d'oxygène, remise en aspiration des drains thoraciques immédiate ou décalée en cas d'avivement pleural (hormis après pneumonectomie), kinésithérapie précoce. Un transfert programmé dans une unité de réanimation ou en unité de surveillance continue n'est nécessaire que pour les patients à très haut risque ou après certaines interventions majeures de chirurgie thoracique.

Un premier bilan comporte l'analyse des gaz du sang artériel et une radiographie du thorax effectuée en position assise. Celle-ci peut mettre en évidence une atélectasie du côté de l'intervention (réexpansion insuffisante) ou du côté opposé (due à un saignement peropératoire ou à des sécrétions) qui peut nécessiter fibro-aspiration bronchique et kinésithérapie. Une attention particulière porte sur le saignement, d'origine veineuse ou liée à une lésion d'une artère intercostale, qui peut être évident (drainage hémorragique abondant > 150 mL/h) ou sous-estimé même si la cavité est drainée, notamment si les drains sont obstrués par des caillots. Une réintervention en urgence est à haut risque anesthésique.

La ventilation non invasive trouve une place de plus en plus importante avec une mise en place facilitée par des ventilateurs dédiés. Elle peut permettre de passer un cap, évitant la réintubation qui est de mauvais pronostic [21]. Certains préconisent sa pratique à titre systématique.

Suivi postopératoire

Les éléments importants du traitement comportent l'apport d'O_2, la ventilation non-invasive, la poursuite de la prophylaxie de la maladie thrombo-embolique (avec une fenêtre thérapeutique pour permettre l'ablation d'un cathéter péridural), la pratique d'une analgésie permettant une kinésithérapie respiratoire efficace (respiration profonde, toux dirigée, mouvements vibratoires, spiromètrie incitative, drainage postural). La mobilisation précoce du patient est importante (mise au fauteuil à J1 et premier lever à J2) ; elle n'est en aucune façon contre-indiquée par la présence de drains pleuraux ou par la pratique d'une analgésie péridurale.

Le drainage pleural, par deux drains pleuraux aspiratifs après lobectomie, requiert une surveillance régulière : bullage ou observation des oscillations de la colonne d'eau en débranchant l'aspiration, radiographie de thorax journalière. Un drainage peu abondant (moins de 200 mL/j), l'absence de bullage et un poumon à la paroi font décider de leur ablation qui est réalisée, dans certaines équipes, après un test de clampage de 24 heures. Cette ablation, en expiration forcée, après administration d'un antalgique avec occlusion de l'orifice de drainage est suivie d'une radiographie pulmonaire.

Un programme de réhabilitation a été proposé par Cerfolio et al. dès 2001 qui associe essentiellement un lever à J1, une analgésie péridurale thoracique de courte durée (48 heures), l'ablation précoce des drains ou du seul drain mis en place dès qu'il donne moins de 400 mL par 24 heures [22]. Les résultats aboutissent à une durée médiane de séjour de 4 jours alors que la durée moyenne de séjour est de 11,4 ± 6,3 jours en France (http://stats.atih.sante.fr/mco/statghmmco.php).

Traitement antalgique

L'importance de la douleur postopératoire d'une chirurgie classée parmi les plus hauts niveaux douloureux postopératoire et la nécessité d'une kinésithérapie respiratoire précoce et efficace sont les éléments qui caractérisent les suites d'une thoracotomie.

Techniques

L'analgésie péridurale thoracique requiert une connaissance technique approfondie (approches médiane et paramédiane), le risque d'échec étant de l'ordre de 5 à 10 %. La perfusion péridurale associe en général un morphinique liposoluble (sufentanil ou fentanyl) et un anesthésique local. Le mode PCEA comprenant une perfusion continue avec des bolus complémentaires à la demande du patient semble le mode présentant un haut niveau de satisfaction et de sécurité. La surveillance régulière de l'efficacité de l'analgésie péridurale est nécessaire pour limiter l'inconfort des patients dû essentiellement aux effets indésirables de perfusion péridurale d'un morphinique (prurit, nausées et vomissements, rétention d'urine) et permettre le dépistage précoce d'une complication sévère. Cameron et al. ont rapporté la survenue de 2 hématomes et de 4 abcès périduraux dans une série de 8000 patients ayant bénéficié d'une analgésie péridurale [23]. Le principal effet secondaire indésirable relevé demeure la survenue d'épisodes d'hypotension artérielle [24]. Les précautions habituelles concernant les anticoagulants et antiplaquettaires s'imposent de même que la nécessité de pratiquer une fenêtre thérapeutique lors du retrait du cathéter péridural. Il convient de ne pas laisser ce cathéter au-delà du 5e jour quelles que soient les circonstances pour limiter le risque d'infection cutanée ou profonde en rapport avec le matériel étranger (http://www.sfar.org/_docs/articles/rpc_perimedullaire.pdf)

L'efficacité analgésique d'une perfusion paravertébrale continue d'anesthésique local, poursuivie 48 à 72 heures, est inconstante, probablement du fait de l'impossibilité de contrôler la position du cathéter. [25] Ceci impose d'y associer une auto-administration de morphine par voie IV et à des adjuvants (anti-inflammatoire non stéroïdien essentiellement en l'absence de contre-indication, néfopam, paracétamol... Sa mise en place à ciel ouvert avec injection de bleu de méthylène semble améliorer la reproductibilité de cette technique par rapport à la mise en place « aveugle ». Une alternative consiste à utiliser l'échographie pour localiser l'espace paravertébral. Le bloc paravertébral ne peut être proposé en cas de pleurectomie.

L'administration de morphine par voie intrathécale a une durée d'action limitée, de moins de 24 heures.

Stratégie analgésique

Une stratégie doit être mise en place dans chaque équipe en fonction du niveau d'expertise et des conditions de suivi postopératoire. Quelques éléments peuvent orienter le choix entre les diverses techniques d'analgésie :

– un bloc paravertébral peut être proposé : 1) lorsque les possibilités de surveillance sont limitées ; 2) lorsqu'il existe une contre-indication à l'analgésie péridurale thoracique : refus du patient, contre-indication de la ponction péridurale, difficulté de surveillance... Il sera complété d'une analgésie multimodale administrée par voie IV puis rapidement per os ;

– une analgésie péridurale thoracique peut être poursuivie en chambre d'hospitalisation à condition d'une surveillance clinique au moins biquotidienne par une infirmière connaissant les risques de cette technique et d'un recours immédiat à un médecin anesthésiste-réanimateur en cas de besoin. Il persiste un doute : 1) quant à l'intérêt de débuter la perfusion péridurale avant l'incision pour réduire la douleur postopératoire mais avec le risque d'hypotension induit [26] ; 2) quant à la prévention de la survenue d'une douleur chronique [27]. Enfin, un programme de réhabilitation ne se conçoit pas sans une analgésie péridurale thoracique ;

– la discussion risque/bénéfice doit prendre en considération : 1) le type d'intervention, une thoracotomie postérolatérale justifie de 3 à 5 jours d'analgésie et les meilleurs résultats sont obtenus avec une analgésie péridurale thoracique alors qu'une thoracoscopie ou une mini-thoracotomie peuvent être suivies d'une analgésie multimodale parfois précédée d'une administration intrathécale de morphine ; 2) les comorbidités, l'intérêt de l'analgésie péridurale thoracique devant être mis en balance avec le risque d'hypotension ; 3) enfin du souhait du patient après qu'il ait été informé notamment du risque médullaire de l'analgésie péridurale thoracique.

Complications postopératoires

La série de référence est issue de la base nationale de données de chirurgie thoracique, EPITHOR, concernant plus de 35 000 opérés (http://www.sfctcv.net/pages/accueil.htm). La mortalité hospitalière, définie comme « tout décès survenant dans les 30 jours après la résection pulmonaire ou au cours de la même

hospitalisation », est de 3,3 % après lobectomie. Les différentes incidences des complications postopératoires proviennent également de cette série de référence.

La prévention des atélectasies, 9,7 % après lobectomie, repose essentiellement sur la mobilisation précoce et la kinésithérapie respiratoire incitative ou active qui débute dès les premières heures postopératoires. Leur traitement repose sur deux stratégies : 1) la fibroscopie bronchique avec aspiration en y associant un éventuel bilan bactériologique ; 2) la VNI.

Le tableau clinique des pneumopathies postopératoires, 6 % après lobectomie, est non spécifique et la documentation bactériologique indispensable en sachant qu'il s'agit plutôt des germes de la flore oropharyngée (*H. influenzae, S. pneumoniae* et autres streptocoques).

Le bullage prolongé (défini comme persistant au-delà de 7 jours), 9,5 % après lobectomie, augmente le taux de complications postopératoires (atélectasie, pneumopathie et empyème) et double la durée du séjour hospitalier.

Les troubles du rythme comme l'ACFA, 3,7 % après lobectomie, surviennent généralement dans les 3 premiers jours sans aucun traitement préventif efficace.

Enfin, il est important de signaler l'incidence élevée de douleurs chroniques postopératoires (48 % des patients à un an) avec une limitation vraie de l'activité, un quart des patients ayant une douleur de type neuropathique. Les facteurs de risque identifiés sont un âge plus jeune, un score ASA plus faible et la présence de plusieurs drains [28]. Enfin, la pneumonectomie peut s'accompagner d'un œdème alvéolaire responsable d'une morbimortalité élevée.

Particularités des autres interventions d'exèrese pulmonaire

Exérèses par vidéothoracoscopie

Les indications de la vidéothoracoscopie s'accroissent avec des indications diagnostiques (biopsies), des interventions simples (drainage, talcage ou avivement pleural pour pneumothorax, traitement de pleurésie purulente...) ou complexes (résection de bulle d'emphysème, résection atypique, lobectomie, hernie discale du rachis thoracique...), des interventions robot-assistées. L'intérêt est une diminution significative de la douleur postopératoire et de la durée d'hospitalisation comparée à une chirurgie conventionnelle.

L'arrêt de la ventilation du poumon opéré et la mise en place de trocarts dans la cavité pleurale suffisent à provoquer l'affaissement pulmonaire ; il n'est donc pas nécessaire d'injecter du gaz carbonique sous pression dans la cavité pleurale contrairement à la cœliochirurgie. La vidéothoracoscopie impose la ventilation unipulmonaire et la reventilation, traitement de l'hypoxémie, peut être difficile notamment en cas d'intervention complexe, notamment neurochirurgicale. Le recours à l'almitrine peut être nécessaire dans des cas exceptionnels car il s'agit d'un traitement « expérimental ». Une difficulté technique, des adhérences ou un saignement non contrôlé conduisent à une conversion en thoracotomie dans 1 à 2 % des cas. L'analgésie postopératoire par PCA morphine est généralement suffisante.

Pneumonectomie

Ses indications sont limitées compte tenu de la mortalité hospitalière qui est de 7,5 % et de ses complications : troubles du rythme (10 %), les pneumopathies (5 %), les fistules bronchopleurales (4 %) et les atélectasies (2 %) (http://www.sfctcv.net/pages/accueil.htm).

Le remplissage vasculaire peropératoire est restreint pour limiter le risque d'œdème pulmonaire postopératoire. La plupart des équipes ne drainent pas la cavité de pneumonectomie en postopératoire et la ramènent à la pression atmosphérique ou en légère dépression après la fermeture pariétale (exsufflation à l'aiguille ou par l'appareil de Küss). D'autres équipes mettent en place un drain qui est clampé (drain en sentinelle) ou mis en siphonage au bocal. En aucun cas, ce drain ne doit être mis en aspiration car il peut provoquer un déplacement médiastinal responsable d'une défaillance cardiorespiratoire majeure.

En postopératoire, les fibroaspirations sont préférées aux aspirations en aveugle, surtout après pneumonectomie droite pour protéger la suture bronchique. L'emphysème sous-cutané est un phénomène bénin qui s'observe surtout en l'absence de drainage, mais sa persistance et surtout son extension doivent faire vérifier la suture bronchique. Après pneumonectomie, la cavité pleurale se comble progressivement tout en se modifiant : hémothorax, épanchement séro-hématique puis séreux qui s'organise en fibrine après quelques semaines. Une ponction de la cavité, réalisée dans des conditions d'asepsie strictes, est nécessaire lorsque l'épanchement est trop important ou croît trop rapidement et une réintervention pour décaillotage peut être nécessaire.

Autres interventions

Chirurgie de l'emphysème pulmonaire

L'étude NETT a considérablement limité les indications des réductions du volume pulmonaire [29]. Cette intervention à haut risque n'est plus proposée qu'aux patients trop âgés pour bénéficier d'une transplantation pulmonaire et ayant des lésions limitées aux sommets pulmonaires. Des techniques endoscopiques, mise en place de valves unidirectionnelles, permettent d'obtenir un résultat proche avec un risque nettement moins important.

Transplantations pulmonaires

La transplantation uni- ou bipulmonaire s'adresse à des patients dont le pronostic vital paraît inférieur à 12-18 mois, La transplantation cœur-poumons n'a pratiquement plus d'indications en dehors du syndrome d'Eisenmenger. Seulement 15 % des poumons des donneurs peuvent être transplantés du fait de critères de sélection rigoureux.

La transplantation unipulmonaire est réservée aux patients atteints d'une pneumopathie non infectée (pneumopathie interstitielle). La transplantation bipulmonaire, dont la technique correspond le plus souvent à deux transplantations unipulmonaires successives, s'adresse presque exclusivement aux patients porteurs d'une suppuration chronique (mucoviscidose, dilatation des bronches) ainsi qu'à la plupart des patients atteints d'emphysème

ou d'hypertension artérielle pulmonaire primitive. La survie à trois ans est de l'ordre de 60 %.

La technique d'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) est largement utilisée ces dernières années notamment lorsque le clampage de l'artère pulmonaire entraîne une dysfonction ventriculaire droite. Cette technique remplace la circulation extracorporelle qui comporte un risque accru de saignement.

Médiastinoscopie

Les indications de médiastinoscopie sont essentiellement diagnostiques : biopsie des ganglions médiastinaux. La présence d'un syndrome cave supérieur et une compression trachéale compliquent la prise en charge anesthésique. En pratique, l'opérateur se positionne à la tête du patient, débute une dissection digitale puis explore le médiastin à l'aide d'un médiastinoscope vidéo-assisté. Une plaie vasculaire, complication exceptionnelle, peut nécessiter le recours à une sternotomie ou une thoracotomie afin de contrôler le saignement. En prévision d'une telle complication et d'un éventuel clampage du système cave supérieur, il est recommandé de mettre un abord veineux périphérique dans le système cave inférieur.

La ponction médiastinale transbronchique échoguidée peut remplacer la médiastinoscopie en cas de ganglion ou de lésion juxtatrachéale ou carénaire. La sonde est introduite au travers d'un masque laryngé.

Tumeur médiastinale

Les étiologies des tumeurs médiastinales sont variées : goitre thyroïdien plongeant, thymome, tératome, tumeur germinale du médiastin, lymphome, adénome parathyroïdien, kyste bronchogénique... La prise en charge doit prendre en compte une compression trachéale notamment lorsqu'il existe une masse médiastinale antérieure, un syndrome cave supérieur pré-opératoire, une symptomatologie propre à la nature de la tumeur.

Le risque d'obstruction trachéale lors de l'induction anesthésique peut conduire à une induction en séquence rapide, à une intubation vigile facilitée par la fibroscopie voire à la mise en place d'une ECMO fémorofémorale avant l'induction dans les cas extrêmes.

La voie d'abord est une sternotomie. Un abord veineux au membre supérieur droit ou au membre inférieur est recommandé.

Interventions portant sur la trachée

Deux situations peuvent être schématisées :

– il existe une détresse respiratoire qui doit être traitée en urgence par un acte endoscopique en centre spécialisé. L'intubation trachéale n'est pratiquée qu'en cas de menace vitale imminente dans l'attente du transfert ; elle est réalisée à l'aide d'une sonde de petit calibre (sténose trachéale haut située) ou avec une sonde de taille normale (lésion de la carène ou d'une bronche souche). Une trachéotomie est parfois préférable à une intubation au succès aléatoire. Le traitement spécifique est une dilatation trachéale au bronchoscope rigide, associée habituellement à une désobstruction au laser et/ou à la mise en place d'une prothèse trachéale. Les traitements médicamenteux ont une place secondaire : corticothérapie à forte dose par voie générale et par aérosols, antibiothérapie probabiliste d'une surinfection bronchique secondaire à l'obstruction ;

– en l'absence de détresse respiratoire, un geste endoscopique est indiquée en première intention.

Une résection-anastomose trachéale est indiquée en cas de récidive. La voie d'abord, les stratégies d'intubation et de ventilation dépendent de la localisation de la sténose par rapport aux cordes vocales pour son bord supérieur et par rapport à la carène pour son extrémité inférieure. Une sténose située dans la moitié supérieure de la trachée est traitée par cervicotomie avec parfois manubriotomie ; une sténose située plus bas par thoracotomie postérolatérale droite ou sternotomie. La ventilation conventionnelle est la règle avec une intubation dans le champ ou une intubation transanastomotique, la jet-ventilation étant réservé à des cas particuliers.

Un point important concerne l'induction ; la plupart des articles portant sur l'anesthésie pour résection-anastomose de trachée insistent sur la nécessité d'avoir une équipe chirurgicale disponible lors de l'induction d'une sténose trachéale. Toutefois, cette nécessité ne trouve sa justification que lorsque l'évaluation pré-opératoire a été insuffisante. Tous les patients doivent avoir eu une fibroscopie dans les jours précédents l'intervention ; l'existence d'une sténose encore serrée doit conduire à réaliser une dilatation au bronchoscope rigide précédant une intubation devenant sans risque. Les autres schémas, comme une induction « douce » sans myorelaxation ou une anesthésie avec un halogéné, accroissent le risque sans apporter de bénéfice et doivent être proscrites [30].

Dans tous les cas, un des enjeux est d'obtenir une extubation dès la fin de l'intervention malgré la fixation du cou en hyperflexion obtenu par une fixation du menton au sternum par des fils permettant de limiter la tension sur l'anastomose.

Conclusion

Plusieurs éléments expliquent la nécessité d'équipes expérimentées et pratiquant un nombre important d'actes : difficulté de l'évaluation pré-opératoire, techniques d'intubation, ventilation unipulmonaire, techniques d'analgésie postopératoire, prévention et traitement des complications postopératoires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J. 2009;34:17-41.
2. Falcoz PE, Conti M, Brouchet L, Chocron S, Puyraveau M, Mercier M, et al. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;133:325-32.
3. Pruszkowski O, Dalibon N, Moutafis M, Jugan E, Law-Koune JD, Laloe PA, et al. Effects of propofol vs sevoflurane on arterial oxygenation during one-lung ventilation. Br J Anaesth. 2007;98:539-44.
4. Schilling T, Kozian A, Senturk M, Huth C, Reinhold A, Hedenstierna G, et al. Effects of volatile and intravenous anesthesia on the alveolar and systemic inflammatory response in thoracic surgical patients. Anesthesiology. 2011;115:65-74.
5. Benumof JL, Partridge BL, Salvatierra C, Keating J. Margin of safety in positioning modern double lumen endotracheal tubes. Anesthesiology. 1987;67:729-38.

6. Olivier P, Hayon-Sonsino D, Convard JP, Laloe PA, Fischler M. Measurement of left mainstem bronchus using multiplane CT reconstructions and relationship between patient characteristics or tracheal diameters and left bronchial diameters. Chest. 2006;130:101-7.
7. Amar D, Desiderio DP, Heerdt PM, Kolker AC, Zhang H, Thaler HT. Practice patterns in choice of left double lumen tube size for thoracic surgery. Anesth Analg. 2008;106:379-83.
8. Merli G, Guarino A, Della Rocca G, Frova G, Petrini F, Sorbello M, et al. Recommendations for airway control and difficult airway management in thoracic anesthesia and lung separation procedures. Minerva Anestesiol. 2009;75:59-78; 79-96.
9. Klein U, Karzai W, Bloos F, Wohlfarth M, Gottschall R, Fritz H, et al. Role of fiberoptic bronchoscopy in conjunction with the use of double lumen tubes for thoracic anesthesia: a prospective study. Anesthesiology. 1998;88:346-50.
10. Szegedi LL, Barvais L, Sokolow Y, Yernault JC, d'Hollander AA. Intrinsic positive end-expiratory pressure during one-lung ventilation of patients with pulmonary hyperinflation. Influence of low respiratory rate with unchanged minute volume. Br J Anaesth. 2002;88:56-60.
11. Knoll H, Ziegeler S, Schreiber JU, Buchinger H, Bialas P, Semyonov K, et al. Airway injuries after one-lung ventilation: a comparison between double lumen tube and endobronchial blocker: a randomized, prospective, controlled trial. Anesthesiology. 2006;105:471-7.
12. Campos JH. Lung isolation techniques for patients with difficult airway. Curr Opin Anaesthesiol. 2010;23:12-7.
13. Von Euler US, Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. Acta Physiol Scand. 1946;12:301-20.
14. Brodsky JB, Lemmens HJ. Left double lumen tubes: clinical experience with 1,170 patients. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2003;17:289-98.
15. Seymour AH, Prasad B, McKenzie RJ. Audit of double lumen endobronchial intubation. Br J Anaesth. 2004;93:525-27.
16. Kazan R, Bracco D, Hemmerling TM. Reduced cerebral oxygen saturation measured by absolute cerebral oximetry during thoracic surgery correlates with postoperative complications. Br J Anaesth. 2009;103:811-16.
17. Duggan M, Kavanagh BP. Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity. Anesthesiology. 2005;102:838-54.
18. Kozian A, Schilling T, Freden F, Maripuu E, Rocken C, Strang C, et al. One-lung ventilation induces hyperperfusion and alveolar damage in the ventilated lung: an experimental study. Br J Anaesth. 2008;100:549-59.
19. Michelet P, D'Journo XB, Roch A, Doddoli C, Marin V, Papazian L, et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. Anesthesiology. 2006;105:911-9.
20. Dalibon N, Moutafis M, Liu N, Law-Koune JD, Monsel S, Fischler M. Treatment of hypoxemia during one-lung ventilation using intravenous almitrine. Anesth Analg. 2004;98:590-4.
21. Auriant I, Jallot A, Herve P, Cerrina J, Le Roy Ladurie F, Fournier JL, et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1231-5.
22. Cerfolio RJ, Pickens A, Bass C, Katholi C. Fast-tracking pulmonary resections. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;122:318-24.
23. Cameron CM, Scott DA, McDonald WM, Davies MJ. A review of neuraxial epidural morbidity: experience of more than 8,000 cases at a single teaching hospital. Anesthesiology. 2007;106:997-1002.
24. Pintaric TS, Potocnik I, Hadzic A, Stupnik T, Pintaric M, Jankovic VN. Comparison of continuous thoracic epidural with paravertebral block on perioperative analgesia and hemodynamic stability in patients having open lung surgery. Reg Anesth Pain Med. 2011;36:256-60.
25. Marret E, Ohana M, Bonnet F. Le bloc paravertébral. Ann Fr Anesth Réanim. 2006;25:249-52.
26. Aguilar JL, Rincon R, Domingo V, Espachs P, Preciado MJ, Vidal F. Absence of an early pre-emptive effect after thoracic extradural bupivacaine in thoracic surgery. Br J Anaesth. 1996;76:72-6.
27. Senturk M, Ozcan PE, Talu GK, Kiyan E, Camci E, Ozyalcin S, et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. Anesth Analg. 2002;94:11-5.
28. Mongardon N, Pinton-Gonnet C, Szekely B, Michel-Cherqui M, Dreyfus JF, Fischler M. Assessment of chronic pain after thoracotomy: a 1-year prevalence study. Clin J Pain. 2011;27:677-81.
29. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med. 2003;348:2059-73.
30. Marandon JY, Fischler M. Anesthésie et traitement des sténoses trachéales. Le praticien en anesthésie-réanimation. 2004;8:192-8.

ANESTHÉSIE POUR CHIRURGIE VASCULAIRE

30

Gilles GODET

Les interventions de chirurgie vasculaire artérielle, souvent longues et hémorragiques, s'adressent à des patients atteints de tares pathologiques, ce qui explique la fréquence importante des complications postopératoires observées. Des techniques chirurgicales de moins en moins invasives, l'amélioration des thérapeutiques, notamment dans la sphère cardiovasculaire, un meilleur contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire, un bilan pré-opératoire mieux codifié, l'utilisation d'agents anesthésiques à meilleur index de sécurité, le développement des techniques de monitorage et enfin, le progrès dans les techniques de réanimation, sont les nombreux éléments qui ont permis l'amélioration des résultats de cette chirurgie. Actuellement, cette prise en charge est une réelle démarche-qualité (patient indemne de complication opératoire, amélioration de la qualité et de l'espérance de vie).

Nous abordons successivement dans ce chapitre, les grands types de chirurgie, avec les caractéristiques de la prise en charge, puis les complications postopératoires dans ce qu'elles ont de plus spécifiques. L'évaluation pré-opératoire, les particularités de prise en charge des patients porteurs de stent coronaire, la gestion des traitements chroniques, les techniques de monitorage, et les complications cardiaques avec leurs moyens diagnostiques, sont abordés dans d'autres chapitres de l'ouvrage.

Chirurgie carotidienne

C'est une des interventions artérielles les plus pratiquées dans le monde (10 à 12 000 en France). Destinée à prévenir les accidents vasculaires cérébraux, les indications chirurgicales sont assez bien définies par les études NASCET, ECST, EVA3S, ACAS, ACST.

Indications

Deux grandes études multicentriques américaine (NASCET) et européenne (ECST) ont montré dès 1991 le bénéfice de la chirurgie versus le traitement médical seul, chez les patients porteurs d'une lésion sténosante de 70 à 90 % qui ont déjà présenté un accident ischémique transitoire (AIT) dans les 4 à 6 mois précédents, dont l'espérance de vie était supérieure à 5 ans, et pour des équipes chirurgicales capables de proposer une mortalité et une morbidité neurologiques cumulées inférieures à 3,7 %. Le bénéfice de la chirurgie pour les sténoses asymptomatiques a été retrouvé par l'étude des vétérans.

Mécanismes physiopathologiques des accidents neurologiques

Les accidents emboliques (embols de matériel athéromateux, cruorique ou gazeux) sont de loin la cause la plus fréquente d'accident opératoire de l'endartériectomie carotidienne (TEAC) [1]. Les autres causes moins fréquentes sont : des accidents de thrombose carotidienne souvent en rapport avec un défaut de réalisation de l'endartériectomie, des accidents d'ischémie cérébrale par atteinte vraie à la circulation cérébrale régionale au cours du clampage, responsables de moins d'un tiers des accidents neurologiques postopératoires de cette chirurgie [2, 3]. Les accidents en rapport avec un syndrome de reperfusion de zones ischémiques chroniques et des accidents à type d'hémorragie intracrânienne sont moins fréquents. Ces accidents ont un risque respectif variable d'un patient à l'autre, d'un chirurgien à l'autre. Ils diffèrent plus par leur histoire naturelle que par leurs manifestations cliniques (constatation en phase de réveil anesthésique, avec ou sans intervalle libre, réversibilité ou non, territoires) peu spécifiques, ou par les images tomodensitométriques. Les accidents liés au clampage sont les seuls accidents dont la détection permet le traitement. Ces accidents, minoritaires, ont fait le lit du développement de l'anesthésie locorégionale (ALR), l'apparition d'anomalies neurologiques lors d'un test de clampage étant parfaitement diagnostiquée sous ALR [4]. Sous ALR, la constatation d'une perte de conscience ou d'un déficit peut motiver la mise en place d'un shunt, ou plus rarement l'utilisation de vasopresseurs [5], et ce quel que soit le mécanisme de l'accident. Cette attitude ne peut solutionner un déficit en rapport avec un accident embolique constaté après le déclampage, ou devant une thrombose diagnostiquée en période de réveil. Dans ce dernier cas, dans lequel la thrombose est liée à un défaut de technique chirurgicale, on sait qu'une reprise chirurgicale rapide est associée à une amélioration du pronostic par rapport à l'abstention chirurgicale. Il faut savoir que l'ALR ne modifie pas la consommation d'oxygène cérébrale ($CMRO_2$), à la différence de l'anesthésie générale (AG), alors que la baisse du débit sanguin cérébral (DSC) est identique quelle que soit la technique d'anesthésie. L'AG a peut-être un rôle de protection cérébrale en favorisant la balance en O_2 du cerveau.

Techniques de monitorage

Le choix d'une technique d'anesthésie et d'un monitorage neurologique, difficilement dissociables, se fait avec l'objectif de

diminuer la morbidité neurologique et cardiaque de la TEAC. Sous ALR, le maintien de la vigilance du patient vise à fournir un monitorage de fonction cérébrale quasi idéal ; l'AG rend plus complexe le monitorage cérébral. Aucune des techniques de monitorage existantes n'est parfaitement fiable, et aucune étude n'a jusqu'à aujourd'hui démontré son efficacité à diminuer la morbimortalité neurologique de la TEAC.

Certains moyens de monitorage de la fonction cérébrale au cours de la chirurgie carotidienne évaluent l'adéquation entre les apports et la demande en oxygène du cerveau (EEG, potentiels évoqués somesthésiques, SEP), d'autres évaluent les modifications de la circulation cérébrale (Doppler, mesure du débit sanguin cérébral, pression résiduelle, spectrométrie proche de l'infrarouge).

Monitorages de la fonction cérébrale

MONITORAGE CLINIQUE

Sous ALR, l'évaluation clinique est l'élément le plus simple, le moins coûteux et le plus aisé à interpréter. Il perd beaucoup de spécificité dès qu'une sédation est rendue nécessaire pour le confort du patient (absence de réversibilité rapide des signes en rapport avec l'ischémie cérébrale, exacerbation des signes neurologiques par les troubles de l'hématose possibles). Il n'est pas certain qu'il existe une concordance entre ischémie cérébrale peropératoire et AVC postopératoire.

MONITORAGE EEG

L'EEG est un bon reflet de l'activité cérébrale, ses modifications sont corrélées aux modifications de DSC. L'interprétation de ce monitorage nécessite le recours à un technicien qualifié. L'informatisation de ce monitorage en simplifie l'interprétation. L'analyse bispectrale de l'EEG (BIS) ne peut être recommandée comme monitorage de surveillance fiable de souffrance cérébrale car, notamment, l'anesthésie, de par sa profondeur, conditionne largement le tracé EEG et donc diminue la spécificité du monitorage.

POTENTIELS ÉVOQUÉS SOMESTHÉSIQUES

C'est un tracé EEG sensibilisé par l'application d'une stimulation électrique périphérique. La réponse à cette activité est de très faible amplitude. Le matériel nécessaire (stimulation, enregistrement et traitement du signal) est beaucoup plus conséquent qu'un simple EEG. Son interprétation fait appel à un technicien qualifié.

Monitorages de la circulation cérébrale

DOPPLER TRANSCRÂNIEN

Le Doppler transcrânien (DTC) permet de mesurer la vélocité du flux sanguin cérébral. Il existe des limites à la méthode. Seule une fenêtre osseuse temporale est utilisable et rien ne permet d'assurer que le flux mesuré par cette fenêtre est étroitement corrélé au DSC cortical. Comme toute mesure Doppler, on doit poser comme a priori que le diamètre de l'artère faisant l'objet de la mesure et que l'angle du capteur sont constants. Ce monitorage, techniquement difficile, utilisé essentiellement pendant la période du clampage, n'a pas été évalué de façon exhaustive pendant la chirurgie de TEAC. Un des apports récents du DTC est bien d'avoir montré la grande fréquence des embols en cours de chirurgie, en phase de dissection, pendant le shunt, et au déclampage [6].

MESURE DU DÉBIT SANGUIN CÉRÉBRAL RÉGIONAL

L'utilisation obligatoire d'un traceur radioactif pose des problèmes médicolégaux.

MESURE DE LA PRESSION RÉSIDUELLE

C'est la mesure empirique la plus communément utilisée en France. Une valeur supérieure à 50 mmHg est supposée représenter une perfusion cérébrale adéquate en rapport avec une perméabilité du polygone de Willis et des axes controlatéraux. Pourtant, cette pression résiduelle n'est corrélée ni au débit sanguin cérébral régional (DSCR) ni aux modifications EEG.

SPECTROMÉTRIE PROCHE DE L'INFRAROUGE

Cette technique, non invasive, montre de manière fiable les variations d'un paramètre multifactoriel, la saturation cérébrale en O_2. Sa validation en tant que technique de monitorage au cours de la TEAC est en cours.

Techniques d'anesthésie

La TEAC peut se pratiquer sous AG ou sous ALR (bloc plexique cervical). On peut constater qu'aucune des techniques n'a démontré sa supériorité sur l'autre [7].

Avantages/inconvénients de l'AG et de l'ALR

Près de 85 % des patients bénéficient d'une AG. L'AG moderne qui utilise des agents très maniables, pratiquement dépourvus d'effets secondaires, et rapidement réversibles, permet le réveil et l'extubation sur table. L'AG et l'ALR s'accompagnent d'épisodes d'instabilité hémodynamiques peropératoires (bradycardie et hypotension sous AG, tachycardie et HTA sous ALR) [8]. Le confort du patient est sans doute meilleur sous AG : chirurgie céphalique, sous des champs opératoires, tête en hyperextension et légère rotation, avec billot sous les épaules, et parfois incision extensive quand la plaque d'athérome remonte vers la base du crâne. L'ALR possède ses contre-indications spécifiques : difficultés possibles de ventilation au masque et/ou d'intubation difficile, insuffisance respiratoire chronique sévère, pathologie du nerf phrénique controlatéral, où le respect de l'*airway* et le contrôle de la ventilation sont des impératifs.

Agents anesthésiques

Actuellement, une anesthésie comportant un morphinique d'action courte, comme le rémifentanil, assure une bonne stabilité hémodynamique, permet une extubation sur table, l'induction pouvant faire appel au propofol ou au sévoflurane. Ces deux agents semblent être les agents de choix en matière de protection de l'ischémie cérébrale [9]. Les barbituriques n'ont pas d'effet protecteur aux posologies utilisées en anesthésie.

Contrôle hémodynamique

L'équilibre de la pression artérielle est déjà modifié chez le patient de chirurgie vasculaire (fréquemment hypertendu), alors que l'arc baroréflexe à point de départ carotidien est déprimé (athérome) et est l'objet d'un *resetting*. Le clampage modifie encore cet équilibre (désafférentation par la dissection, stimulation par le clampage), alors que la période postopératoire précoce est caractérisée par la fréquence des accès d'hypertension artérielle (modifications de l'arc baroréflexe, exceptionnellement ischémie cérébrale). Toutes

ces modifications interviennent chez des patients dont l'autorégulation cérébrale est perturbée à l'état basal et déprimée par l'anesthésie. Cette hypertension artérielle aggrave les syndromes d'œdème cérébral mais est exceptionnellement responsable d'accidents hémorragiques intracrâniens dans ce contexte. Des accès hypertensifs peuvent survenir, notamment lors de l'intubation, du clampage carotidien et du réveil. Leurs effets délétères ont été largement étayés et ils rendent compte des risques cérébral et myocardique particuliers de cette chirurgie. La stabilité tensionnelle est donc un des impératifs de l'anesthésie en chirurgie carotidienne. Des méthodes proposées pour la diminution de la réaction hypertensive à l'intubation, la préférence doit aller à celles utilisant des médicaments anesthésiques, et notamment les morphiniques et les halogénés. Les halogénés, qui possèdent des effets adverses sur la boucle baroréflexe, contrôlent cette réaction, en déprimant la sensibilité baroréflexe, proportionnellement à la concentration expirée.

En pratique, surtout chez les patients coronariens et/ou hypertendus, il est préférable de poursuivre les traitements anti-hypertenseurs jusqu'au matin de l'intervention, et choisir une AG associant morphiniques de courte durée d'action et halogénés ou propofol. Certains préconisent de recourir aux techniques d'hypertension artérielle provoquée pendant la phase de clampage carotidien. Le choix empirique de ces techniques vient sans doute de la constatation d'une majoration des AVC après chute importante et prolongée de la PA. Ici, on ne cherche plus à corriger une hypotension mais à provoquer une hypertension. Il existe une mauvaise corrélation entre hypotension et modification EEG [10]. Par ailleurs, les techniques d'hypertension provoquée augmentent la fréquence des épisodes d'ischémie myocardique [11]. De plus, les médicaments vasoconstricteurs tendent tous à induire une baisse du DSC, en déplaçant la courbe d'autorégulation cérébrale vers la droite et vers le bas. À l'opposé, une expansion volémique de 500 à 1000 mL est plus efficace sur les modifications EEG observées lors du clampage carotidien [12]. Enfin, l'efficacité de cette HTA provoquée n'est pas démontrée. En conclusion, il paraît logique de maintenir la PA à des valeurs les plus proches de la normale, en s'abstenant de créer une pathologie iatrogène.

Contrôle des paramètres biologiques

L'hypercapnie par ses effets vasodilatateurs puissants est un facteur d'augmentation du DSC. Mais, on sait que dans les zones ischémiques, la vasodilatation est déjà maximale et toute hypercapnie va vasodilater les autres territoires et est donc susceptible de créer un syndrome de vol dans les zones ischémiques.

Pratique de l'ALR

Plusieurs techniques d'ALR peuvent être proposées. Ainsi, une infiltration sous-cutanée intéressant des plans successifs est utilisable, mais le manque de relâchement musculaire, l'œdème des tissus et la dose totale d'anesthésiques locaux (AL) limitent son utilisation. Elle sert essentiellement d'anesthésie de complément. L'anesthésie péridurale cervicale ne peut plus être recommandée (héparinisation importante, effets hémodynamique et respiratoire délétères) [13]. Les blocs du plexus cervical (BC), qu'ils soient superficiels (BCS), profonds (BCP) ou combinés (BCC) restent les techniques d'ALR les plus utilisées pour les CEA [13]. La connaissance de l'anatomie du plexus cervical (PC) et l'espace de diffusion des AL restent des prérequis indispensables [14, 15]. Le BCP reste la technique de référence et la plus utilisée [16, 17]. Ces techniques sont présentées dans un autre chapitre de l'ouvrage.

Place de l'angioplastie carotidienne

Plus récemment, on propose de traiter les lésions carotidiennes par angioplastie percutanée, la procédure se déroulant sous anesthésie locale. Il est encore difficile de situer cette nouvelle technique, les résultats de la littérature pouvant être très divergents, tant pour les complications périprocédurales que pour l'incidence des resténoses à distance [18-21]. Les comparaisons les plus favorables à l'angioplastie ont rapporté des taux de morbi-mortalité après chirurgie plus importants qu'habituellement observés [22]. Le développement des techniques de protection peropératoire, type ballonnet ou parapluie, montre bien l'existence d'accidents emboliques [23, 24]. L'utilisation par certains auteurs de molécules vaso-actives montre également que cette technique ne met pas à l'abri des modifications hémodynamiques (hypo- et hypertension, bradycardie), observées habituellement lors des manipulations du sinus et lors du clampage en chirurgie conventionnelle [18, 25]. Les bons résultats actuels de la chirurgie conventionnelle, même chez les opérés à risque, représentent un réel challenge pour l'angioplastie qui doit faire la preuve des bénéfices qu'elle apporte. Elle est réservée à l'heure actuelle aux resténoses après endartériectomie, et aux cous « hostiles » tels que représentés par les sténoses radiques.

Surveillance postinterventionnelle

Bien que les AVC postopératoires soient les plus redoutés après chirurgie carotidienne, on doit garder en mémoire que la surveillance postopératoire a également pour finalité de détecter d'éventuelles complications médicales (ischémie myocardique) et chirurgicales (hémorragie ou hématome du site opératoire, atteinte de paires crâniennes) ; complications survenant essentiellement dans les premières heures postopératoires. Cette surveillance initiale est donc impérative en SSPI, même après ALR. Le passage systématique en USI n'est pas justifié en dehors de complications. Cependant, du fait qu'une instabilité hémodynamique peut intéresser les premières 24 heures et que la survenue des hématomes cervicaux est souvent retardée (moyenne de 6 heures), une surveillance rapprochée en unité classique d'hospitalisation chirurgicale est indispensable pendant 24 à 48 heures. Cette durée est très dépendante de la structure hospitalière (disponibilité IDE, patients/IDE et présence d'USI spécialisée) et surtout du terrain du patient.

Chirurgie de l'aorte abdominale sous-rénale

La chirurgie de l'aorte abdominale est indiquée dans la maladie athéromateuse occlusive ou dans les dilatations anévrysmales. Ces processus pathologiques impliquent l'aorte et ses branches principales et se compliquent d'ischémie, de rupture, d'hémorragie. Les anévrysmes de plus de 5 cm de diamètre doivent être réséqués, notamment s'ils ont tendance à augmenter de volume. Le risque annuel de rupture d'un anévrysme expansif de 5 cm est d'environ 4 %. La mortalité liée à l'intervention pour résection d'anévrysme de l'aorte abdominale (AAA) est inférieure à 2 %, alors que la mortalité après rupture d'anévrysme avoisine 70 à 80 %. La technique chirurgicale comprend une voie d'abord abdominale ou rétropéritonéale.

Contraintes spécifiques de la chirurgie aortique

La nature de l'acte chirurgical impose un clampage et un déclampage de l'aorte [26].

Le retentissement du clampage aortique est caractérisé par une élévation de la post-charge ventriculaire gauche et une diminution du retour veineux. Ces deux mécanismes qui surviennent en association compromettent la fonction ventriculaire gauche. L'élévation de post-charge ventriculaire gauche est d'autant plus importante qu'il s'agit du traitement d'un anévrysme de l'aorte abdominale que d'une sténose athéromateuse chronique. Les opérés souffrant d'une dysfonction systolique du ventricule sont plus sensibles aux élévations de la post-charge ventriculaire gauche alors que les opérés souffrant d'un trouble de la compliance ventriculaire gauche sont plus particulièrement sensibles à la baisse du retour veineux. La fonction diastolique ventriculaire gauche est altérée de façon constante chez les opérés de chirurgie vasculaire en raison de la maladie athéromateuse et de l'hypertension artérielle fréquente chez ces malades.

Prise en charge péri-opératoire

L'évaluation pré-opératoire, largement guidée par les différentes recommandations internationales, la gestion des traitements pris chroniquement par les patients, sont abordés dans d'autres chapitres de l'ouvrage et ne seront pas abordés ici.

Anesthésie générale

Le protocole d'anesthésie générale proposé aux opérés de chirurgie aortique a pour but de maintenir une parfaite stabilité circulatoire tout au long de l'intervention. Une voie veineuse de bon calibre, un électrocardiogramme (ECG) continu (dérivations D2 et V5), une analyse informatisée du segment ST, un cathéter artériel, une sonde urinaire, une sonde gastroduodénale sont généralement indiqués en plus du monitorage standard. La mise en place avant l'induction permet l'obtention des valeurs de base et une meilleure prise en charge anesthésique. De l'héparine (50 UI/kg) doit être administrée plusieurs minutes avant la mise en place du clamp aortique. Plusieurs monitorages hémodynamiques sont utilisables et sont présentés dans un autre chapitre. Ce type de monitorage permet de gérer au mieux les contraintes liées au clampage et au déclampage de l'aorte. En effet, si les agents d'anesthésie dont on dispose actuellement, qu'il s'agisse d'anesthésiques volatiles halogénés, ou d'anesthésiques intraveineux, permettent aisément de limiter les effets circulatoires du clampage de l'aorte sous-rénale, une attention toute particulière doit être portée au remplissage vasculaire, pour éviter la baisse du retour veineux, conséquence du clampage aortique. Le déclampage aortique, réalisé dans une situation de vasodilatation artérielle et veineuse, s'accompagne d'une augmentation du retour veineux. Cependant, la baisse de la post-charge ventriculaire gauche prédomine, ce qui conduit à la survenue d'une hypotension artérielle. L'effet inotrope négatif des métabolites anaérobies libérés dans la circulation au déclampage contribue à la baisse du débit cardiaque. Le déclampage progressif de l'aorte permet de limiter l'hypotension artérielle qui peut être notable chez les malades à risque. Un remplissage vasculaire, et très fréquemment l'administration d'agonistes du système sympathique comme l'éphédrine, permettent de corriger l'hypotension artérielle associée au déclampage aortique. Toutefois, il faut savoir qu'aucun système de monitorage hémodynamique ne peut répondre à toutes les situations cliniques. Aucun n'a prouvé sa capacité à diminuer la mortalité postopératoire [27]. En règle générale, la disponibilité de paramètres additionnels va de pair avec une plus grande invasivité. Le choix d'un système doit se faire en fonction de besoins qui sont différents en per- et en postopératoire, et d'un patient à l'autre, mais également en fonction de considérations structurelles. Chaque système possède ses propres limites de validité, le plus souvent diminuées dans les situations d'instabilité hémodynamique. Le monitorage idéal serait celui qui aurait les meilleures sensibilité et spécificité, permettant une prise en charge optimale des patients [28].

Anesthésie périmédullaire

La technique d'anesthésie générale doit s'intégrer dans une stratégie visant à diminuer les contraintes circulatoires non seulement pendant la période opératoire, mais surtout après l'intervention. Des effets délétères à court et à moyen termes des stimulations nociceptives postopératoires ont conduit à rechercher des techniques d'analgésies capables de bloquer de façon efficace les conséquences neuro-humorales de ces contraintes [29]. Bien que l'analgésie postopératoire des agents morphiniques assure un contrôle souvent satisfaisant des stimulations douloureuses postopératoires [30], plusieurs auteurs ont proposé des techniques d'analgésie rachidienne péridurale ou intrathécale essentiellement pour contrôler les stimuli nociceptifs postopératoires. Ces techniques s'associent à une anesthésie générale de complément. Elles doivent être envisagées dès la définition de la technique d'anesthésie. Ces techniques ont fait la preuve de leur efficacité pour s'opposer aux contraintes de la période opératoire et procurer une excellente analgésie. Pourtant, elles n'ont pas démontré qu'elles pourraient diminuer le risque opératoire de ces malades [31]. Deux techniques d'analgésie locorégionale peuvent être proposées en association avec l'anesthésie générale. La première consiste en la mise en place pour une durée pouvant aller de un à plusieurs jours d'un cathéter dans l'espace péridural permettant l'administration d'anesthésiques locaux éventuellement associés à des morphiniques. Pendant la période opératoire, une anesthésie générale de complément est réalisée. La deuxième technique consiste en l'administration pré-opératoire en injection intrathécale unique de morphine, associée également à une anesthésie générale de complément.

ANESTHÉSIE PÉRIDURALE THORACIQUE ASSOCIÉE À UNE ANESTHÉSIE GÉNÉRALE DE COMPLÉMENT

Les anesthésiques locaux seront ici utilisés. Le malade pourra être extubé à la fin de l'intervention, sans risque de curarisation résiduelle ni de dépression morphinique postopératoire. Les contraintes hémodynamiques postopératoires seront limitées par l'anesthésie péridurale thoracique. On peut également, dans ce cadre, mettre en place un cathéter péridural thoracique avant l'intervention et ne pas administrer des anesthésiques locaux pendant l'intervention. À la fin de l'intervention, il faut débuter une analgésie par administration péridurale de ropivacaïne ou de bupivacaïne, associée éventuellement à du sufentanil, pour procurer une analgésie efficace postopératoire. Cette technique peut être poursuivie plusieurs jours après l'intervention.

INJECTION DE 0,3 À 0,5 MG DE MORPHINE PAR VOIE INTRATHÉCALE ASSOCIÉE À UNE ANESTHÉSIE GÉNÉRALE DE COMPLÉMENT [32]

L'anesthésie générale comprendra l'administration de curare, mais pas de morphinique. Le lendemain matin, si le malade ne présente pas de complication, il pourra quitter l'unité de réveil, tout risque de dépression respiratoire ayant disparu. L'analgésie intrathécale n'ayant plus d'effet 18 heures après l'intervention, une PCA (*patient controlled analgesia*) doit être mise en place pour la poursuite de l'analgésie. La rachianeshésie morphinique a pour avantage essentiel la facilité de sa réalisation pratique, simple et rapide. Elle procure une analgésie postopératoire majeure associée à une parfaite stabilité hémodynamique per- et postopératoire. En effet, l'administration de morphine dans l'espace intrathécal ou péridural n'interfère pas avec le système sympathique préganglionnaire. À la différence de la péridurale thoracique, la rachianesthésie a l'inconvénient de ne pas permettre la poursuite pendant plusieurs jours de l'analgésie postopératoire. L'injection étant unique, ses effets sont limités dans le temps. La qualité de l'analgésie postopératoire et l'amélioration du confort du patient que procure l'administration de morphine par voie intrathécale avant l'intervention sont parfaitement démontrées. En pratique, les caractéristiques pharmacocinétiques des agents morphiniques nous indiquent que seule la morphine doit être administrée dans cette indication, et ce à des posologies de 0,2 à 0,5 mg en injection unique avant l'intervention. Une analgésie maximale est obtenue pour l'administration de 0,3 mg de morphine. L'administration de morphine à posologie plus élevée n'augmente pas l'intensité de l'analgésie mais la prolonge (18 à 24 heures avec 0,5 mg).

Chirurgie endovasculaire de l'aorte abdominale

La mise en place de prothèses endovasculaires au niveau de l'aorte abdominale s'est largement développée ces quinze dernières années [33]. L'amélioration des techniques d'imagerie et le recours aux endoprothèses fenêtrées et/ou branchées ont permis d'élargir les indications de ce traitement endovasculaire aux pathologies aortiques étendues en regard des artères collatérales ou touchant ces mêmes collatérales (tronc cœliaque, artère mésentérique, artères rénales). Les indications de ce type d'intervention ont d'abord été portées en fonction de l'anatomie des lésions aortiques qui conditionnent très largement la réussite de ce type de chirurgie. Les résultats de cette technique sont, à court et moyen termes, excellents : chirurgie moins hémorragique, suivie par moins de complications respiratoires, rénales, permettant un séjour plus court en USI et à l'hôpital. De façon surprenante, on ne retrouve pas de bénéfice sur les complications myocardiques. Lorsqu'une prothèse endovasculaire est programmée, il faut garder présent à l'esprit le risque de conversion en chirurgie conventionnelle (inférieur à 5 %).

Chirurgie d'urgence de l'aorte abdominale

Les malades souffrant de rupture d'anévrysme de l'aorte abdominale se présentent avec des signes de gravité variables allant de l'altération modérée de l'état hémodynamique si la rupture est circonscrite, à l'insuffisance circulatoire aiguë. Il s'agit dans tous les cas d'une véritable urgence chirurgicale. La priorité immédiate est au contrôle de l'hémorragie par le clampage de l'aorte thoraco-abdominale. La mise en place d'une artère radiale pour le monitorage de la pression artérielle s'impose en urgence, mais ne doit pas retarder l'induction de l'anesthésie. Secondairement, une fois l'état hémodynamique restauré par le clampage aortique, la mise en place d'un monitorage invasif du débit cardiaque et des pressions de remplissage du ventricule gauche est souvent indispensable pour limiter les conséquences circulatoires de la rupture aortique. La mortalité d'une rupture d'anévrysme de l'aorte abdominale vue au stade d'une défaillance circulatoire est particulièrement importante, de l'ordre de 40 à 50 %. En l'absence d'insuffisance circulatoire aiguë, une anesthésie générale ayant recours à de faibles doses d'hypnotiques, pour limiter l'hypotension artérielle de l'induction, sera utilisée associée à un remplissage vasculaire intensif. En cas d'insuffisance circulatoire aiguë, caractérisant la rupture d'un anévrysme dans le péritoine, un abord en urgence de l'aorte est indispensable, car lui seul va restaurer de façon efficace l'état circulatoire. L'opéré est amené en extrême urgence au bloc opératoire, où l'intubation est réalisée sous simple sédation obtenue par exemple avec du midazolam et du sufentanil, pendant que simultanément le chirurgien aborde en urgence l'aorte, le plus souvent à un niveau thoracique. Des culots globulaires isogroupe isorhésus sont demandés simultanément (par défaut, unités O négatif). Des colloïdes et le matériel d'autotransfusion peropératoire doivent être prêts à l'emploi. La pose d'une sonde urinaire ou nasogastrique est réalisée après l'induction afin d'éviter les manœuvres de Valsalva (ou l'hypertension) qui peuvent aggraver l'hémorragie ou précipiter la rupture complète de l'anévrysme. Une fois l'aorte clampée et l'hémorragie contrôlée, les manœuvres de réanimation sont poursuivies jusqu'à l'obtention d'une hémodynamique stable. L'anesthésie peut ensuite être approfondie selon la tolérance. Les produits sanguins (y compris le plasma frais congelé et les plaquettes) sont administrés dès qu'ils sont disponibles. Les examens de laboratoire répétés guident la conduite à tenir ultérieure. L'hypothermie est fréquente et contribue à l'acidose, à la coagulopathie et à la dysfonction myocardique qui compliquent habituellement la réparation d'anévrysme aortique. Le réchauffage de la salle d'opération et les autres mesures disponibles doivent être utilisés. La mortalité approche 100 % chez les patients qui développent une insuffisance rénale après la rupture d'un anévrysme aortique. Le décès survient souvent dans un contexte de défaillance multiviscérale et/ou de nécrose colique. La période postopératoire immédiate est rendue complexe par l'hypothermie et les déséquilibres acidobasique, hydro-électrolytique et de la coagulation. La plupart des patients restent intubés et lourdement sédatés après l'intervention.

Chirurgie de l'aorte thoracique

Les pathologies de l'aorte thoracique peuvent être de nature athéromateuse, dégénérative touchant le tissu conjonctif (maladie de Marfan, d'Ehlers-Danlos, médianécrose), infectieuse (syphilis), congénitale (coarctation ou anévrysme congénital du sinus de Valsalva), traumatique (par pénétration directe ou décélération) ou inflammatoire (aortite de Takayasu) [34, 35].

Anévrysmes de l'aorte thoracique descendante

Les anévrysmes de l'aorte thoracique descendante sont souvent abordés par thoracotomie gauche et nécessitent un clampage aortique en aval de l'artère sous-clavière gauche. Les anévrysmes thoraco-abdominaux sont abordés par une thoracotomie gauche associée à une incision abdominale ; la classification de Crawford en reconnaît 4 types :

– type I : anévrysme de l'aorte thoracique descendante naissant en aval de l'artère sous-clavière gauche et s'arrêtant au-dessus de la naissance des artères viscérales ;

– type II : anévrysme étendu de la naissance de l'artère sous-clavière gauche à l'aorte abdominale distale, englobant les artères viscérales et rénales ;

– type III : anévrysme étendu de la portion moyenne de l'aorte thoracique descendante à l'aorte abdominale, englobant les artères viscérales et rénales ;

– type IV : anévrysme naissant à la hauteur du diaphragme et étendu à l'aorte abdominale en dessous des artères rénales.

Sur les poumons et le médiastin, l'anévrysme peut dévier ou comprimer les voies aériennes, en particulier la bronche souche gauche, conduisant à des atélectasies. Un déplacement ou une sténose trachéale gênant l'intubation et la ventilation est possible. Un hémothorax ou une compression médiastinale par rupture ou fissuration de l'anévrysme peut entraîner une détresse respiratoire et circulatoire. Une hémoptysie peut être secondaire à l'érosion d'une bronche adjacente par l'anévrysme. Au niveau du système nerveux, une lésion d'un nerf récurrent avec paralysie d'une corde vocale et dysphonie peut survenir ainsi qu'une diminution de la perfusion distale secondaire à l'occlusion des branches collatérales de l'aorte, avec ischémie médullaire ou des membres inférieurs. Le tube digestif et les reins ne sont pas épargnés et une compression œsophagienne est possible, avec dysphagie et risque majoré d'inhalation ainsi qu'une ischémie rénale ou mésentérique sur occlusion des collatérales de l'aorte. La déviation et la compression des gros troncs artériels et veineux entraînent une asymétrie de pouls et des difficultés de canulation jugulaire interne. Le cathéter artériel radial doit être placé à droite, car le clampage de l'aorte peut interrompre le flux sanguin dans l'artère sous-clavière gauche.

Technique chirurgicale

Le segment aortique concerné par l'anévrysme est isolé et un greffon est mis en place. Durant cette période impliquant un clampage aortique, la perfusion d'aval n'est conservée que grâce à la circulation collatérale. Il est également possible de maintenir la perfusion distale par une circulation extracorporelle partielle. La technique d'inclusion implique d'utiliser l'aorte native, avec les origines des artères cœliaque, mésentérique supérieure et rénales, comme composante du greffon.

Le monitorage habituel est complété par un cathéter artériel radial droit, un cathéter artériel pulmonaire.

Protocole d'anesthésie

Un tube trachéal double lumière facilite l'accès chirurgical et protège le poumon gauche des traumatismes pouvant survenir lors de la thoracotomie gauche. Son positionnement est au mieux contrôlé par l'utilisation d'un fibroscope bronchique pédiatrique. La curarisation est habituellement assurée par une perfusion continue. Le patient est placé en décubitus latéral droit et préparé pour l'incision.

L'anesthésie est entretenue sous ventilation sélective. Le remplissage vasculaire utilise les colloïdes, le plasma frais congelé et les concentrés globulaires et plaquettaires, afin de limiter l'apparition d'une coagulopathie et d'œdèmes trop importants. L'autotransfusion et le réchauffage des produits sanguins transfusés sont systématiques.

Clampage aortique

Une hypertension artérielle est constante lors d'un clampage aortique proximal [36] et se traite par l'approfondissement de l'anesthésie générale, dont le sévoflurane. La fonction rénale est protégée grâce à la perfusion d'une solution de Ringer Lactate glacée dans les orifices des artères rénales à travers un cathéter placé par l'équipe chirurgicale.

Le déclampage aortique provoque une hypotension. Sa prévention consiste en un remplissage vasculaire avant et pendant le déclampage, le retrait progressif du clamp aortique et l'utilisation de vasopresseurs jusqu'à la normalisation de la fonction myocardique et du tonus vasculaire.

L'hypovolémie est liée aux pertes sanguines peropératoires, à la constitution d'un troisième secteur dans le tube digestif et la cavité péritonéale, et aux pertes insensibles dues aux larges incisions abdominales. Les cristalloïdes sont utilisés pour la restauration volémique, à un débit d'environ 10 à 15 mL/kg/h. Les colloïdes sont à réserver aux patients ayant des pertes sanguines importantes et à ceux qui ne peuvent pas tolérer l'apport de grands volumes de cristalloïdes (insuffisance rénale, atteinte pulmonaire sévère). L'hématocrite doit être maintenu aux alentours de 30 %. Si les pertes sanguines dépassent 2000 mL, des tests d'hémostase et une transfusion de plaquettes, de facteurs de la coagulation et l'administration de calcium doivent être envisagés. Les techniques d'autotransfusion doivent être utilisées chaque fois que possible. Le sang récupéré en cours d'intervention est composé d'hématies lavées et concentrées, et est pauvre en plasma, facteurs de la coagulation et plaquettes.

Une acidose métabolique suit toujours le déclampage aortique, nécessitant rarement la perfusion de bicarbonate pendant la période de clampage pour minorer cette acidose lors de la reperfusion.

Avant le réveil, le tube trachéal à double lumière est remplacé par une sonde d'intubation standard. L'œdème tissulaire peut significativement réduire la filière laryngée, rendant la réintubation difficile. Le patient reste intubé et sédaté durant le transport vers l'unité de soins intensifs. L'ECG et la pression artérielle restent monitorés en permanence.

Complications spécifiques de la chirurgie aortique

Rhabdomyolyse lombaire

Alors que les rhabdomyolyses sont une complication attendue après chirurgie vasculaire périphérique, la nécrose des muscles lombaires est souvent méconnue après chirurgie de l'aorte

abdominale. Sa symptomatologie clinique est essentiellement douloureuse, l'analgésie étant particulièrement difficile à obtenir. Ces symptômes sont à mettre sur le compte d'une nécrose des muscles lombaires, gardés sous tension dans leur aponévrose. Les facteurs favorisant cette complication sont évidemment la désafférentation vasculaire de ces muscles lors de la dissection chirurgicale de l'aorte, mais aussi l'obésité du patient, la durée de la chirurgie, la mise en place d'un billot lombaire. S'associe à ce syndrome clinique une élévation majeure des CPK, témoignant de la nécrose musculaire. Constatation étonnante, cette rhabdomyolyse ne s'accompagne pas d'insuffisance rénale aiguë. Le diagnostic est facilement affirmé par TDM. Le traitement est symptomatique dans les formes mineures, basé sur une analgésie plus lourde qu'habituellement après chirurgie aortique. Les formes les plus invalidantes sont en rapport avec une nécrose musculaire majeure, sous tension, suspectable par la simple palpation, mais objectivable par mesure des pressions intramusculaires : une aponévrotomie de décharge peut ici s'avérer nécessaire [37].

Insuffisance rénale postopératoire

Si l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë anurique après chirurgie de l'aorte sus-rénale est inférieure à 1 %, une baisse significative de la clairance de la créatinine est observée chez 20 % des opérés dans la semaine qui suit une intervention de chirurgie de l'aorte abdominale [38], chez 28 % des patients après clampage de l'aorte thoracique [36]. Une insuffisance rénale aiguë postopératoire (IRAPO) est définie par une détérioration de la fonction rénale conduisant à une impossibilité pour le rein d'excréter les déchets azotés et de maintenir une homéostasie hydro-électrolytique, dans une période postopératoire biologiquement instable, avec antidiurèse, hypercatabolisme et hémodilution. Les critères utilisés pour chiffrer cette IRA sont malheureusement encore ignorés par nombre de médecins : à la diurèse, à la dégradation de la créatininémie, à la nécessité d'une hémodialyse, on doit substituer les critères RIFLE [39]. L'IRAPO est un important facteur de mortalité, surtout chez les patients insuffisants rénaux chroniques. Plusieurs facteurs additionnent leurs effets délétères pour altérer la fonction rénale pendant l'intervention. Son mécanisme physiopathologique repose essentiellement sur l'interruption de la perfusion rénale [26]. Des examens radiologiques imposant l'administration de produits de contraste avant l'intervention, les lésions athéromateuses des artères rénales, les modifications circulatoires péri-opératoires rendent compte du risque rénal de la chirurgie aortique. La perfusion du cortex rénal et la diurèse diminuent lors du clampage sous-rénal en raison de la diminution du flux sanguin rénal et de la survenue éventuelle de micro-embols artériels de cholestérol. Chez les opérés traités au long cours par inhibiteurs de l'enzyme de conversion, toute baisse de la pression artérielle pendant l'intervention compromet la filtration glomérulaire. En effet, le blocage du système rénine-angiotensine ne permet pas la vasoconstriction de l'artériole efférente, mécanisme compensateur maintenant la diurèse face à une baisse de la pression artérielle. De ce fait, les malades traités au long cours par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion sont plus particulièrement exposés à des altérations de la fonction rénale postopératoire [38]. La prévention d'une dégradation de la fonction rénale après chirurgie aortique repose essentiellement sur le maintien d'une bonne stabilité tensionnelle et surtout d'une volémie adaptée tout au long de la période opératoire. La technique d'anesthésie ne joue qu'un rôle mineur. Les moyens pharmacologiques classiques sont soit devenus caduques à la lumière des travaux les plus récents (furosémide, dopamine, mannitol, N-acétylcystéine), soit prometteurs à travers des travaux chez l'animal (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, et certaines dihydropyridines) [40, 41]. L'utilisation de la CEC, dans le but d'assurer une perfusion distale, n'a pas fait disparaître cette complication, pour au moins trois raisons :

1) il existe une baisse du débit sanguin rénal de 75 % par rapport à la normale, sous CEC ;

2) il existe une durée incontournable d'ischémie rénale lors des gestes de réimplantation des artères rénales ;

3) il existe sans doute d'autres mécanismes d'insuffisance rénale postopératoire : micro-embols de plaques d'athérome ulcérées, et rhabdomyolyse notamment. Au plan histologique, on observe une atteinte tubulaire proximale et une vasoconstriction de l'artère afférente glomérulaire par la libération de médiateurs type AT II.

L'insuffisance rénale aiguë postopératoire guérit en 3 à 6 semaines, selon l'existence d'une nécrose tubulaire aiguë. Il est important de noter que dans 9 cas sur 10, la dégradation de la fonction rénale est associée à d'autres complications (sepsis sévère, syndrome de détresse respiratoire, complications chirurgicales à type de nécrose colique ou cholécystite alithiasique) faisant de l'insuffisance rénale une conséquence symptomatique d'une autre complication plutôt qu'une complication autonome purement « mécanique ».

La prise en charge de ces patients à risque particulier impose de savoir diagnostiquer l'insuffisance rénale chronique (IRC) et chiffrer sa sévérité, de connaître son retentissement, d'empêcher toute aggravation périprocédurale, et enfin de diagnostiquer la survenue d'une IRAPO.

La reconnaissance de l'IRC reposait classiquement sur le dosage de la créatininémie, plus récemment sur les calculs de clairance et des dosages plus récents tels que cystatine C. On s'accorde actuellement à ne retenir que l'utilisation de la formule MDRD (*modification of diet in renal disease*), plus précise que le calcul de la clairance classique qui peut être prise en défaut dans les extrêmes d'âge et de poids. Le retentissement de l'IRC doit être recherché chez les patients : retentissement cardiovasculaire avec prévalence majeure des atteintes cardiovasculaires, augmentation de la morbimortalité (qui est proportionnelle à la baisse de la filtration glomérulaire), aggravation du pronostic lors de la survenue d'événements aigus. Au plan cardiaque doivent être recherchés : hypertrophie ventriculaire gauche, altérations des fonctions systolique et diastolique, valvulopathie, altération de la cinétique segmentaire (qui peut signer une ischémie silencieuse). L'IRC est un facteur de risque majeur pris en compte dans les algorithmes des recommandations concernant le risque opératoire. Une clairance inférieure à 60 mL/min est un facteur prédictif majeur de la survenue d'une IRAPO. Après avoir diagnostiqué et chiffré l'IRC, il importe le cas échéant certains traitements pré-opératoires (adaptation posologique ou interdiction de certains médicaments : HBPM, fondaparinux, IEC et ARA2, AINS, aminosides, cyclosporine, utilisation des produits de contraste qu'ils soient iodés ou à base de gadolinium). Pour les produits de contraste iodés (PCI), notamment pour ceux à forte osmolalité et lorsqu'ils sont utilisés à forte dose, on sait qu'ils produisent des radicaux libres et engendrent une apoptose, augmentent les besoins métaboliques de rein et diminuent les fonctions tubulaires ; on doit s'assurer d'une hydratation correcte du patient, seul élément préventif indiscutable de la dégradation de la fonction rénale. Après

administration de produits de contraste, une dégradation de la fonction rénale doit être recherchée par un dosage systématique de la créatininémie à la 48e ou 72e heure.

Complications pulmonaires

Les complications pulmonaires observées après chirurgie non thoracique ont fait l'objet de recommandations de l'*American College of Physicians* publiées en 2006 [42, 43, 44]. Elles se sont intéressées à l'évaluation du risque et à la stratégie de prise en charge. Pour la stratification du risque, les auteurs ont analysé 145 publications, sélectionnées parmi près de 17 000 citations de Medline, ne retenant que celles à bon niveau de preuve et permettant des recommandations de haut grade. Les facteurs de risque « patient » sont l'âge (odds ratio de 3,04 pour les patients de plus de 70 ans), l'existence d'une BPCO (odds ratio : 1,79), le tabagisme (odds ratio : 1,26) et la mauvaise fonction ventriculaire gauche (odds ratio : 2,93), la mauvaise capacité fonctionnelle (odds ratio : 1,65 pour une limitation significative), la classification ASA (odds ratio : 4,87 si ≥ 2). Obésité, asthme, syndrome d'apnée du sommeil, diabète et troubles des fonctions supérieures ne représentent pas une majoration du risque. Plusieurs facteurs de risque « chirurgie » ont été mis en évidence, parmi lesquels : chirurgie abdominale sus-ombilicale, chirurgie céphalique, urgences, et chirurgie de longue durée (odds ratio : 2,14 pour une durée ≥ 3-4 heures). La chirurgie pour AAA mais également toutes les chirurgies vasculaires majorent le risque de survenue de complications respiratoires postopératoires. La technique d'anesthésie majore le risque (odds ratio : 1,83 si AG). Aucun élément paraclinique n'est prédictif (radiographie pulmonaire, explorations fonctionnelles respiratoires, flore orophrayngée, fonction rénale). Les auteurs ont proposé une stratégie de prise en charge des patients : arrêt du tabac au moins 6 à 8 semaines avant l'opération (du fait d'une augmentation initiale des secrétions bronchiques), mais surtout au moins une technique de kinésithérapie pré-opératoire, parmi la spirométrie incitative, le drainage bronchique et la *continuous positive airway pressure (*CPAP). Toutes ces techniques sont bénéfiques pour le patient, à un degré identique, il n'y a pas de bénéfice supplémentaire à leur association. Ainsi la CPAP s'est montrée efficace à diminuer les complications respiratoires, les atélectasies et les pneumopathies. En ce qui concerne la technique d'anesthésie, les curares d'action prolongée doivent être évités. L'anesthésie périmédullaire devrait être préférée, mais n'a été étudiée qu'en chirurgie orthopédique périphérique et comparativement à des techniques d'AG anciennes. L'analgésie péridurale (APD), bien qu'il ait été montré une amélioration de la parésie diaphragmatique observée après chirurgie pour AAA, n'a pas démontré de supériorité clinique. De manière similaire, la rachianesthésie n'a pas prouvé d'efficacité clinique malgré un meilleur contrôle de la douleur postopératoire. En postopératoire, apports nutritionnels et cathétérisme droit n'ont pas d'utilité, la mise en place d'une sonde nasogastrique doit avoir des indications restrictives. À l'opposé, l'accent doit être mis sur une prise en charge optimale de la douleur. On peut être déçu par ces recommandations mais il paraît clairement que les multiples facettes des complications respiratoires postopératoires [surinfection bronchique, atélectasie, pneumopathie, épanchement de toutes natures, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), œdème pulmonaire hémodynamique] sont de physiopathogénie très différente, et que la prise en charge des patients ne peut être que multimodale. De manière plus récente, ont été montrées des voies prometteuses qui concernent les modalités ventilatoires sous AG [recrutement alvéolaire, ventilation en PEEP (*positive end-expiratory pressure*), ventilation protective], et postopératoire (ventilation non invasive).

Complications médullaires

La prévention du risque médullaire est au premier plan des préoccupations des équipes médicochirurgicales prenant en charge des patients atteints d'anévrysmes thoraco-abdominaux (ATA), car la paraplégie occupe une place majeure dans la morbidité et la mortalité postopératoires de cette chirurgie particulièrement lourde. Malgré l'abondance des travaux expérimentaux portant sur la prévention de cette complication sur l'animal et sur l'homme, aucune méthode n'a fait la preuve de son efficacité totale et constante, ce qui peut s'expliquer aisément par la multiplicité des mécanismes physiopathologiques incriminés dans la survenue d'une ischémie médullaire.

Rappel physiopathologique

Les éléments qui peuvent conditionner l'apparition d'une ischémie médullaire sont :

1) atteinte pathologique de l'artère à destinée médullaire (artère d'Adamkievicz), ou l'aorte de laquelle elle naît, peut être athéromateuse ou disséquée, donc à l'origine d'accidents de thrombose ou d'accidents emboliques ;

2) clampage de l'aorte qui entraîne une baisse brutale et sévère de la pression de perfusion médullaire ;

3) durée du clampage ;

4) utilisation de vasodilatateurs puissants, responsables d'une diminution majeure de la pression artérielle sous-stricturale ;

5) augmentation de la pression du liquide céphalorachidien (LCR) par le clampage de l'aorte thoracique qui augmente la pression intracrânienne et modifie la répartition du retour veineux, elle-même entraînant une diminution de la pression de perfusion médullaire ;

6) diminution de la PO_2 tissulaire en aval du clampage ;

7) hyperosmolarité qui aggrave les lésions ischémiques médullaires ;

8) sacrifice de la vascularisation médullaire par le geste chirurgical.

Intérêt de la soustraction-drainage du LCR

La soustraction-drainage du LCR consiste à drainer le LCR via un cathéter intrathécal introduit par voie lombaire, de manière à maintenir une pression dans le LCR inférieure ou égale à 10 mmHg. Au plan clinique, nombreuses ont été les équipes qui ont testé ou utilisent en routine cette soustraction du LCR [45]. La constatation de déficit médullaire retardé a conduit à poursuivre cette thérapeutique pendant 48 ou 72 heures après l'intervention, avec quelques cas cliniques de succès publiés [46, 47].

En diminuant l'élévation de la pression intramédullaire observée lors du clampage aortique (liée à l'augmentation de la pression veineuse et à l'augmentation de la pression intracrânienne), cette technique vise à améliorer la perfusion médullaire puisqu'elle rétablit une pression de perfusion proche de la normale (où pression de perfusion = pression aortique – pression intramédullaire).

Ces techniques, outre leur risque propre, ne sont pas totalement logiques puisqu'elles ne sont pas réversibles lors du déclampage. Pourtant des travaux expérimentaux et cliniques nombreux tendent à démontrer leur efficacité.

Les premières constatations chez l'animal ont été apportées en 1988 par les travaux de McCullough, Hollier et Nugent [48] : diminution du risque médullaire chez des animaux à qui on clampait l'aorte sans perfusion distale, lorsque le LCR était drainé de façon à maintenir une pression inférieure ou égale à 10 mmHg et ceci pendant uniquement la période de clampage aortique, période pendant laquelle on observait une diminution de pression de perfusion médullaire par baisse de la pression artérielle sous-stricturale. Malheureusement, la soustraction du LCR a tardé à faire ses preuves dans des travaux corrects au plan méthodologique. Une revue de la littérature a été publiée en 2000 [49]. La disparité des travaux et notamment les différents protocoles de soustraction utilisés ont interdit la pratique d'une méta-analyse. Ling et Arellano [49] ont conclu de cette revue à la nécessité d'un protocole de soustraction de LCR choisi par consensus (application à des patients à risque, modalités, objectifs de pression, durée), et à la nécessité de conduire un essai prospectif randomisé multicentrique pour établir enfin le bien-fondé de ce traitement prometteur. Depuis cette revue, quelques articles ont étayé le bénéfice de ce traitement, mais une seule étude randomisée est parue [50]. Ce travail peut malheureusement recevoir les mêmes critiques que le travail de Safi en 2003 [51], dont les résultats très encourageants ont conduit à une interruption de l'essai. La conclusion a pu être ainsi faussée par l'introduction d'une erreur de type I. Plus récemment, le drainage du LCR est recommandé par les sociétés nord-américaines [52], mais il est intéressant de noter que cette recommandation s'appuie sur seulement trois études : un travail [50] méthodologiquement contestable, un travail [51] qui combine le drainage à d'autres techniques de protection, et enfin, l'analyse Cochrane qui avait conclu à la nécessité d'études complémentaires [53].

Un deuxième élément concernant cette technique est sa possible morbidité. Associée à l'anticoagulation majeure rendue nécessaire par les procédures chirurgicales pratiquées sous couvert d'une CEC d'assistance ou CEC complète, se pose avec acuité le risque d'une ponction paramédullaire, certes intrathécale mais avec une aiguille de Tuohy de 14G. Conséquences de la ponction et/ou des traitements anticoagulants et/ou de la soustraction du LCR, ont été observés hémorragies méningées, hématomes sous-duraux (HSD) [54], fuites de LCR, parfois responsables de céphalées invalidantes.

Choix tactique proposé

En l'état actuel, la soustraction-drainage du LCR n'a pas fait la preuve de son efficacité dans la prévention très multifactorielle qu'est la paraplégie après chirurgie de l'aorte thoraco-abdominale. Cette technique doit à notre sens être réservée aux patients pour qui le rapport bénéfice/risque est favorable, c'est-à-dire aux patients à risque médullaire connu au plan statistique du fait de l'anatomie de la lésion opérée (ce risque est mineur pour les ATA IV par exemple, chez qui le bénéfice supposé de la technique ne serait certainement pas opposable devant la survenue d'un HSD). Cette technique doit aller de pair, compte tenu de la gravité de la complication, avec d'autres méthodes de prévention (repérage médullaire, assistance circulatoire, hypothermie, papavérine intrathécale).

La mise en place et le retrait du cathéter doivent se faire dans les conditions habituelles de ponction médullaire en ce qui concerne les traitements anticoagulants et anti-agrégants.

Les modalités de drainage doivent être sans doute reconsidérées, avec par exemple soustraction pendant le temps de clampage médullaire, et soustraction en postopératoire uniquement en cas d'événement neurologique. Ces deux circonstances sont les seules à avoir été l'objet d'une démonstration, la première par des travaux expérimentaux chez l'animal, la seconde par des constatations cliniques publiées. Pendant la période postopératoire, le cathéter resterait clampé, ce *stand-by* mettant à l'abri d'un drainage intempestif. Ce drainage, parfois abondant, ne peut être éliminé comme facteur favorisant les HSD décrits en postopératoire. Une attitude aussi stricte n'est pas malheureusement extrapolable aux patients maintenus sous sédation en postopératoire du fait de complications intercurrentes, cette sédation interdisant une évaluation neurologique rapprochée.

Comme toute technique comportant un risque non nul, il est préférable dans le cas présent de la laisser entre les mains d'un intervenant habitué aux ponctions médullaires.

Chirurgie vasculaire périphérique

La chirurgie vasculaire périphérique a pour but de traiter les lésions occlusives ou anévrysmales, de désobstruer les artères siège d'embolies, de réparer les pseudo-anévrysmes et les lésions artérielles provoquées par un cathétérisme de cardiologie interventionnelle. La chirurgie vasculaire périphérique est moins traumatisante que la chirurgie aortique. Cependant elle n'est pas dénuée de risques, dont l'incidence dépend essentiellement de la restauration d'un flux artériel normal dans le territoire de l'artère lésée. C'est dans le domaine des artériopathies des membres inférieurs que les techniques chirurgicales ont progressé de manière importante au cours de la dernière décennie, avec un développement majeur des techniques endovasculaires. Ces techniques d'angioplastie percutanée ou nécessitant un abord limité, souvent associées à un geste classique sus- ou sous-jacent, ont considérablement simplifié et amélioré la prise en charge des patients. Pour ces techniques endovasculaires, le recours aux ALR est prépondérant. Nombre de procédures peuvent être pratiquées sous anesthésie locale. Néanmoins, tant du fait des tares du patient, que des complications possibles rendant nécessaire une conversion chirurgicale, et que des interventions médicamenteuses peropératoires (antibioprophylaxie, héparinothérapie), une surveillance par l'équipe d'anesthésie reste nécessaire. Une attention toute particulière doit être portée sur le risque d'aggravation de la fonction rénale en rapport avec l'injection de produits de contraste, risque majoré chez l'insuffisant rénal chez qui les doses injectées doivent rester limitées. Une hydratation correcte du patient est le seul traitement efficace à diminuer fréquence et gravité de cette complication. De première intention, ou en cas d'échec des techniques endovasculaires, plusieurs grands types de revascularisation existent. Le recours à la mise en place de stent actifs, comparables à ceux utilisés lors des revascularisations coronaires endoluminales, est de plus en plus fréquent, notamment en cas de resténose d'une angioplastie antérieure. La prise en charge des traitements antiplaquettaires au décours de cette procédure n'est pas codifiée à l'heure actuelle.

Pontage fémoropoplité et pontages distaux des membres inférieurs, pontage fémorofémoral, pontages iliofémoral et iliodistal

Les pontages des lésions occlusives des membres inférieurs utilisent en général un greffon veineux saphène. La préparation de la veine et ses anastomoses à la circulation artérielle peuvent être longues mais entraînent rarement des contraintes hémodynamiques significatives pour le patient. L'utilisation de greffons synthétiques chez certains patients, le caractère limité des lésions artérielles chez d'autres, peuvent réduire la durée de ces interventions. Si les pertes sanguines sont habituellement minimes, la reprise d'un pontage ancien et les difficultés opératoires peuvent entraîner des saignements peropératoires importants. Une sonde urinaire est mise en place de principe. Une anesthésie péridurale est souvent proposée pour la chirurgie vasculaire des membres inférieurs, du trépied fémoral et des pontages iliofémoraux. Chez certains malades à haut risque, une anesthésie rachidienne continue a également été proposée en raison de son très faible retentissement circulatoire. L'avantage essentiel de l'anesthésie péridurale pour ce type d'intervention est de limiter l'hypercoagulabilité postopératoire et de favoriser une vasodilatation induite par le bloc sympathique préganglionnaire. Cette technique améliore de façon notable la perfusion du membre inférieur, et limite le risque d'ischémie du membre inférieur postopératoire, qu'il soit secondaire à l'oblitération artérielle par un thrombus ou des microthrombies, ou à un spasme artériel [55]. Si le cathéter péridural est mis en place en pré-opératoire de façon atraumatique chez un malade ayant une coagulation normale, le risque d'hématome péridural n'est pas augmenté pendant l'intervention et ce même si une héparinisation est nécessaire. Lorsque, en raison du syndrome ischémique du membre inférieur, les malades ont reçu des anticoagulants ou des anti-agrégants avant l'intervention, il est préférable d'avoir recours à une anesthésie générale. Une attention toute particulière doit être portée au confort de l'opéré si l'intervention de chirurgie du membre inférieur est prolongée comme cela est souvent le cas. La protection des points d'appui du dos et des épaules, tout comme la conservation de la liberté de mouvement du cou et des bras sont nécessaires. Une sédation est souvent utile pour ces interventions de longue durée, pour améliorer le confort. La sédation doit être titrée pour n'entraîner ni dépression respiratoire, ni perte de conscience. Ce type d'intervention favorisant la survenue d'une hypothermie peropératoire, un réchauffement actif de l'opéré pendant l'intervention est indispensable. L'objectif de l'anesthésie générale est de maintenir une stabilité hémodynamique pendant toute l'intervention. L'effet dépression myocardique très modéré des agents d'anesthésie modernes, qu'ils soient intraveineux ou volatiles, l'efficacité des nouveaux solutés de remplissage, une utilisation rationnelle des vasopresseurs et des bêtabloquants permettent d'assurer une parfaite stabilité circulatoire chez ces opérés.

Embolectomie périphérique et cure de pseudo-anévrysmes fémoraux

Ils concernent fréquemment des patients à fonction cardiovasculaire altérée (par exemple : infarctus du myocarde récent). Beaucoup d'entre eux sont anticoagulés ou ont reçu un traitement thrombolytique, ce qui leur interdit l'anesthésie locorégionale. L'anesthésie locale réalisée par le chirurgien est indiquée dans cette situation. Les interventions de reperméabilisation artérielle peuvent s'accompagner de pertes sanguines importantes et d'hypotension artérielle.

Pontage axillofémoral

Il rétablit une circulation sanguine au niveau des membres inférieurs. Cette technique chirurgicale est souvent proposée à des malades à très haut risque, à l'état général altéré. En effet, sa principale indication résulte d'une contre-indication à un geste direct sur l'aorte abdominale. Elle est parfois indiquée en cas d'infection intra-abdominale ou d'infection de la prothèse aortique. L'altération de l'état général des opérés adressés pour cette intervention justifie souvent la mise en place d'un cathéter radial pour le monitorage de la pression artérielle. Cependant, cette chirurgie n'ayant que des contraintes circulatoires limitées, la mise en place d'un monitorage invasif du débit cardiaque n'est pas indiquée.

Chirurgie vasculaire du membre supérieur

Elle consiste habituellement en une embolectomie périphérique et/ou à la réparation de lésions traumatiques. Le geste opératoire est localisé, associé à peu de contraintes circulatoires. Il peut être cependant nécessaire de prélever un greffon veineux au niveau du membre inférieur. Des procédures chirurgicales plus proximales comme la sténose des artères cérébrales et/ou le syndrome du défilé costoscalénique peuvent nécessiter un abord thoracique et/ou une interruption temporaire du flux carotidien.

Complications infectieuses du site opératoire – antibioprophylaxie [56]

La chirurgie vasculaire est une chirurgie propre (classe 1 d'Altemeier) ou propre contaminée (artériopathie stade 4, amputation). Le risque infectieux est augmenté en cas d'abord du Scarpa ou de réintervention. Une antibioprophylaxie s'impose même en cas de traitement antibiotique préexistant. Les bactéries cibles sont : le *S. aureus*, le *S. epidermidis*, les bacilles Gram négatif. L'administration doit précéder le début de l'intervention d'environ 30 minutes. La séquence d'injection des produits d'induction doit être séparée de 5 à 10 minutes de celle de l'antibioprophylaxie (ABP). Sont proposés, dans le cadre de la chirurgie artérielle : céfazoline 2 g IV, réinjection 1 g si durée supérieure à 4 heures, ou céfamandole ou céfuroxime 1,5 g, réinjection 0,750 g si durée supérieure à 2 heures. En cas d'allergie ou de réintervention : vancomycine 15 mg/kg en 60 minutes. Les mêmes protocoles doivent être utilisés en cas d'angioplastie avec mise en place d'endoprothèse. Certaines chirurgies (exemple : carotide, angioplastie simple) ne relèvent pas, étrangement, d'une antibioprophylaxie, mais cette attitude ne prend pas en compte les possibilités de décision peropératoire de patch ou de prothèse au cours de la chirurgie carotidienne,

d'endoprothèse lors d'une angioplastie. Les recommandations ne couvrent pas et ne peuvent pas couvrir l'ensemble des situations cliniques. De nombreux actes n'ont pas fait l'objet d'une évaluation scientifique. En l'absence de recommandations pour un sujet spécifique, les praticiens peuvent, ou non, choisir de prescrire une ABP en se rapprochant au plus près de pathologies ou techniques similaires. En cas d'amputation de membre, pénicilline A + inhibiteur de bêtalactamase 2 g, réinjection 1 g/6 heures pendant 48 heures. En cas d'allergie : clindamycine 600 mg IV/ 6 heures pendant 48 heures, associé à gentamycine 5 mg/kg avec réinjection identique à la 24e heure. La vancomycine est choisie dans les cas de colonisation prouvée à staphylocoque méticilline-résis-tant. Dans la mesure du possible certaines molécules doivent voir leur prescription limitée dans le cadre des protocoles d'ABP vu leur utilisation fréquente pour un traitement curatif. Il s'agit par exemple de la vancomycine (parfois proposée chez le sujet aller-gique) ou de l'association aminopénicilline/inhibiteur de bêtalactamases (dont le niveau de résistance croît avec la fréquence d'utilisation).

BIBLIOGRAPHIE

1. Riles TS, Imparato AM, Jacobowitz GR, Lamparello PJ, Giangola G, Adelman MA, et al. The cause of perioperative stroke after carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 1994;19:206-16.
2. Davies MJ, Mooney PH, Scott DA, Silbert BS, Cook RJ. Neurologic changes during carotid endarterectomy under cervical block predict a high risk of postoperative stroke. Anesthesiology. 1993;78:829-33.
3. Whitney EG, Brophy CM, Kahn EM, Whitney DG. Inadequat cerebral perfusion is an unlikely cause of perioperative stroke. Ann Vasc Surg. 1997;11:109-14.
4. Walleck P, Becquemin JP, Desgranges P, Bonnet F. Are neurologic events occurring during carotid artery surgery predictive of postoperative neurologic complications? Acta Anaesthesiol Scand. 1996;40:167-70.
5. Stoneham MD, Warner O. Blood pressure manipulation during awake carotid surgery to reverse neurological deficit after carotid cross-clamping. Br J Anaesth. 2001;87:641-4.
6. Ghali R, Palazzo EG, Rodriguez DI, Zammit M, Loudenback DL, DeMuth RP, et al. Surveillance peropératoire par Doppler transcrânien au cours de l'endartériectomie carotidienne sous anesthésie locorégionale ou générale, avec ou sans shunt. Ann Chir Vasc. 1997;11:9-13.
7. GALA Trial Collaborative Group, Lewis SC, Warlow CP, Bodenham AR, Colam B, Rothwell PM, et al. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2008;372:2132-42.
8. Sternbach Y, Illig KA, Zhang R, Shortell CK, Rhodes JM, Davies MG, et al. Hemodynamic benefits of regional anesthesia for carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 2002;35:333-9.
9. Cole DJ, Cross LM, Drummond JC, Patel PM, Jacobsen WK. Thiopentone and methohexital, but not pentobarbitone, reduce early focal cerebral ischemic injury in rats. Can J Anaesth. 2001;48:807-14.
10. Plestis KA, Loubser P, Mizrahi EM, Kantis G, Jiang ZD, Howell JF. Continuous electroencephalographic monitoring and selective shunting reduces neurologic morbidity rates in carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 1997;25:620-8.
11. Riles TS, Kopelman I, Imparato AM. Myocardial infarction
13. Knighton JD, Stoneham MD. Carotid endarterectomy. A survey of UK anaesthetic practice. Anaesthesia. 2000;55:481-5.
14. Fierobe L, Bonnet F. Bloc du plexus cervical. In: Encycl Med Chir. Anesthésie-Réanimation. Paris: Elsevier; 1991. 36-326-A10.
15. Merle JC, Saïdi NE, Vignaud C, et al. Bloc du plexus cervical. In: Sfar, ed. Évaluation et traitement de la douleur. 44e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris: Elsevier; 2002. p. 51-60.
16. Pandit JJ, Bree S, Dillon P, Elcock D, McLaren ID, Crider B. A comparison of superficial versus combined (superficial and deep) cervical plexus block for carotid endarterectomy: a prospective, randomized study. Anesth Analg. 2000;91:781-6.
17. Stoneham MD, Doyle AR, Knighton JD, Dorje P, Stanley JC. Prospective, randomized comparison of deep or superficial cervical plexus block for carotid endarterectomy surgery. Anesthesiology. 1998;89:907-12.
18. Roubin GS, New G, Iyer SS, Vitek JJ, Al-Mubarak N, Liu MW, et al. Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a 5-year prospective analysis. Circulation. 2001;30;103: 532-7.
19. Lanzino G, Mericle RA, Lopes DK, Wakhloo AK, Guterman LR, Hopkins LN. Percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for recurrent carotid artery stenosis. J Neurosurg. 1999;90:688-94.
20. Ballotta E, Da Giau G, Baracchini C, Manara R. Carotid endarterectomy in high-risk patients: a challenge for endovascular procedure protocols. Surgery. 2004;135:74-80.
21. Bush RL, Lin PH, Bianco CC, Lawhorn TI, Hurt JE, Lumsden AB. Carotid artery stenting in a community setting: experience outside of a clinical trial. Ann Vasc Surg. 2003;17:629-34.
22. CAVATAS. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study (CAVATAS): a randomised trial. Lancet. 2001;357:1729-37.
23. Antonius carotid endaterectomy, angioplasty, and stenting study group. Transcranial Doppler monitoring in angioplasty and stenting of the carotid bifurcation. J Endovasc Ther. 2003;10:702-10.
24. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, EVA-3S Investigators. Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: clinical alert from the endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial. Stroke. 2004;35:e18-20.
25. McKevitt FM, Sivaguru A, Venables GS, Cleveland TJ, Gaines PA, Beard JD, et al. Effect of treatment of carotid artery stenosis on blood pressure: a comparison of hemodynamic disturbances after carotid endarterectomy and endovascular treatment. Stroke. 2003;34:2576-81.
26. Gelman S. The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. Anesthesiology. 1995;82:1026-60.
27. Landoni G, Augoustides JG, Guarracino F, Santini F, Ponschab M, Pasero D, et al. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International consensus conference. Acta Anaesthesiol Scand. 2011;55:259-66.
28. Cannesson M, Pestel G, Ricks C, Hoeft A. Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists. Crit Care. 2011;15:R197.
29. Fleisher L, Tuman K. What can we learn from provoking ischemia? Anesth Analg. 1997;84:1177-9.
30. Bois S, Couture P, Boudreault D, Lacombe P, Fugère F, Girard D, et al. Epidural analgesia and intravenous patient-controlled analgesia result in similar rates of postoperative myocardial ischemia after aortic surgery. Anesth Analg. 1997;85:1233-9.
31. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, DeLaria GA, Patel RV, Ivankovich AD. Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. Anesth Analg. 1991;73:696-704.
32. Taylor A, Healy M, McCarroll M, Moriarty DC. Intrathecal

33. Bertrand M, Godet G, Koskas F, Cluzel P, Fléron MH, Kieffer E, et al. Endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms: is there a benefit regarding postoperative outcome? Eur J Anaesthesiol. 2001;18:245-50.
34. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Thoracoabdominal aortic aneurysms associated with celiac, superior mesenteric, and renal artery occlusive disease: methods and analysis of results of 271 patients. J Vasc Surg. 1992;16:378-90.
35. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. J Vasc Surg. 1993;17:357-70.
36. Godet G, Fléron MH, Vicaut E, Zubicki A, Bertrand M, Riou B, et al. Risk factors for acute postoperative renal failure in thoracic or thoracoabdominal aortic surgery: a prospective study. Anesth Analg. 1997;85:1227-32.
37. Bertrand M, Godet G, Fléron MH, Bernard MA, Orcel P, Riou B, et al. Lumbar muscle rhabdomyolysis after abdominal aortic surgery. Anesth Analg. 1997;85:11-5.
38. Cittanova ML, Zubicki A, Savu C, Montalvan C, Nefaa N, Zaier K, et al. The chronic inhibition of angiotensin-converting enzyme impairs postoperative renal function. Anesth Analg. 2001;93:1111-5.
39. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. Am J Kidney Dis. 2005;46:1038-48.
40. Miller DC, Myers BD. Pathophysiology and prevention of acute renal failure associated with thoracoabdominal or abdominal aortic surgery. J Vasc Surg. 1987;5:518-23.
41. Cottee DBF. Dopamine does not preserve renal function. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1995;9: 335-7.
42. Lawrence VA, Cornell JE, Smetana GW. Strategies to reduce postoperative pulmonary complications after noncardiothoracic surgery: systematic review for the American college of physicians. Ann Intern Med. 2006;144:596-608.
43. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American college of physicians. Ann Intern Med. 2006;144:581-95.
44. Qaseem A, Snow V, Fitterman N, Hornbake ER, Lawrence VA, Smetana GW, et al. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: a guideline from the American college of physicians. Clinical efficacy assessment subcommittee of the American college of physicians. Ann Intern Med. 2006;144:575-80.
45. Svensson LG, Von Ritter CM, Groeneveld HT, Rickards ES, Hunter SJ, Robinson MF, et al. Cross-Clamping of the thoracic aorta: influence of aorta shounts, laminectomy, papaverine, calcium channel blockers, allopurinol and superoxyde dismutase on spinal cord blood flow and paraplegia in baboons. Ann Surg. 1986;204:38-47.
46. Hill AB, Kalman PG, Johnston KW, Vosu HA. Reversal of delayed-onset paraplagia after thoracic surgery with cerebrospinal fluid drainage. J Vasc Surg. 1994;20:315-7.
47. Ortiz-Gomez JR, Gonzalez-Solis FJ, Fernandez-Alonso L, Bilbao JI. Reversal of acute paraplegia with cerebrospinal fluid drainage after endovascular thoracic aortic aneurysm repair. Anesthesiology. 2001;5:1288-89.
48. McCullough L, Hollier LH, Nugent M. Paraplegia after thoracic aortic occlusion: influence of cerebrospinal fluid drainage. J Vasc Surg. 1988;7:153-60.
49. Ling E, Arellano R. Systematic overview of the evidence supporting the use of cerebrospinal fluid drainage in thoracoabdominal aneurysm surgery for prevention of paraplegia. Anesthesiology. 2000;93:1115-22.
50. Coselli JS, LeMaire SA, Köksoy C, Schmittling ZC, Curling PE. Cerebrospinal fluid drainage reduces paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: results of a randomized clinical trial. J Vasc Surg. 2002;35:631-9.
51. Safi HJ, Miller CC 3rd, Huynh TT, Estrera AL, Porat EE, Winnerkvist AN, et al. Distal aortic perfusion and cerebrospinal fluid drainage for thoracoabdominal and descending thoracic aortic repair: ten years of organ protection. Ann Surg. 2003;238:372-80.
52. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines, American association for thoracic surgery, American college of radiology, American stroke association, Society of cardiovascular anesthesiologists, Society for cardiovascular angiography and interventions, Society of interventional radiology, Society of thoracic surgeons, and Society for vascular medicine. Circulation. 2010;121:e266-e369.
53. Khan SN, Stansby G. Cerebrospinal fluid drainage for thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2004;1:CD003635.
54. McHardy FE, Bayly PJ, Wyat MG. Fatal subdural haemorrhage following lumbar spinal drainage during repair of thoraco-abdominal aneurysm. Anesthesia. 2000;56:168-7.
55. Christopherson R, Beattie C, Frank SM, Norris EJ, Meinert CL, Gottlieb SO, et al. Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Anesthesiology. 1993;79:422-34.
56. Société française d'anesthésie et de réanimation. Comité de pilotage. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation 2010 ; www.sfar.org/.../antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle-patients-adultes-cc-2010.

ANESTHÉSIE EN NEUROCHIRURGIE

31

Corine VUILLAUME et Olivier FOURCADE

Chirurgie intracrânienne

La prise en charge anesthésique en neurochirurgie est conditionnée par deux éléments intriqués : la présence d'une hypertension intracrânienne (HTIC) et la stratégie de réveil précoce ou retardé. En effet, une HTIC préexistante, certains facteurs prédictifs pré- et peropératoires ou encore une chirurgie en urgence pour aggravation neurologique conduiront à une réanimation neurochirurgicale avec ses spécificités que nous n'aborderons pas dans ce chapitre.

Points communs

Évaluation préanesthésique

Elle est réalisée lors de la consultation d'anesthésie mais les données recueillies doivent être réévaluées la veille et le jour de l'intervention, en raison de l'évolutivité de l'examen neurologique.

- **Localisation de la lésion** : il s'agit tout d'abord de différencier la localisation supra- ou infratentorielle de la chirurgie.
- **Stratégie transfusionnelle** : outre la localisation, la nature de la lésion et le délai acceptable avant intervention vont déterminer la stratégie transfusionnelle. La chirurgie intracrânienne est à risque hémorragique. Une autotransfusion différée peut être programmée. Dans tous les cas, une détermination du phénotype ABO Rhésus et une recherche d'agglutines irrégulières doivent être réalisées.
- **L'examen neurologique du patient est essentiel** : il s'agit d'évaluer l'état de conscience pré-opératoire, et de prendre en compte une éventuelle HTIC (céphalées, nausées, troubles visuels, réflexe de Cushing, œdème papillaire) qui conditionnera la prémédication, la technique d'anesthésie et la stratégie postopératoire. Les déficits neurologiques importants sont notés, une attention particulière est portée aux troubles de la déglutition.
- **La prémédication** est contre-indiquée en cas d'HTIC (en raison des risques d'hypercapnie). Sinon, une benzodiazépine peut être proposée [1].
- **Le retentissement systémique de l'atteinte neurologique est évalué** : la déshydratation et l'hypovolémie sont fréquentes. Elles peuvent être secondaires à la diminution des apports par défaut d'alimentation ou par restriction hydrosodée thérapeutique, ou à une polyurie (mannitol, diurétiques, produits de contrastes iodés, hyperglycémie). Des désordres électrolytiques peuvent être présents. Les glucocorticoïdes, souvent prescrits à visée anti-œdémateuse, entraînent fréquemment des désordres glycémiques. Leur administration doit être maintenue le jour de l'intervention par voie intraveineuse. Leur maintien en postopératoire est rarement justifié après exérèse tumorale, leur décroissance doit être progressive si le traitement a excédé dix jours.

Une hypertension artérielle secondaire à une HTIC est souvent observée. Dans ce cas, la poursuite des traitements pendant et après l'intervention expose à des épisodes d'hypotension artérielle lorsque l'HTIC aura été levée par la chirurgie.

Considérations peranesthésiques

L'anesthésie lors d'une intervention intracrânienne doit éviter l'ischémie cérébrale et la mort neuronale. D'un point de vue physiopathologique, cela signifie que la prise en charge anesthésique doit assurer d'une part une compliance cérébrale élevée (« détente cérébrale ») en maintenant une pression de perfusion cérébrale (PPC) suffisante, en diminuant la pression intracrânienne (PIC) ; et d'autre part, une neuroprotection en diminuant les épisodes d'ischémie, la consommation cérébrale ($CMRO_2$), et en augmentant la « tolérance » à l'ischémie.

CHOIX DES ANESTHÉSIQUES

L'anesthésique idéal qui répondrait aux critères ci-dessus n'existe pas.

Hypnotiques intraveineux (Tableau 31-I)

- **Le propofol** est sans doute l'agent intraveineux le plus adapté car il diminue la PIC et la $CMRO_2$ [2] et il préserve l'autorégulation aux doses habituellement utilisées. Il permet une induction rapide, une anesthésie profonde, une excellente protection cérébrale [3]. Le retentissement hémodynamique peut être important, notamment si l'injection est rapide lors de l'induction. L'utilisation d'un dispositif d'administration avec objectif de concentration et d'un vasopresseur permet de l'éviter.
- **Le thiopental** est l'anesthésique d'induction de référence pour des patients à estomac plein. Il en est de même en cas de pathologie épileptique non équilibrée, ou en cas de lésion à fort potentiel épileptogène. C'est un puissant anticonvulsivant. Il diminue la PIC et la $CMRO_2$. Il n'est pas recommandé dans un contexte d'HTIC si l'hypotension artérielle qu'il induit ne peut pas être contrôlée. Son utilisation ne favorise pas un réveil rapide des patients neurochirurgicaux si la chirurgie doit être courte.
- **Les benzodiazépines** dont le midazolam possèdent toutes les qualités recherchées (diminution de la PIC et de la $CMRO_2$, anti-épileptiques). Elles constituent le traitement de choix

Tableau 31-I Effets des anesthésiques intraveineux sur le métabolisme et l'hémodynamique cérébraux.

	PIC	*$CMRO_2$*	*DSC*	*PAM*	*Avantage*
Étomidate	↓	↓	↓	=	Induction estomac plein
Propofol	↓	↓	↓	↓↓	AIVOC Neuroprotection
Thiopental	↓	↓	↓	↓↓	Anticonvulsivant Neurosédation prolongée
Midazolam	↓	↓	↓	=	Anticonvulsivant Neurosédation prolongée
Kétamine	↑	↑	↑	↑	Controversé

PIC : pression intracrânienne ; $CMRO_2$: *cerebral metabolic rate oxygen* ; DSC : débit sanguin cérébral ; PAM : pression artérielle moyenne ; AIVOC : administration intraveineuse avec objectif de concentration.

pour l'entretien d'une neurosédation prolongée en cas d'HTIC et pour les anesthésies dont le réveil est différé, en relais après l'induction.

- **La kétamine** augmente la PIC par hypercapnie en ventilation spontanée ou par vasodilatation artérielle cérébrale si elle n'est pas associée à un hypnotique, l'intérêt pour cet hypnotique pourrait être relancé si l'isomère S confirmait son effet neuroprotecteur [4].
- **L'étomidate** permet une induction à séquence rapide. Il induit une vasoconstriction cérébrale qui diminue le débit sanguin cérébral et la PIC. Il préserve la pression artérielle moyenne (PAM) et donc la PPC, et réduit la $CMRO_2$. Le faible retentissement tensionnel fait de l'étomidate l'anesthésique d'induction de choix en cas d'estomac plein et d'HTIC. Il serait susceptible de majorer l'hypoxie tissulaire par vasoconstriction artérielle cérébrale, ceci est à confirmer.

Agents halogénés (Tableau 31-II) Leur utilisation en peropératoire a été sujette à de nombreuses controverses. En effet, ils ont une action directe vasodilatatrice artérielle cérébrale (concentration dépendante), ce qui augmente le volume sanguin cérébral (VSC). La réduction de la $CMRO_2$ induite par l'anesthésie réduit le débit sanguin cérébral, l'effet vasodilatateur propre n'entraîne donc pas d'augmentation de la PIC. L'effet vasodilatateur est moindre pour le sévoflurane comparé au desflurane et à l'isoflurane [5]. En revanche, la vasoréactivité au CO_2 est préservée (jusqu'à 1,3 CAM de sévoflurane, 1 CAM de desflurane et isoflurane). Le sévoflurane n'altère pas l'autorégulation du débit sanguin cérébral en dessous de 1,5 MAC [6] (le desflurane l'altère pour 1 CAM et l'abolit à 1,5 CAM [7], l'isoflurane l'altère également). Tous diminuent la $CMRO_2$. Ils sont également « neuroprotecteurs » sur un plan expérimental [8] ainsi que le xénon. Donc, en dehors d'une HTIC sévère, les halogénés présentent l'avantage d'un réveil précoce et de bonne qualité.

Protoxyde d'azote Il est formellement contre-indiqué en situation d'HTIC. Utilisé seul, il augmente le VSC, la PIC et la $CMRO_2$; ces effets diminueraient en association avec le propofol ou de faibles CAM d'halogénés mais persistent, et augmenteraient utilisé en association avec de fortes CAM d'halogénés [9]. Il augmente aussi l'incidence des nausées-vomissements postopératoires (NVPO).

Morphiniques Utilisés seuls, ils seraient responsables d'une augmentation de PIC, cependant l'association aux hypnotiques annule cet effet si l'on évite les bolus à forte posologie. Tous les morphinomimétiques (fentanyl, sufentanil, alfentanil, rémifentanil) sont utilisables, aucun d'entre eux n'a démontré sa supériorité en termes d'hémodynamique cérébrale [10]. Le choix sera fonction des impératifs postopératoires : le fentanyl et surtout le sufentanil administrés en continu sont utilisés si une neurosédation prolongée est envisagée ; dans le cadre d'un réveil précoce, le rémifentanil est l'analgésique de choix pour son mode d'administration continue et son effet *on-off* dans ces chirurgies peu douloureuses en postopératoire. Il permet une évaluation neurologique précoce et fiable.

Curares dépolarisants et non dépolarisants Aucun curare n'augmente la PIC. L'induction d'un patient en HTIC nécessite l'utilisation d'un curare. Il améliore les conditions d'intubation, et évite les réactions motrices qui augmentent la PIC. Le suxaméthonium est le curare de référence dans un contexte d'urgence. L'augmentation de la PIC dont il serait responsable est remise en cause.

Tableau 31-II Effets des anesthésiques halogénés sur le métabolisme et l'hémodynamique cérébraux.

	VSC	*$CMRO_2$*	*PIC*	*ARC**	*Vasoréactivité au CO_2**
Sévoflurane	↑	↓	=	1,5 CAM	1,3 CAM
Desflurane	↑	↓	=	1 CAM	1 CAM
Isoflurane	↑	↓	=	1 CAM	1 CAM

VSC : volume sanguin cérébral ; PIC : pression intracrânienne ; $CMRO_2$: *cerebral metabolic rate oxygen* ; ARC : autorégulation cérébrale ; CAM : concentration alvéolaire minimale.
* Conservée en deçà de.
Neuroprotection des halogénés par activation génique précoce et synthèse de protéines protectrices, induction de NO synthase, réduction d'efflux d'acides aminés excitateurs.

TRAITEMENT SPÉCIFIQUE D'UNE HTIC

Le traitement de l'HTIC est abordé dans le chapitre « Traumatisme crânien ». En peropératoire, l'osmothérapie par mannitol 20 % ou sérum salé hypertonique en veillant à compenser la diurèse osmotique peut être nécessaire, la corticothérapie a généralement été initiée en pré-opératoire en cas d'œdème périlésionnel. Nous rappelons que la prescription de solutés hypotoniques est interdite. Les traitements non pharmacologiques sont parfois indiqués : l'hypothermie modérée (à contrebalancer avec le risque majoré de troubles éventuels de l'hémostase), hypocapnie modérée (35 mmHg) peut être nécessaire avant l'ouverture de la dure-mère, mais ne doit pas être plus importante ni prolongée car elle majore le risque d'ischémie cérébrale par vasoconstriction [11], une dérivation de LCR est parfois indiquée.

CONTRÔLE HÉMODYNAMIQUE ET RISQUE HÉMORRAGIQUE

La chirurgie intracrânienne est une chirurgie potentiellement hémorragique. On se méfiera particulièrement des tumeurs volumineuses. Les lésions tumorales malignes ne pourront pas bénéficier des techniques de récupération et d'autotransfusion peropératoires. Ces dernières peuvent s'envisager pour les lésions vasculaires et les méningiomes (confirmés par un examen extemporané). Une embolisation par voie endovasculaire pré-opératoire peut être indiquée pour les méningiomes les plus volumineux. Le conditionnement du patient nécessite [1] : deux voies veineuses de bon calibre, une voie veineuse centrale lorsqu'une réanimation postopératoire est prévue ou l'administration d'amines en continue nécessaire, la pose d'un cathéter artériel pour surveillance continue de la pression artérielle moyenne (PAM), la pose d'une sonde urinaire en fonction de la durée de l'intervention et du risque hémorragique.

INSTALLATION

Les positions diffèrent selon la localisation tumorale. L'intubation orotrachéale par sonde armée ou non est indiquée et doit être bien fixée car l'accès à la tête est difficile. On restera particulièrement vigilant à la position de la tête qui ne doit pas gêner le retour veineux. Le respect de l'axe tête-cou-tronc est la règle.

ANESTHÉSIE LOCALE

Une anesthésie locale par infiltration du scalp grâce à de faibles volumes d'anesthésiques locaux en différents points (auriculotemporal, zygomaticotemporal, supra-orbitaire, occipital) [12] est réalisée par le chirurgien. La lidocaïne adrénalinée 2 % est le plus souvent utilisée, le recours à la ropivacaïne ou la lévobupivacaïne devrait être préféré à la bupivacaïne du fait de sa toxicité moindre et permet de conserver un effet en postopératoire.

Conduite à tenir postopératoire : favoriser le réveil précoce

Un réveil précoce [13] est recommandé pour permettre l'évaluation clinique neurologique, et afin de diagnostiquer précocement les complications qui nécessiteraient une réintervention neurochirurgicale (hématome, hydrocéphalie), ou un traitement médical spécifique (épilepsie, œdème, HTIC). Il doit être effectué dans les meilleures conditions homéostatiques, hémodynamiques et métaboliques. L'évolution des éventuels signes cliniques afin de différencier un retard de réveil des complications est à considérer dans la prise de décision médicale (imagerie cérébrale, réintubation, etc.).

- **Les complications postopératoires immédiates** sont fréquentes (un peu plus de 50 %) et la mortalité postopératoire s'élève de 1,7 à 2,4 %. Les complications graves sont les hématomes intracérébraux dont la manifestation clinique dépendra de la localisation (incidence de 0,8 % à 2,2 %) et la crise d'épilepsie. Il a été décrit des contusions à distance du site opératoire probablement en lien avec le drain aspiratif dont le seul signe clinique peut être une bradycardie à la pose. Concernant les autres complications, les NVPO sont au premier plan (38 %), puis les complications cardiovasculaires (6,7 %), puis les complications respiratoires (2,8 %).
- **La surveillance postopératoire** est étroite, et a lieu en réanimation en cas de survenue de complications où la poursuite d'une sédation et ventilation était nécessaire, ou en surveillance continue. L'obtention de critères d'extubation précoce et sa réalisation sont un bon facteur prédictif d'absence de complication postopératoire.
- **La prévention des facteurs d'agression cérébrale secondaire d'origine systémique** est la règle tout au long de la prise en charge.
- **La prévention antithrombotique et anti-émétique** suit les recommandations actuelles.
- **La surveillance des troubles hydroélectrolytiques** est réalisée en particulier les dysnatrémies et les dysglycémies.
- **Le protocole antalgique** fait appel à des antalgiques de niveaux 1 et 2 n'altérant ni la conscience, ni la coagulation.

Spécificités pour la chirurgie supratentorielle

Comitialité

- **La poursuite des traitements anti-épileptiques (TAE)** est recommandée jusqu'au jour de l'intervention [14]. Le relais par voie injectable peut être nécessaire en fonction de la durée de l'anesthésie ou de l'incapacité du patient à s'alimenter.
- **Le traitement prophylactique systématique** n'est pas recommandé car n'a pas fait la preuve de son efficacité cependant son recours est fréquemment observé probablement par crainte de l'épilepsie postopératoire fréquente. Or, il est important de souligner la présence d'effets secondaires des TAE de première génération et de nouvelle génération dont le ralentissement de la récupération cognitive postopératoire (théorie non démontrée basée sur des données expérimentales). Il est aussi important de se demander si oui ou non la craniotomie majore le risque comitial alors que la chirurgie d'exérèse tumorale tend à le diminuer. Afin d'optimiser les bénéfices/risques de cette prophylaxie, la prescription adéquate et temporaire d'anti-épileptiques de nouvelle génération (type lévétiracetam) pourrait être réservée aux cas jugés à risque : l'astrocytome cortical, œdème et effet de masse importants…

Chirurgie dite « éveillée »

Initialement utilisée pour la chirurgie de l'épilepsie, cette technique est actuellement préconisée pour l'exérèse de tumeurs proches de zones corticales fonctionnelles importantes dites « éloquentes », comme les zones du langage. Le but est une résection chirurgicale maximale tout en minimisant les séquelles fonctionnelles grâce à la participation du patient en cours d'intervention permettant une cartographie par stimulation électrique. Des études prospectives randomisées sont nécessaires pour

confirmer le bénéfice de cette chirurgie [15] en termes de diminution de la mortalité, la morbidité et la durée d'hospitalisation.

COMPLICATIONS PEROPÉRATOIRES

- **La dépression respiratoire** : évaluée à 18 %, elle sera prévenue par la mise en place de dispositifs de gestion des voies aériennes selon la méthode employée décrite plus loin.
- **L'épilepsie** : son incidence est évaluée à 9,5 %, l'installation rend difficile sa prise en charge, il est donc recommandé d'utiliser une prophylaxie adéquate pré-opératoire.
- **L'inconfort et l'anxiété des patients** : certains recommandent une prémédication, d'autres non. L'information et la préparation par les équipes médicochirurgicales sont indispensables. La conversion en anesthésie générale doit être abordée. La sélection des patients est primordiale.
- **L'hypertension artérielle et la tachycardie** lors des phases de douleur et de réveil ont été décrites. La prévention par une analgésie correcte est indiquée.
- **Les nausées et vomissements** (8 %) : le score d'Apfel est important à recueillir afin d'appliquer une prévention adéquate.

PRISE EN CHARGE ANESTHÉSIQUE

Sélection des patients Cette chirurgie n'est proposée que si la localisation tumorale permet une position opératoire confortable, s'il n'existe pas d'extension durale, si la durée prévue de l'intervention est raisonnable, et si l'état de conscience et de coopération verbale du patient est correct. Sur le plan anesthésique, les patients ASA 1 et 2 peuvent bénéficier de cette technique. Les contre-indications concernent les patients qui présentent un risque de décompensation cardiaque ou respiratoire sous sédation (apnée du sommeil à rechercher en pré-opératoire), l'existence d'un risque hémorragique important, et la présence d'un terrain anxieux pouvant être source de panique, de claustrophobie.

Protocole anesthésique Il n'existe à ce jour aucun protocole validé : il s'agit soit d'une sédation (*awake*), soit d'une anesthésie générale (*asleep-awake-asleep* ou *asleep-awake*). Dans tous les cas, la prise en charge des temps douloureux (incision du scalp, périoste et traction sur la dure-mère, écarteur sur muscle temporal) combinée à la nécessité de collaboration du patient nécessitent l'utilisation d'anesthésiques de courte durée d'action, d'impact minimal sur l'électrophysiologie. Un dispositif d'administration continue à objectif de concentration par propofol et rémifentanil semble être adapté aux objectifs associé à une anesthésie locale du scalp. Cette technique semble remplacer celle d'une neuroleptanalgésie par dropéridol et morphiniques. Récemment certains auteurs ont proposé la dexmédétomidine, agoniste alpha-2-adrénergique dont l'avantage est l'absence de dépression respiratoire associée à une sédation correcte.

Deux techniques de prise en charge des voies aériennes possibles Une ventilation mécanique avec intubation orotrachéale qui impose une extubation peropératoire puis une réintubation (ou masque laryngé) ou une ventilation spontanée conservée avec masque à oxygène voire canule oropharyngée qui impose un monitorage rigoureux du CO_2 télé-expiratoire ($EtCO_2$), de la fréquence respiratoire car l'accès aux voies aériennes est rendue difficile. Il est important de souligner l'importance de la collaboration entre les équipes anesthésique et chirurgicale. Moins la chirurgie est « éveillée », plus la technique de protection des voies aérienne utilisée est invasive...

Monitoring peropératoire Il dépend de la tumeur, de la durée d'intervention, et du terrain. Une mesure continue de la pression artérielle peut être nécessaire. L'anesthésiste doit avoir accès aux membres et à la face du patient. Le contact avec le patient doit être constant. Certains ont évalué l'intérêt de l'index bispectral au cours de cette intervention.

Spécificités de la chirurgie infratentorielle

C'est la localisation tumorale la plus fréquente chez l'enfant, elle touche également les adultes, elle comporte des risques de lésion du tronc cérébral et d'hydrocéphalie obstructive.

Temps pré-opératoire

On s'attardera à rechercher des troubles de la déglutition et des atteintes des paires crâniennes. Si la chirurgie est prévue en position assise, la réalisation d'une échocardiographie avec épreuve de contraste doit éliminer la présence d'un foramen ovale perméable qui contre-indiquerait formellement cette position en raison du risque d'embolie gazeuse paradoxale, la position ventrale serait adoptée. La recherche d'incompétence cardiaque et/ou de sténoses carotidiennes serrée est indiquée car leur baroréflexe est altéré.

Position assise et implications

Cette position facilite la voie d'abord, procure une meilleure exposition, limite la pression des écarteurs et les pertes sanguines, et diminue la durée de la chirurgie. À ces avantages, s'opposent les complications : embolie gazeuse asymptomatique dans environ 38 % et symptomatique dans seulement 1 à 6 % [16], pneumencéphalie, l'instabilité hémodynamique et cardiaque et l'hypoperfusion cérébrale [17] et les complications de compression : quadriplégie, gêne au retour veineux, œdème de la face et macroglossie, et compression du tronc cérébral.

PRÉVENTION ET MONITORAGE

Un monitorage spécifique est nécessaire pour le maintien de la perfusion cérébrale, et pour la détection de l'embolie gazeuse. La mesure continue invasive de la pression artérielle est indiquée en s'appliquant à calibrer le zéro au niveau de l'oreille du patient. Une voie veineuse centrale (sous-clavière) dont l'extrémité doit se trouver dans l'oreillette droite est mise en place et vérifiée avant l'intervention. Le Doppler transthoracique est utilisable, il est mis en place en regard des cavités cardiaques droites (entre le 3^{e} et le 6^{e} espace intercostal droit), une fois le patient définitivement installé. Le monitorage du CO_2 télé-expiratoire ($EtCO_2$) permet de détecter les emboles qui ont atteint la circulation pulmonaire. La plupart des embolies gazeuses ainsi détectées restent asymptomatiques, d'autres vont entraîner une chute de la pression artérielle et plus rarement une hypoxémie, des modifications électrocardiographiques, un bronchospasme, ou un tableau d'insuffisance cardiaque droite aiguë. D'autres techniques (le cathétérisme droit par sonde de Swan-Ganz ou l'échocardiographie transœsophagienne) sont plus sensibles que le Doppler mais ne sont pas nécessaires en routine car invasives. La vérification de la position de la tête (et des points d'appui) doit être rigoureuse, en effet la classique distance thyrosternale de trois travers de doigts est remise en question par une attitude plus moderne : la recherche chez le patient éveillé de

la position limite où il ressent des paresthésies, des vertiges [17]. La compression du tronc cérébral entraîne une atteinte des centres cardiaques pouvant se traduire par des épisodes de bradycardie jusqu'à l'asystolie, ou par des troubles du rythme.

TRAITEMENT DE L'EMBOLIE GAZEUSE

Ventiler en oxygène pur, approfondir l'anesthésie. Signaler l'embolie au chirurgien qui inonde le champ opératoire de sérum pour rechercher la brèche veineuse. Diminuer le gradient de pression entre la tête et l'oreillette droite par une compression des deux veines jugulaires qui diminue le passage d'air et favorise le repérage de la brèche veineuse.

Effectuer un remplissage vasculaire voire utiliser les amines vasopressives. Aspirer l'air par la voie veineuse centrale.

Devant une embolie massive qui entraîne une hypotension artérielle sévère et persistante associée à une hypoxémie, l'oxygénothérapie hyperbare représente un traitement de dernier recours.

Temps postopératoire

Les complications peuvent être secondaires à des lésions neurologiques peropératoires, à la survenue d'un hématome, d'une hydrocéphalie, ou d'un œdème postopératoire. Le réveil précoce et la surveillance clinique en surveillance continue sont recommandés. Les effets résiduels de l'anesthésie doivent être évités et l'association au rémifentanil d'un narcotique tel que le propofol, le sévoflurane ou le desflurane, est particulièrement indiquée. Il faut craindre la survenue de troubles respiratoires, de troubles de la déglutition, de troubles du rythme cardiaque. Une hypertension artérielle et une bradycardie feront rechercher une HTIC dans la fosse postérieure. Une hydrocéphalie obstructive avec troubles de la conscience puis coma est possible. La mise en place en fin d'intervention, d'un capteur de pression intracrânienne en sus-tentoriel ou dans la fosse postérieure, et/ou surtout d'un drain de dérivation ventriculaire, peut être décidée si la surveillance de l'état de conscience en postopératoire précoce n'est pas possible.

Chirurgie des nerfs crâniens

Il s'agit le plus souvent de l'exérèse des neurinomes du nerf acoustique ou des interventions de décompression microvasculaire. La voie d'abord est rétromastoïdienne ou transmastoïdienne pour les neurinomes du VIII. La position est en décubitus dorsal ou latéral, rarement en position assise. La conduite de l'anesthésie peut être conditionnée par le monitorage électrophysiologique peropératoire (potentiels évoqués auditifs et électromyographie du nerf facial). L'utilisation des curares et les halogénés sera donc évitée. L'association du propofol au rémifentanil peut être proposée. Les risques peropératoires de traction ou de compression du tronc cérébral persistent, et le monitorage continu de la PA est nécessaire. Les complications postopératoires peuvent être dues à l'atteinte du tronc cérébral, du X ou du IX. Un réveil précoce, une prévention antivertigineuse et anti-émétique adaptée sont préconisés.

Spécificités de la chirurgie hypophysaire

Les tumeurs de la région hypophysaire comprennent les adénomes hypophysaires sécrétant ou non (95 %), les tumeurs parasellaires (5 %) notamment les craniopharyngiomes, les méningiomes, et les kystes sous-arachnoïdiens.

Évaluation pré-opératoire

Soixante-quinze pour cent des adénomes sécrétants (dont les adénomes à prolactine 30 %, à GH 17 %, à ACTH 8 %) sont responsables de syndrome clinique en lien avec l'hormone sécrétée. Un syndrome de Cushing avec hypertension artérielle, rétention hydrosodée, hypokaliémie, et diabète sucré est donc à rechercher. Plus rarement, une acromégalie peut être source de difficultés d'intubation et de ventilation et nécessite de prévoir une intubation sous fibroscopie. Les adénomes non sécrétants se manifestent par des signes de compression des voies optiques (hémianopsie bitemporale voire cécité), plus rarement par une hydrocéphalie. Des troubles endocriniens en relation avec un dysfonctionnement hypophysaire par compression (défaut de sécrétion) sont rares. Les lésions parasellaires peuvent s'étendre à l'hypothalamus et à la posthypophyse, et être responsables d'hypopituitarisme et de diabète insipide.

Évaluation peropératoire

La chirurgie peut être réalisée par voie haute avec craniotomie frontale et peut être assimilée à une chirurgie pour exérèse de tumeur supratentorielle. Le risque hémorragique est important et les complications liées à la rétraction peropératoire du lobe frontal sont au premier rang. La voie d'abord la plus fréquente est la voie transphénoïdale avec abord rhinoseptal. Cette chirurgie aidée par la microscopie et l'endoscopie est réalisée en position demi-assise, la tête en légère rotation, le monitorage est standard (le risque d'embolie gazeuse est négligeable). Un *packing* est mis en place pour limiter les conséquences du saignement nasal postérieur et une sonde gastrique est introduite par voie buccale. Il s'agit d'une chirurgie courte à faible risque hémorragique, qui se caractérise par le caractère douloureux de la voie d'abord rhinoseptale et la nécessité d'un réveil rapide de bonne qualité.

Évaluation postopératoire

La morbidité s'élève à 8 % environ. Un saignement nasal postérieur peut persister d'où la mise en place de mèches, la qualité du réveil est donc essentielle pour la protection des voies aériennes et la respiration buccale. Les complications postopératoires sont les hématomes du site opératoire se traduisant par des troubles visuels, les brèches dure-mériennes avec rhinorrhée exposant au risque de méningite, et les troubles endocriniens : l'insuffisance surrénale, bien que rare, est prévenue systématiquement, le diabète insipide (fréquence 15 % transitoire et 4 % permanent) nécessite une surveillance clinique (noter les boissons et tout apport liquidien, la diurèse horaire et la densité urinaire) voire un traitement par desmopressine.

Spécificités de la chirurgie stéréotaxique

La chirurgie stéréotaxique est le plus souvent utilisée pour la réalisation de biopsies cérébrales (tumeurs ou abcès), pour la radiochirurgie et plus récemment pour la stimulation corticale profonde à visée thérapeutique (mouvements anormaux, épilepsie réfractaire, douleur chronique...).

Pour la chirurgie intracrânienne

Les étapes chirurgicales sont la pose du cadre stéréotaxique, l'examen scannographique puis la biopsie.

La présence d'une HTIC rend préférable l'anesthésie générale à la sédation. En effet, la ventilation spontanée ne doit pas aggraver l'HTIC par hypercapnie. La pose du cadre stéréotaxique peut gêner

l'accès aux voies aériennes, peut entraîner une sensation d'étau exacerbant les céphalées dues à l'HTIC et une HTA favorisant le saignement intracérébral. La sélection des malades doit donc être rigoureuse et l'information claire et exhaustive. En cas d'anesthésie générale, un réveil précoce est recommandé afin de détecter la survenue d'un hématome (dont l'incidence est identique à celle des chirurgies « classiques ») [18], d'un œdème, ou de crises d'épilepsie.

Stéréotaxie fonctionnelle

On évaluera en pré-opératoire particulièrement le patient parkinsonien (traitement interférant avec l'anesthésie, la présence de troubles de la déglutition et d'une dysautonomie).

Les étapes chirurgicales sont les suivantes : repérage stéréotaxique, électrostimulation et mise en place des électrodes avec contrôle clinique de l'efficacité et de la tolérance (survenue d'effets secondaires) puis tunnellisation des électrodes. Dans un second temps, les patients bénéficieront de la mise en place d'un boitier en position pectorale sous anesthésie générale.

La collaboration du patient est nécessaire. Deux approches sont possibles : une sédation en ventilation spontanée pendant toute la procédure ou une anesthésie générale avec intubation orotrachéale puis une extubation pour l'évaluation clinique puis une sédation pour la tunnellisation. Dans tous les cas, l'utilisation de drogues de courte durée d'action et n'interférant pas sur l'électrophysiologie est nécessaire ; l'association propofol-rémifentanil semble répondre aux objectifs.

Spécificités des chirurgies intraventriculaires : ventriculo-cysternostomies, dérivation interne ou externe du liquide cérébrospinal

Il s'agit, soit d'une chirurgie en urgence chez un patient neurosédaté, soit d'une chirurgie programmée sous anesthésie générale sans particularité. Il s'agit d'une chirurgie courte non hémorragique, l'antibioprophylaxie fait appel à l'oxacilline hors allergie ou adaptée à l'écologie du patient pour les dérivations internes.

Chirurgie rachidienne

Les lésions peuvent être traumatiques, néoplasiques, vasculaires, infectieuses, inflammatoires ou dégénératives. Il faut différencier la prise en charge anesthésique des patients avec instabilité rachidienne associée ou non à une compression médullaire des autres patients. L'examen clinique neurologique doit être précis et noté en pré-opératoire. Les atteintes cervicales engagent le pronostic vital, les lésions médullaires thoraciques et lombaires sont des urgences engageant le pronostic fonctionnel.

Prise en charge spécifique des lésions instables

Conséquences d'un déficit neurologique

La connaissance du niveau lésionnel par un examen clinique soigneux est essentielle. L'autonomie ventilatoire sera un problème dominant en postopératoire, le risque cardiovasculaire domine lors de l'induction et la période peropératoire.

- **La fonction ventilatoire** [19] : une atteinte au-dessus de C5 entraîne une paralysie ou parésie diaphragmatique, entre C5 et Th11 une paralysie des muscles inspiratoires peut compromettre la fonction ventilatoire. Donc, la poursuite d'une assistance postopératoire avec réalisation d'une trachéotomie parfois d'emblée doit être envisagée, et la surveillance des atélectasies et pneumopathies plus fréquentes réalisée. Les techniques de ventilation non invasive sont fréquemment indiquées en postopératoire. La kinésithérapie a toute sa place. Dans un contexte traumatique, des hémopneumothorax peuvent compliquer la prise en charge.
- **La stabilité hémodynamique** [20] : une atteinte cervicale et thoracique haute (T1-Th6) peut entraîner un déséquilibre de la balance sympathicovagale avec risque de choc vagal : hypotension artérielle, et bradycardie voire asystolie et/ou troubles de la conduction. Les recommandations actuelles préconisent un remplissage vasculaire par colloïdes et un support par noradrénaline pour un objectif de PAM entre 90 et 110 mmHg nécessitant un monitoring invasif par cathéter artériel et voie veineuse centrale.
- **Le transit digestif** est altéré avec possibilité de gastroparésie et iléus intestinal qui exposent aux risques d'une induction avec estomac plein, l'utilisation de curares est d'ailleurs recommandée (dans les 48 premières heures le risque d'hyperkaliémie est moindre). La mise en place d'une sonde de vidange gastrique est nécessaire.
- **La rétention urinaire** nécessite un sondage urinaire.
- **La dysrégulation thermique** expose à l'hypothermie.

Risque d'aggravation des lésions préexistantes

- **Le risque d'intubation difficile** en cas de lésions médullaires cervicales est possible. Une induction en séquence rapide sans manœuvre de Sellick avec stabilisation manuelle en ligne est recommandée avec libération du collier cervical en antérieur pour améliorer l'ouverture buccale. Cependant, certaines études montrent une aggravation du score Cormack et du taux d'intubation difficile et une augmentation de l'instabilité des lésions [21]. C'est pourquoi, la réalisation de fibroscopie en première intention est séduisante et proposée par certains. Les nouvelles techniques de vidéolaryngoscopie mériteraient une évaluation.
- **La manipulation du patient** avec respect de l'axe tronc-rachis et en bloc lorsque la lésion est instable est recommandée.

Autres spécificités

Risque hémorragique

Il est à anticiper en pré-opératoire. Deux voies veineuses « de bon calibre » sont la règle. Une récupération du saignement peropératoire est envisageable sauf en cas de métastases ou de lésion septique. Le risque est particulièrement important pour les laminectomies étendues, les métastases (notamment des cancers du rein et thyroïde). Le saignement de veines épidurales peut être important et ce rapidement. Des moyens adaptés de monitorage sont recommandés : cathéter artériel, estimation du débit cardiaque, diurèse horaire.

Positions

La limitation de la pression intra-abdominale afin d'éviter une turgescence des veines épidurales est la règle.

La chirurgie rachidienne cervicale s'effectue soit en décubitus ventral, soit en décubitus dorsal (pour les abords antérieurs). La chirurgie rachidienne thoracolombaire est réalisée soit en

décubitus ventral, soit en position genu-pectorale voire en décubitus latéral. Les bras sont placés en avant de la tête ou le long du corps en fonction de la localisation et de l'utilisation d'un amplificateur de brillance. Les complications sont le retentissement hémodynamique avec risque de désamorçage lors des changements de position, le retentissement respiratoire, les compressions nerveuses, vasculaires, oculaires, cutanéomuqueuses, des organes génitaux externes. La vérification de l'installation sera donc rigoureuse en s'assurant de l'accessibilité de l'abord veineux.

Protocole anesthésique

Une anesthésie générale est souvent proposée, associant hypnotiques (sévoflurane, desflurane, propofol) et morphiniques (sufentanil, fentanil, rémifentanil). Certaines équipes optent en chirurgie programmée pour une anesthésie périmédullaire (rachianesthésie et péridurale) [22]. Une intubation par sonde armée est indiquée, une intubation sélective peut être utilisée lors de thoracotomies associées.

Prise en charge postopératoire

L'analgésie postopératoire est multimodale : analgésiques de niveau 1, 2, 3 et infiltration de naropéine dans la cicatrice ou au niveau de la crête iliaque en cas de greffon, par un cathéter multiperforé ou par anesthésie périmédullaire. L'administration de prégalbine ou gabapentine en pré-opératoire aurait un bénéfice [23].

La prévention antithrombotique doit suivre les dernières recommandations. La symptomatologie digestive de certaines complications peut être masquée (ulcère gastrique, etc.).

Craniosténoses

Cette entité pathologique (1/2000 naissances) correspond à la fermeture précoce d'une ou plusieurs sutures de la voute crânienne entraînant une déformation de la boîte crânienne pouvant aboutir à un retard de développement cérébral justifiant sa prise en charge précoce. Les tableaux cliniques diffèrent selon le type de sutures atteintes et l'association à un syndrome polymalformatif (20 %). Leur prise en charge est multidisciplinaire (neurochirurgien, plasticien, chirurgien maxillofacial, anesthésiste-réanimateur). Les aspects anesthésiques spécifiques sont en lien avec le terrain (nourrisson < 1 an), le risque hémorragique et la présence d'un syndrome polymalformatif.

Tableaux cliniques

On distingue :

– les atteintes monosuturaires, sagittale (scaphocéphalie) la plus fréquente, métopique (trigonocéphalie) ou coronale (plagiocéphalie) ;

– les atteintes multisuturaires coronale bilatérale (brachycéphalie), bicoronale et sagittale (oxycéphalie) ;

– les tableaux syndromiques : syndromes de Crouzon, d'Appert, de Pfeiffer, de Carpentier, de Saethre-Chotzen.

Prise en charge précoce

Dans les atteintes syndromiques et multisuturaires, l'intervention a lieu dans la première année de la vie afin d'éviter un retard de croissance avec retentissement psychomoteur sur l'enfant ; sinon l'indication chirurgicale est morphologique. La moyenne d'âge est de 11 mois et le poids moyen de 8,3 kg. Le matériel devra donc être adapté à leur prise en charge.

Risque hémorragique

Il doit être pondéré selon le type d'intervention (la plagiocéphalie et l'oxycéphalie entraînent moins de pertes sanguines) et la technique chirurgicale employée (l'utilisation de l'endoscopie), être abordé en consultation préanesthésique, être anticipé (deux déterminations groupe ABO, Rhésus et RAI à jour), être estimé. L'anémie pré-opératoire est systématique à cet âge.

Les pertes sanguines sont en général brutales et massives (une masse sanguine en 30 minutes), cependant une spoliation est fréquente en postopératoire. Le monitoring invasif hémodynamique est à discuter au cas par cas selon le type d'atteinte et la technique chirurgicale employée, un cathéter artériel pourra être mis en place (permettant aussi les prélèvements sanguins), le recours au Doppler œsophagien ou à l'ETO est également possible, l'abord veineux par deux voies périphériques de bon calibre est conseillé voire une pose de voie centrale. Les contrôles de l'hématocrite sont indiqués. Un seuil d'hématocrite de 21 % est admis en per-opératoire mais la prise en charge sera adaptée au cas et à l'âge.

Certaines équipes utilisent l'EPO en pré-opératoire, d'autres préconisent l'utilisation d'autotransfusion peropératoire [24], d'antifibrinolytiques tel que l'acide tranexamique [25]. Aucune recommandation n'est à ce jour publiée.

Syndromes polymalformatifs

La recherche d'autres malformations est requise. L'hypoxie chronique et les difficultés d'intubation sont à prendre en charge. La surveillance postopératoire (risque d'apnée) peut nécessiter un transfert dans un service adapté. Il s'agit de pathologies dont la prise en charge est multidisciplinaire. Il faut insister sur le risque hémorragique chez ces nourrissons dont la masse sanguine est faible, et donc le recours à la transfusion sanguine fréquent. Le syndrome polymalformatif est à prendre en charge dans sa globalité.

Neuroradiologie interventionnelle

La neuroradiologie interventionnelle a considérablement évolué depuis les dernières décennies notamment avec la gestion des ruptures d'anévrysmes dont le traitement par voie endovasculaire est préférable à celui chirurgical [26], l'injection intra-artérielle de nimodipine, l'angioplastie percutanée [27]. On distinguera la prise en charge de patients en neuroréanimation des patients conscients, l'intervention urgente de celle programmée et enfin les techniques dites d'embolisation (anévrysme, MAV, fistules artério-veineuses) de celles dites de revascularisation (injection de nimodipine, papavérine, mise en place de stents ou ballonet). La prise en charge des anévrysmes est envisagée dans le chapitre « hémorragie sous-arachnoïdienne ».

Points communs

Évaluation préanesthésique

On s'attardera à noter l'examen clinique neurologique préinterventionnel, à rechercher des comorbidités cardiovasculaires : diabète, hypertension artérielle, insuffisance coronarienne.

Monitoring et installation

Les contraintes sont celles d'un bloc opératoire ; un sondage urinaire est indiqué d'une part sur le temps incertain de l'intervention et d'autre part pour la surveillance de la volémie dans le cadre d'injection de produits de contraste. La vérification de l'installation [28] est indispensable dans ce cadre car la table d'opération est mobile, on s'assurera notamment d'une longueur suffisante de voies veineuses avec un site d'injection le plus proximal possible, et d'une non-mise en tension des tuyaux du circuit respiratoire. La pose d'un cathéter artériel est possible, la voie radiale est alors préférée (pose du désilet par les neuroradiologues en fémoral) sinon la pose d'un capteur de pression est possible sur la voie laté-rale du désilet.

Gestion des anticoagulants/anti-agrégants plaquettaires

La communication entre les équipes est nécessaire, il n'existe pas de protocole validé.

Deux risques sont à balancer : ischémique et hémorragique. Le premier fera appel aux anticoagulants : à l'héparine non fractionnée (bolus de 25 à 50 UI/kg puis entretien de 25 à 12 UI/kg/h) voire à des anti-GP2b3a (type réopro), l'utilisation d'anti-agrégants plaquettaires est possible. Le risque hémorragique sera traité par des antidotes de l'héparine : protamine (1000 UI soit 1 mL pour 1000 UI d'héparine).

Protocole anesthésique

Souvent, l'anesthésie générale est préférée par les neuroradiologues pour assurer la qualité des images par une immobilité du patient et pour le confort du patient [27]. Cependant, certaines interventions peuvent se dérouler sous sédation afin de contrôler la tolérance du geste et d'éviter les changements hémodynamiques au réveil, le risque hypercapnique et de mobilisation lors de moments critiques est cependant possible.

Dans le cas où le patient est neurosédaté, le protocole sera celui de réanimation (midazolam/sufentanil voire propofol), sinon dans le cas où un réveil rapide est souhaité le sévoflurane, le desflurane, ou le propofol peuvent être utilisés. Le protoxyde d'azote est à éviter du fait de largage possible de microbulles par le produit de contraste ou le liquide d'irrigation [28].

Enfin, la prise en charge postopératoire est réalisée en soins intensifs, parfois en service conventionnel (embolisation de méningiomes).

Malformations artérioveineuses (MAV)

Cette pathologie touche 1/5000 à 1/2000 patients. La particularité de leur prise en charge est le traitement endovasculaire à plusieurs reprises, l'ischémie fatale et le risque hémorragique (8 %) [29]. Une anesthésie générale avec curarisation est préconisée, ainsi que le monitoring invasif. Le produit d'occlusion classiquement utilisé est l'onyx (cas reporté d'œdème aigu du poumon après son administration).

En postintervention, le contrôle de la tension artérielle (inférieure à 15 à 20 % de la base) par des anti-hypertenseurs (labétalol ou esmolol) est indiqué afin d'éviter le risque hémorragique [28].

Angioplasties percutanées

Elles sont indiquées en cas de sténoses serrées carotidiennes ou vertébrales. L'anesthésie générale est le plus souvent adoptée mais certaines équipes ont recours à la sédation pour l'évaluation de complications perprocédure. La particularité de la prise en charge de ces patients est le terrain cardiovasculaire associé à leur polymédication.

Lors de la montée de cathéters près du glomus carotidien, on peut noter une bradycardie voire une asystolie. Les complications neurologiques sont variables d'une étude à l'autre (entre 6,8 % à 9,8 %) et les facteurs prédictifs retrouvés sont un diabète et l'utilisation d'un ballon de dilatation.

Thrombolyse intra-artérielle chimique et mécanique

La thrombolyse chimique par fibrinolytique et mécanique par thrombectomie ou thrombo-aspiration [30] connaît un essor en complément des thrombolyses intraveineuses lors d'accident vasculaire cérébral ischémique. La prise en charge de ce patient sera celle d'un patient neuro-agressé et le maintien d'une PAM suffisante est la règle tout en évitant le risque d'infarcissement hémorragique.

Conclusion

Lors d'une anesthésie pour chirurgie intracrânienne, la recherche clinique pré-opératoire, la prévention et le traitement d'une hypertension intracrânienne seront la préoccupation de l'anesthésiste. Tous les agents anesthésiques – hormis le protoxyde d'azote – peuvent être utilisés lors de l'induction et l'entretien d'une anesthésie pour chirurgie intracrânienne.

Lors d'une anesthésie pour chirurgie rachidienne, l'instabilité d'une lésion médullaire expose au risque de compression médullaire entraînant des risques anesthésiques spécifiques du niveau rachidien concerné. Les atteintes cervicales engagent le pronostic vital du fait des complications respiratoires et hémodynamiques et exposent au risque d'intubation orotrachéale difficile. Les lésions médullaires thoraciques et lombaires sont des urgences engageant le pronostic fonctionnel.

Dans ces deux types de chirurgie, la mise en place d'une stratégie transfusionnelle adaptée, la vérification d'une installation correcte de la position opératoire et la surveillance des complications postopératoires sont primordiales.

L'essor de la neuroradiologie interventionnelle durant cette dernière décennie implique l'utilisation non consensuelle de thérapeutiques anti-agrégantes et anticoagulantes compliquant toute intervention neurochirurgicale au décours.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ravussin P. Management of neurosurgical patient operated upon for intracranial tumour. Ann Fr Anesth Réanim. 2004;23:404-9.
2. De Deyne C, De Jongh R, Heylen R, Struys M. Jugular bulb desaturations during propofol anesthesia in neurosurgical procedures. Anesth Analg. 2000;90:769.
3. Velly LJ, Guillet BA, Masmejean FM, Nieoullon AL, Bruder NJ, Gouin FM, et al. Neuroprotective effects of propofol in a model of ischemic cortical cell cultures: role of glutamate and its transporters. Anesthesiology. 2003;99:368-75.

4. Proescholdt M, Heimann A, Kempski O. Neuroprotection of s(+) ketamine isomer in global forebrain ischemia. Brain Res. 2001;904:245-51.
5. Matta BF, Heath KJ, Tipping K, Summors AC. Direct cerebral vasodilatory effects of sevoflurane and isoflurane. Anesthesiology. 1999;91:677-80.
6. Gupta S, Heath K, Matta BF. Effect of incremental doses of sevoflurane on cerebral pressure autoregulation in humans. Br J Anaesth. 1997;79:469-72.
7. Bedforth NM, Girling KJ, Skinner HJ, Mahajan RP. Effects of desflurane on cerebral autoregulation. Br J Anaesth. 2001;87:193-7.
8. Do SH, Kamatchi GL, Washington JM, Zuo Z. Effects of volatile anesthetics on glutamate transporter, excitatory amino acid transporter type 3: the role of protein kinase C. Anesthesiology. 2002;96:1492-7.
9. Kaisti KK, Langsjo JW, Aalto S, et al. Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. Anesthesiology. 2003;99:603-13.
10. Viviand X, Garnier F. Opioid anesthetics (sufentanil and remifentanil) in neuro-anaesthesia. Ann Fr Anesth Réanim. 2004;23:383-8.
11. Marion DW, Puccio A, Wisniewski SR, Kochanek P, Dixon CE, Bullian L, et al. Effect of hyperventilation on extracellular concentrations of glutamate, lactate, pyruvate, and local cerebral blood flow in patients with severe traumatic brain injury. Crit Care Med. 2002;30:2619-25.
12. Costello TG, Cormack JR. Anaesthesia for awake craniotomy: a modern approach. J Clin Neuroci. 2004;11:16-9.
13. Fabregas N, Bruder N. Recovery and neurological evaluation. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2007;21:431-47.
14. Klimek M, Dammers R. Antiepileptic drug therapy in the perioperative course of neurosurgical patients. Curr Opin Anaesthesiol. 2010;23:564-7.
15. Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. N Engl J Med. 2008;358:18-27.
16. Gale T, Leslie K. Anaesthesia for neurosurgery in the sitting position. J Clin Neurosci. 2004;11:693-6.
17. Rozet I, Vavilala MS. Risks and benefits of patient positioning during neurosurgical care. Anesthesiol Clin. 2007;25:631-53.
18. Favre J, Taha JM, Burchiel KJ. An analysis of the respective risks of hematoma formation in 361 consecutive morphological and functional stereotactic procedures. Neurosurgery. 2002;50:48-56;discussion 56-47.
19. Winslow C, Rozovsky J. Effect of spinal cord injury on the respiratory system. Am J Phys Med Rehabil. 2003;82:803-14.
20. Furlan JC, Fehlings MG. Cardiovascular complications after acute spinal cord injury: Pathophysiology, diagnosis, and management. Neurosurg Focus. 2008;25:E13,1-15.
21. Thiboutot F, Nicole PC, Trepanier CA, et al. Effect of manual in-line stabilization of the cervical spine in adults on the rate of difficult orotracheal intubation by direct laryngoscopy: a randomized controlled trial. Can J Anaesth. 2009;56:412-8.
22. Papadopoulos EC, Girardi FP, Sama A, Pappou IP, Urban MK, Cammisa FP Jr. Lumbar microdiscectomy under epidural anesthesia: a comparison study. Spine J. 2006;6:561-4.
23. Turan A, Karamanlioğlu B, Memiş D, Hamamcioglu MK, Tükenmez B, Pamukçu Z, et al. Analgesic effects of gabapentin after spinal surgery. Anesthesiology. 2004;100:935-8.
24. Dahmani S, Orliaguet GA, Meyer PG, Blanot S, Renier D, Carli PA. Perioperative blood salvage during surgical correction of craniosynostosis in infants. Br J Anaesth. 2000;85:550-5.
25. Goobie SM, Meier PM, Pereira LM, McGowan FX, Prescilla RP, Scharp LA, et al. Efficacy of tranexamic acid in pediatric craniosynostosis surgery: a double-blind, placebo-controlled trial. Anesthesiology. 2011;114:862-71.
26. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al. International subarachnoid aneurysm trial (isat) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. Lancet. 2002;360:1267-74.
27. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, et al. Results of the stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy (space) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. Lancet Neurol. 2008;7:893-902.
28. Varma MK, Price K, Jayakrishnan V, Manickam B, Kessell G. Anaesthetic considerations for interventional neuroradiology. Br J Anaesth. 2007;99:75-85.
29. Saleh O, Baluch A, Kaye AJ, Kaye A. Arteriovenous malformation, complications, and perioperative anesthetic management. Middle East J Anesthesiol. 2008;19:737-56.
30. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the multi merci trial. Stroke. 2008;39:1205-12.

32 UROLOGIE

Stéphanie ROULLET, Laetitia OTTOLENGHI
et François SZTARK

La chirurgie urologique s'intéresse à l'intégralité de l'arbre urinaire, des reins à l'urètre, aux appareils génitaux féminins et masculins. Les spécificités de cette chirurgie sont liées à la population concernée et aux développements techniques récents. Les particularités du terrain sont importantes, et les infections urinaires, l'insuffisance rénale aiguë ou chronique sont fréquemment rencontrées. Les particularités anatomiques ont des conséquences en termes de choix des techniques anesthésiques et de positionnement du patient selon les différentes interventions chirurgicales. Certaines complications sont spécifiques de la chirurgie urologique, telles que le syndrome de résorption ou le syndrome de levée d'obstacle. Enfin, à part, la chirurgie de transplantation rénale est pratiquée dans des centres spécialisés.

Particularités du terrain

Infections des voies urinaires

En principe, le geste chirurgical doit avoir lieu quand les urines sont stériles. Un examen cytobactériologique des urines (ECBU) pré-opératoire est systématique. En cas d'infection ($> 10^5$ germes associés à une réaction cellulaire), le geste doit être reporté d'au moins 48 heures après avoir stérilisé les urines par antibiothérapie. Les germes les plus fréquents sont *Escherichia coli*, *Proteus, Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*.

La plupart des gestes chirurgicaux nécessitent une antibioprophylaxie (*voir* ci-dessous). Dans tous les cas le sondage urinaire doit être le plus bref possible.

Insuffisance rénale

Longtemps asymptomatique, l'insuffisance rénale peut être méconnue et découverte lors du bilan pré-opératoire. Au contraire, il peut s'agir de la prise en charge en chirurgie réglée d'un patient insuffisant rénal chronique, dialysé ou non.

Les principaux signes cardiovasculaires de l'insuffisance rénale chronique sont l'hypertension artérielle, la coronaropathie, favorisée par le diabète et les dyslipidémies. Les troubles neurologiques sont liés à une altération de la conduction nerveuse (neuropathie urémique), les fonctions supérieures peuvent être atteintes. L'hyperkaliémie chronique est bien tolérée. L'acidose métabolique s'accompagne d'hypocalcémie et d'hyperphosphorémie. Il existe une acidité gastrique importante, des troubles endocriniens. L'anémie est multifactorielle, il existe une thrombopathie et une réponse immunitaire altérée. Chez les patients dialysés au long cours, les complications cardiovasculaires sont au premier plan. Les abords de dialyse doivent être protégés et le reste du capital veineux préservé. L'insuffisance rénale modifie la pharmacologie des produits de l'anesthésie.

Lésions neurologiques médullaires

La moitié des interventions chirurgicales pratiquées chez les patients atteints de lésions neurologiques médullaires relève de l'urologie. On distingue les lésions traumatiques, le spina bifida et les pathologies dégénératives du système nerveux central.

Après lésion médullaire traumatique, les interventions urologiques sont très fréquentes. Au moment du traumatisme, il existe une phase de « choc spinal » associant hypotension, bradycardie, vasoplégie diffuse, aréflexie ostéotendineuse et paralysie du territoire sous-lésionnel. Toute stimulation va entraîner une décharge parasympathique. Environ deux mois après le traumatisme apparaît la phase de dysautonomie avec perte du contrôle inhibiteur descendant, des néoconnexions synaptiques anarchiques sous-lésionnelles restaurant un tonus sympathique. Une stimulation entraînera une réponse sympathique intense associant hypertension artérielle, céphalées, bradycardie, sudation, érythème supralésionnel et pâleur, pilo-érection et contractures sous-lésionnelles.

Le type d'anesthésie (sédation, locorégionale, générale) dépend du caractère complet ou incomplet du déficit neurologique, du niveau sus- ou sous-lésionnel de la chirurgie, du type d'intervention. Dans tous les cas, il faut être vigilant à l'installation du patient, au contrôle des pertes sanguines, au maintien de la température corporelle. En pré-opératoire, les patients sont souvent porteurs d'infection urinaire chronique traitée par antibiothérapie au long cours. En postopératoire, les complications sont d'ordre respiratoire, thrombo-embolique et infectieuse.

Le spina bifida avec myéloméningocèle est la plus fréquente des myélodystrophies. La paralysie flasque s'accompagne d'une abolition des réflexes ostéotendineux. Les premières interventions chirurgicales chez ces enfants puis adolescents sont de nature orthopédique, les interventions urologiques viennent dans un deuxième temps. Du fait d'une sensibilisation précoce, l'allergie au latex était plus fréquente que dans la population générale.

La sclérose en plaques est une affection démyélinisante du système nerveux central. En péri-opératoire, une poussée de la

maladie est possible. La controverse anesthésie générale versus anesthésie locorégionale persiste, sans avantage démontré d'une technique sur l'autre.

Prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse

Après chirurgie ouverte, les facteurs de risque thrombo-embolique sont comparables à ceux de la chirurgie digestive : âge, cancer, chirurgie pelvienne. En l'absence de prophylaxie, le risque de thrombose veineuse profonde est évalué entre 10 et 30 %, celui d'embolie pulmonaire entre 1 et 10 %. Après chirurgie endoscopique du bas appareil urinaire le risque est plus faible. La fréquence des phlébites symptomatiques ou des embolies pulmonaires est de 0,1 à 0,8 %.

Les recommandations pour la pratique clinique de la Sfar ont classé les interventions urologiques en fonction du risque d'événements thrombo-emboliques symptomatiques (Tableau 32-I) [1]. Selon ces recommandations (Tableau 32-II), une thromboprophylaxie est recommandée chez les patients opérés d'une chirurgie ouverte du petit bassin, d'une néphrectomie ou d'une transplantation rénale. En l'absence de facteurs de risque surajoutés, il n'est pas recommandé de prescrire une prophylaxie chez les patients opérés d'une chirurgie endoscopique du bas appareil ou de l'uretère, ni chez ceux opérés d'une chirurgie de l'urètre ou des testicules. Quand elle est indiquée, il n'existe pas d'argument permettant de recommander le début de la thromboprophylaxie avant ou après l'acte chirurgical. En cas d'anesthésie locorégionale, la thromboprophylaxie peut être débutée après le geste chirurgical. La durée recommandée est de 7 à 10 jours, sauf en cas de chirurgie carcinologique où la durée doit être prolongée sur 4 à 6 semaines. Il n'y a pas lieu de modifier le schéma de la thromboprophylaxie selon le caractère ambulatoire ou non de la chirurgie.

Le choix de la molécule anticoagulante (héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire) doit tenir compte de la présence d'une insuffisance rénale pré-opératoire ou secondaire à une néphrectomie ; la place des nouveaux anticoagulants (anti-Xa, anti-IIa) reste à définir. Dans tous les cas, il faut favoriser le lever précoce et les bas antithrombose.

Tableau 32-I Classification du risque d'événements thrombo-emboliques symptomatiques selon le type de chirurgie urologique (d'après [1]).

Type de chirurgie	*Risque*
Chirurgie du rein par voie percutanée	Faible
Chirurgie de la surrénale	Faible
Urétéroscopie et chirurgie de l'uretère	Faible
Chirurgie endoscopique de la vessie et de la prostate	Faible
Chirurgie de l'incontinence par voie périnéale	Faible
Testicules, urètre	Faible
Chirurgie du rein par voie ouverte (néphrectomie, cure de jonction, chirurgie de la lithiase)	Élevé
Chirurgie ouverte du bas appareil (prostate, vessie, cure d'incontinence)	Élevé
Transplantation rénale	Élevé
Curage ganglionnaire (pelvis et abdomen)	Élevé

Antibioprophylaxie et antibiothérapie en urologie

La chirurgie des voies urinaires s'effectue sous couvert d'une antibioprophylaxie débutée avant le geste. Si une infection urinaire est en cours, une antibiothérapie de 48 heures doit être effectuée

Tableau 32-II Recommandations pour la thromboprophylaxie en chirurgie urologique (d'après [1]).

	Risque chirurgical	*Risque lié au patient*	*Recommandations*	*Grade*
Faible	Rein voie percutanée	–	Rien ou BAT	D
	Surrénales			
	Urétéroscopie et chirurgie de l'uretère	+	HBPM doses modérées ou BAT	D
	Chirurgie endoscopique vessie et prostate			
	Chirurgie de l'incontinence urinaire (voie périnéale)			
	Chirurgie testicule et urètre			
Modéré				
Élevé	Rein voie ouverte		HBPM doses élevées	B
	Chirurgie ouverte du bas appareil (prostate, vessie, cure incontinence)			A
	Curage ganglionnaire (pelvis, abdomen)			D
	Transplantation rénale			D

BAT : bas antithrombose ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire.

Tableau 32-III Antibioprophylaxie en chirurgie urologique (urines stériles) (d'après [2]). La chirurgie urologique se pratique soit de nécessité sur des urines infectées justifiant une antibiothérapie curative, soit sur des urines dont la stérilité est confirmée par la réalisation d'une uroculture avec compte de germes. Les fluoroquinolones n'ont pas de place pour l'antibioprophylaxie en chirurgie urologique (à l'exception de la biopsie de la prostate).
Bactéries cibles : entérobactéries (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*…), *Enterococcus*, staphylocoques (*Staphylococcus epidermidis* surtout).

Acte	*Produit*	*Dose initiale*	*Réinjection et durée*
	Chirurgie de la prostate		
Résection endoscopique de la prostate, incision corticoprostatique, adénomectomie	Céfazoline	2 g IV lente	Dose unique (si durée > 4 h, réinjecter 1 g)
	Céfamandole ou céfuroxime	1,5 g IV lente	Dose unique (si durée > 2 h, réinjecter 0,75 g)
	Allergie : gentamicine	5 mg/kg	Dose unique
Prostatectomie totale	Pas d'ABP		
Biopsie de la prostate	Ofloxacine per os	Dose unique 400 mg (1 h avant la biopsie)	Dose unique
	Allergie : ceftriaxone	1 g	Dose unique
	Chirurgie du rein, de la glande surrénale et de la voie excrétrice		
Traitement endoscopique des lithiases rénales et urétérales ; urétéroscopie, néphrolithotomie percutanée, néphrostomie, montée de sonde JJ ou urétérale	Céfazoline	2 g IV lente	Dose unique (si durée > 4 h, réinjecter 1 g)
	Céfamandole ou céfuroxime	1,5 g IV lente	Dose unique (si durée > 2 h, réinjecter 0,75 g)
	Allergie : gentamicine	5 mg/kg/j	Dose unique
Néphrectomie et autre chirurgie du haut appareil	Pas d'ABP		
Surrénalectomie	Pas d'ABP		
Lithotripsie extracorporelle	Pas d'ABP		
	Chirurgie de la vessie		
Résection transurétrale de la vessie	Céfazoline	2 g IV lente	Dose unique (si durée > 2 h, réinjecter 1 g)
	Céfamandole ou céfuroxime	1,5 g IV lente	Dose unique (si durée > 2 h, réinjecter 0,75 g)
	Allergie : gentamicine	5 mg/kg	Dose unique
Cystectomie (Bricker, remplacement vésical)	Céfoxitine ou amoxicilline + acide clavulanique	2 g IV lente	Dose unique (si durée > 2 h, réinjecter 1 g)
	Allergie : gentamicine + métronidazole	5 mg/kg 1 g en perfusion	Dose unique Dose unique
	Chirurgie de l'urètre		
Uréthroplastie, uréthrotomie	Céfazoline	2 g IV lente	Dose unique
	Céfamandole ou céfuroxime	1,5 g IV lente	Dose unique
	Allergie : gentamicine	5 mg/kg	Dose unique
Sphincter artificiel	Céfoxitine ou amoxicilline + acide clavulanique	2 g IV lente	
	Allergie : gentamicine + métronidazole	5 mg/kg 1 g en perfusion	Dose unique
Soutènement uréthral (TOT, TVT)	Céfoxitine ou amoxicilline + acide clavulanique	2 g IV lente	
	Allergie : gentamicine + métronidazole	5 mg/kg 1 g en perfusion	Dose unique
	Chirurgie de l'appareil génital de l'homme		
Chirurgie scrotale ou de la verge (sauf prothèse)	Pas d'ABP		
Prothèse pénienne ou testiculaire	Céfazoline	2 g IV lente	Dose unique (si durée > 2 h, réinjecter 1 g)
	Allergie : vancomycine*	15 mg/kg en 60 min	Dose unique
	Chirurgie de l'appareil génital de la femme		
Cure de prolapsus (toute voie d'abord)	Céfoxitine	2 g IV lente	Dose unique (si durée > 2 h, réinjecter 1 g)
	Allergie : métronidazole + gentamicine	1 g 5 mg/kg/j	Dose unique Dose unique
Explorations diagnostiques, fibroscopie vésicale, bilan urodynamique, urétéroscopie diagnostique	Pas d'ABP		

* Indications de la vancomycine : allergie aux bêtalactamines ; colonisation suspectée ou prouvée par du staphylocoque méticilline-résistant, réintervention chez un malade hospitalisé dans une unité avec une écologie à staphylocoque méticilline-résistant, antibiothérapie antérieure… L'injection dure 60 minutes et doit se terminer au plus tard lors du début de l'intervention.

avant le geste, sauf en cas d'urgence. Les recommandations de la Sfar sur l'antibioprophylaxie en chirurgie ont été révisées en 2010 (Tableau 32-III) [2]. Parallèlement le Comité d'infectiologie de l'association française d'urologie (CIAFU) a élaboré des recommandations en 2008 qui détaillent plus certaines interventions [3]. Les fluoroquinolones n'ont pas de place pour l'antibioprophylaxie en chirurgie urologique (sauf per os avant une biopsie de la prostate). Les bactéries cibles sont les entérobactéries (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*...), *Enterococcus*, staphylocoques (*Staphylococcus epidermidis* surtout).

Positions utilisées en chirurgie urologique

Les particularités anatomiques de l'appareil génito-urinaire nécessitent des positions opératoires particulières en fonction de l'intervention réalisée.

La **position circonflexe** met le patient tête déclive et les membres inférieurs proclives. Elle permet l'abord de la loge prostatique lors des prostatectomies radicales par voie abdominale. Elle entraîne une séquestration volémique dans les membres inférieurs et un étirement des dernières racines rachidiennes, source de douleurs postopératoires.

La position tête basse de **Trendelenburg** est utilisée en cœliochirurgie et chirurgie robotique. Cette position favorise le retour veineux et augmente les pressions dans le système cave supérieur. La course diaphragmatique est réduite en raison de la pression exercée par les viscères abdominaux.

La **position de lithotomie,** équivalente de la position gynécologique, nécessite une flexion des cuisses à 80° sur l'abdomen et des jambes à 90° par rapport aux cuisses. Cette position favorise le retour veineux, en revanche la remise à plat doit être progressive. Dans la position de lithotomie hyperfléchie, les hanches sont fléchies à 100° favorisant l'abord périnéal pour la chirurgie prostatique. Les nerfs rachidiens sont plus étirés. Warner et al. ont montré, sur une série de 991 patients, une incidence de 1,5 % de neuropathie des membres inférieurs [4]. Ces neuropathies, unilatérales ou bilatérales, se manifestent par des paresthésies survenant dès le réveil et dont la résolution n'est parfois observée qu'après plusieurs mois. Elles sont d'autant plus fréquentes que la durée de l'intervention est prolongée. Ces troubles s'observent après un étirement du nerf obturateur (flexion excessive de la cuisse sur l'aine), une lésion du nerf sciatique (rotation externe des jambes ou extension des genoux excessive) ou une compression du nerf fibulaire au niveau de la tête fibulaire. Sur le plan respiratoire, les mouvements diaphragmatiques sont atténués, diminuant le volume courant et la compliance pulmonaire. La position de lithotomie a peu de répercussion sur la mécanique respiratoire des patients sans surcharge pondérale. En revanche, chez l'obèse, les atélectasies sont fréquentes.

La **position de lombotomie** en décubitus latéral permet la voie d'abord de référence pour la chirurgie du rein. Elle ouvre les espaces intercostaux et l'espace entre la dernière côte et la crête iliaque ; après mise en décubitus latéral, les membres inférieurs sont abaissés par l'angulation de la table. L'hémodynamique est modifiée avec compression des gros vaisseaux, et diminution du retour veineux. Les appuis iliaques et thoraciques sont des zones de compression possibles qui doivent être surveillés avec précaution. La capacité résiduelle fonctionnelle est diminuée. En ventilation contrôlée, le poumon supérieur est mieux ventilé que le poumon inférieur, le risque d'atélectasies est important.

Le **décubitus ventral** permet l'abord de la région lombaire par voie postérieure (néphrolithotomie percutanée, par exemple). Cette position entraîne une compression abdominale, de la veine cave inférieure et de l'aorte, avec diminution du retour veineux et du volume d'éjection systolique, lors du passage en décubitus ventral. Le coussin sous les crêtes iliaques est impératif. La pression veineuse cérébrale et celle du LCR sont augmentées. L'amplitude de la course diaphragmatique et les volumes pulmonaires sont réduits.

Chirurgie du haut appareil urinaire

Les reins sont des organes rétropéritonéaux, protégés par les dernières côtes. Leur innervation sensitive implique les racines T8 à L5.

Le cancer du rein représente 3 % des tumeurs malignes de l'adulte et est le 3e cancer urologique.

Chirurgie à ciel ouvert

Les néphrectomies et les cures de jonction pyélo-urétérale se font classiquement par voie rétropéritonéale en position de lombotomie (incision sous-costale chez un patient en décubitus latéral), sinon par voie abdominale transpéritonéale. Le risque hémorragique est faible sauf s'il s'agit d'une néphrectomie partielle ou pour cancer. La complication classique est l'effraction pleurale et le pneumothorax, justifiant la réalisation systématique d'une radiographie thoracique de face en salle de réveil. En cas de cancer avec thrombus de la veine rénale s'étendant à la veine cave, le risque hémorragique est plus important. Parfois, le thrombus remonte jusqu'à l'oreillette droite et la chirurgie doit être faite dans un environnement permettant la mise en place d'une circulation extracorporelle. L'embolisation pré-opératoire du rein permet de diminuer le risque hémorragique. La néphrectomie pour polykystose rénale peut être très hémorragique, avec nécessité d'effondrer les kystes ou de scinder le rein en plusieurs parties pour le retirer.

Cette chirurgie s'effectue sous anesthésie générale avec intubation et ventilation contrôlée. Le risque d'insuffisance rénale postopératoire est réel. La prophylaxie de la maladie thromboembolique est indispensable.

L'intensité de la douleur postopératoire varie de modérée à sévère. Au repos, la douleur est maximale durant les trois premiers jours. La douleur limite la mobilisation pendant la première semaine. Des douleurs chroniques postopératoires sont observées chez 28,6 % et 8,6 % des patients opérés d'une pathologie tumorale à 3 mois et 6 mois respectivement [5]. L'analgésie péridurale thoracique basse est considérée comme la technique d'analgésie locorégionale de référence pour cette chirurgie [6]. Le bloc paravertébral a été évalué avec succès mais essentiellement en pédiatrie [7] ; des travaux sur la population adulte sont encore nécessaires. Les infiltrations pariétales d'anesthésiques locaux ou le TAP (*transversus abdominis plane*) bloc [8, 9] sont des techniques analgésiques efficaces dans cette chirurgie et constituent des alternatives à l'analgésie périmédullaire.

Chirurgie cœlioscopique et rétropéritonéoscopique

Le patient est positionné en décubitus latéral. Ces techniques nécessitent l'insufflation de CO_2. La résorption de CO_2 est plus importante par voie rétropéritonéale. L'emphysème sous-cutané est fréquent. Les douleurs postopératoires sont modérées et la durée d'hospitalisation est raccourcie grâce à ces techniques.

Chirurgie endoscopique

L'intervention la plus fréquente est la néphrolithotomie percutanée. L'abord du rein et du bassinet par néphrostomie permet l'extraction de lithiases rénales et le drainage des urines. L'intervention débute en décubitus dorsal pour monter une sonde urétérale puis le patient est positionné en décubitus ventral.

Cette chirurgie, qui peut être longue, se fait sous anesthésie générale, intubation et ventilation contrôlée. La fragmentation des lithiases, parfois nécessaire pour les extraire, entraîne un risque de bactériémie. Les autres complications sont le TURP syndrome (*voir* ci-dessous) et le saignement. La sonde de néphrostomie est laissée en place. Ce geste est peu douloureux en postopératoire.

Lithotritie extracorporelle

La lithotritie extracorporelle est l'un des traitements des lithiases urinaires. Elle consiste à fragmenter les lithiases par voie percutanée et peut être effectuée à tous les niveaux de l'appareil urinaire. Les lithotripteurs émettent des ultrasons qui fragmentent les calculs.

La lithotritie est le plus souvent réalisée en ambulatoire avec une simple analgésie. Les lithiases rénales sont traitées en décubitus latéral, les lithiases de l'uretère pelvien et de la vessie en décubitus ventral. La douleur postopératoire est à type de colique néphrétique et de douleurs rénales. Un syndrome de levée d'obstacle secondaire à la libération de la voie excrétrice est possible.

Chirurgie du bas appareil urinaire

Généralités

La prostate et la vessie sont des organes sous-péritonéaux. L'innervation de la vessie implique les racines sacrées S1 à S5, les nerfs hypogastriques (T10 à L2), les fibres parasympathiques sacrées (S1 à S3). Les nerfs obturateurs (S3 à S5) passent de part et d'autre de la vessie. La prostate et le col vésical sont innervés par les racines sacrées S1 à S5.

L'innervation somatique pénienne se fait par les branches des nerfs pudendaux, et l'innervation sympathique par les nerfs caverneux issus des plexus pelviens qui comportent des fibres sympathiques (T10-L2) et parasympathiques (S2-S4).

Chirurgie de la prostate

Généralités

La chirurgie de la prostate est l'une des interventions urologiques les plus fréquentes chez l'homme. Elle concerne principalement deux pathologies : l'hypertrophie bénigne de la prostate symptomatique (incidence 750 pour 100 000 hommes ; 60 000 résections transurétrales pratiquées par an en France) et le cancer de la prostate [10]. Ce dernier est en France le cancer le plus fréquent de l'homme de plus de 50 ans et représente la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme après le cancer du poumon. Environ 40 000 nouveaux cas sont diagnostiqués par an en France [11].

Adénomectomie prostatique

C'est le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Elle consiste en l'exérèse des lobes prostatiques en laissant en place la coque externe. Elle est réservée aux adénomes volumineux (plus de 50 g). L'abord chirurgical est sus-pubien. Les patients sont en position circonflexe. L'énucléation de l'adénome est réalisée soit par voie transvésicale, soit par voie transcapsulaire en laissant en place la zone périphérique. L'anesthésie est générale ou rachidienne. L'hémostase postopératoire est parfois assurée par un cerclage de la loge prostatique qui est levé au bout de 48 heures, exposant le patient à un risque hémorragique secondaire. L'hématurie postopératoire est constante ; un drainage vésical efficace et le maintien d'une diurèse abondante sont indispensables pour éviter le caillotage intravésical.

Prostatectomie radicale

La prostatectomie radicale est le traitement de l'adénocarcinome in situ de la prostate sans envahissement locorégional ni métastatique. Elle consiste en l'exérèse des lobes et de la coque externe. Elle peut se faire par voie sus-pubienne, périnéale ou par cœlioscopie (voire robotisée). Si la voie d'abord est classique, non cœlioscopique, le patient est mis en position circonflexe. Le gradient de pression entre la loge prostatique et le cœur peut alors être responsable d'embolie gazeuse. Les plexus veineux prostatiques sont largement développés. Le saignement est en général modéré mais il peut être brutal et imprévisible. L'hématurie postopératoire est constante et un drainage vésical efficace associé à une diurèse abondante permet d'éviter le caillotage intravésical. Le risque thrombo-embolique de la prostatectomie radicale pour cancer est comparable à celui de la chirurgie pelvienne carcinologique ; il est élevé et prolongé.

La douleur après prostatectomie radicale est d'intensité modérée à sévère durant les 48 premières heures [12]. Dans l'étude prospective de Gerbershagen, respectivement 14 % et 1,4 % des patients présentaient des douleurs persistantes à 3 mois et 6 mois [13]. La mobilité reste limitée durant les deux premiers jours postopératoires. L'analgésie péridurale, thoracique basse ou lombaire haute (T12 à L2), est la technique de référence pour cette intervention, avec des bénéfices postopératoires démontrés en termes de douleur et de mobilisation à court terme [12]. Elle permettrait également d'atténuer la réponse au stress péri-opératoire chez la population âgée de 65 ans et plus [14]. Enfin, le risque de récidive néoplasique pourrait être diminué chez les patients ayant bénéficié d'une analgésie péridurale [15, 16] ; cependant des études cliniques prospectives randomisées sont nécessaires pour confirmer ces données.

Le bloc paravertébral bilatéral étagé (T10, T11 et T12), en injection unique pré-opératoire a fait l'objet d'un travail récent [17]. Cette technique dans le cadre d'une approche multimodale permettrait, par rapport à l'auto-administration de morphine, un meilleur contrôle de la douleur postopératoire et une

réhabilitation plus rapide. La pose d'un cathéter pour prolonger l'effet analgésique reste à étudier.

La prostatectomie radicale est aujourd'hui réalisée le plus souvent par voie cœlioscopique. Les principes de la prise en charge anesthésique des patients sont les mêmes que pour toute autre intervention laparoscopique. Tous les incidents ou accidents classiques de la cœlioscopie sont transposables à l'urologie. Les deux aspects spécifiques de la voie rétropéritonéale sont la plus grande résorption de CO_2 par l'espace rétropéritonéal et les moindres variations hémodynamiques.

La voie rétropéritonéale n'offre pas d'obstacle anatomique à la diffusion tissulaire de CO_2, contrairement à la voie péritonéale [18]. La résorption de CO_2 est toujours importante et peut atteindre 75 % de la production physiologique par le métabolisme du patient, contre 15 à 25 % par voie péritonéale. L'hyperventilation est nécessaire pour éviter l'acidose respiratoire. L'intervention est réalisée sous anesthésie générale avec intubation trachéale, curarisation et ventilation artificielle. La capnographie est fondamentale avec pour objectif la stabilisation de la $PetCO_2$ en adaptant les paramètres du respirateur. L'analyse simultanée de la $PetCO_2$ et de la $PaCO_2$ montre qu'il existe souvent un gradient important qui tend à augmenter au cours de la procédure. Il est ainsi préférable, afin d'éviter une hypercapnie systémique trop importante, de maintenir la $PetCO_2$ à une valeur de référence assez basse et de mesurer régulièrement la $PaCO_2$. En fin d'intervention, il persiste une surcharge tissulaire en CO_2 qui impose une surveillance attentive en salle de réveil. La radiographie thoracique objective fréquemment un emphysème sous-cutané et médiastinal.

Sur le plan circulatoire, les conséquences physiopathologiques du pneumopéritoine sont marquées par une baisse du retour veineux au cœur droit, une diminution de 20 à 40 % de l'index cardiaque et une augmentation paradoxale de la pression artérielle systémique, en relation surtout avec une sécrétion d'ADH et un relargage de catécholamines en réponse à la distension du péritoine. La pression intra-abdominale augmente modérément lors de l'insufflation du rétropéritoine et les effets hémodynamiques de la voie rétropéritonéale sont plus modestes [18].

La laparoscopie en urologie est une technique en plein essor. Elle simplifie les suites postopératoires d'interventions relativement lourdes (prostatectomie, néphrectomie, surrénalectomie). Concernant la prostatectomie totale, le patient est installé en position de Trendelenburg de 25 à 30 °, membres inférieurs écartés pour un éventuel accès périnéal. Le patient est sanglé sur la table d'opération avec protection des points d'appui en prévision d'une durée opératoire plus longue que celle de la chirurgie incisionnelle. L'abord est soit purement rétropéritonéal, soit associé à un abord transpéritonéal pour la dissection des vésicules séminales et des canaux déférents.

La dernière innovation concernant la prostatectomie radicale consiste en l'utilisation du robot chirurgical par voie laparoscopique qui permet un geste précis et fin avec plus de degrés de liberté et une vision tridimensionnelle. La durée de la procédure peut être allongée mais même dans ces conditions, la position de Trendelenburg (souvent importante, 40°) associée au pneumopéritoine reste bien tolérée, avec des variations limitées des paramètres circulatoires et respiratoires [19]. Les emboles gazeux sont moins fréquents en chirurgie robotique qu'en chirurgie par voie rétropubienne. Le positionnement particulier et la durée opératoire prolongée majorent le risque de complications neurologiques et de rhabdomyolyse en cas de terrain prédisposant, justifiant alors une attention particulière. La position de Trendelenburg entraîne une élévation de la pression intra-oculaire (PIO) mais au cours de la chirurgie robotique, ce sont la durée opératoire et l'élévation du CO_2 expiré qui sont les facteurs de risque indépendants d'élévation de la PIO.

Après prostatectomie par voie cœlioscopique, la douleur est réduite par rapport à l'abord classique et persiste les 24 premières heures. La lidocaïne intraveineuse a été évaluée dans cette indication : Lauwick et al. ont montré que son utilisation péri-opératoire permettait une épargne morphinique avec une amélioration de la récupération fonctionnelle le premier jour postopératoire [20]. Le bloc paravertébral bilatéral et surtout le TAP bloc bilatéral, possiblement plus adapté car moins invasif, sont des techniques potentiellement intéressantes, mais pas encore correctement évaluées.

Chirurgie endoscopique prostatique

La résection endoscopique de prostate ou résection transurétrale de prostate (RTUP) consiste en la résection des lobes à partir des voies urinaires. Le poids maximum de la prostate permettant cette intervention est d'environ 60 g. C'est le traitement endoscopique de référence de l'hypertrophie bénigne de la prostate. La RTUP est également utilisée pour le traitement du cancer de la prostate avec envahissement.

Le soluté d'irrigation utilisé pendant la procédure doit être électriquement neutre, isotonique, transparent, peu toxique, n'entraînant pas d'hémolyse et rapidement excrété en cas de résorption. Le patient est installé en position de lithotomie. La résection de la pièce opératoire se fait par copeaux avec une anse de résection diathermique. La glande prostatique est riche en sinus veineux. Cette vascularisation très développée est responsable de la résorption du liquide d'irrigation et de pertes sanguines inévitables. La RTUP est ainsi considérée comme une intervention à risque hémorragique intermédiaire ; la transfusion sanguine est nécessaire dans 2 à 7 % des cas et la reprise chirurgicale pour caillotage vésical dans 3 à 5 % des cas [21]. Une autre complication, rare mais classique, est l'embolie gazeuse.

Les techniques de chirurgie laser sont une alternative à la RTUP pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Sont disponibles la photovaporisation par laser potassium titanyl phosphate (KTP), l'énucléation de prostate par laser Holmium (HoLEP), le laser de contact Néodymium Yag (Nd Yag). Ces techniques semblent permettre une meilleure qualité de l'hémostase par rapport à la RTUP. Toutefois des études complémentaires sont nécessaires avant de les recommander chez les patients à risque hémorragique accru. La résection bipolaire et la vaporisation bipolaire sont de nouvelles techniques dont les avantages en termes d'hémostase restent à confirmer [21, 22].

Cette intervention s'adresse à des patients âgés, porteurs de nombreuses comorbidités. La gestion des anti-agrégants plaquettaires, des anticoagulants [21], des traitements anti-hypertenseurs et des alphabloquants doit être rigoureuse. L'infarctus du myocarde est la première cause de morbidité non urologique après cette chirurgie.

L'intervention doit se faire sur des urines stériles. Les complications sont le saignement, la perforation vésicale, la résorption massive du liquide d'irrigation (TURP syndrome, *voir* ci-dessous), les infections postopératoires, la chute d'escarre avec hématurie (pic de fréquence au 10^{e} jour postopératoire), les troubles de

la continence vésicale, la sténose du col prostatique ou de l'urètre. Les douleurs liées à la sonde vésicale sont fréquentes. L'estimation du saignement est difficile. En postopératoire, le drainage des urines doit être garanti. Une fibrinolyse réactionnelle au caillotage intravésical est fréquente.

L'anesthésie peut être générale ou locorégionale. La rachianesthésie est la technique la plus fréquemment utilisée ; elle permet un bon relâchement du plancher pelvien et du périnée. La sensation désagréable de distension vésicale est évitée si un niveau T10 est atteint. L'anesthésie générale est pratiquée lors de contre-indications à une anesthésie rachidienne, en fonction des choix du patient ou selon la durée prévisible de la procédure. Les avantages de l'anesthésie rachidienne sont multiples. Au cours de l'acte endoscopique, le patient vigile peut rapporter des plaintes menant rapidement au diagnostic de complications. Une douleur abdominale, irradiant dans les épaules doit faire suspecter une perforation de la vessie. L'apparition de signes neurologiques d'origine centrale ou de troubles visuels permet le diagnostic précoce d'une hyponatrémie et d'un syndrome de résorption, les signes cardiovasculaires n'apparaissant que secondairement. En revanche, la quantité de liquide résorbé pourrait être plus importante lors d'une rachianesthésie que lors d'une anesthésie générale en ventilation à pression positive. L'adjonction de morphinique à l'anesthésique local améliore la qualité et la durée de l'analgésie [23, 24].

HIFU (*high intensity focused ultrasound*)

C'est un des traitements du cancer de la prostate. Le patient est positionné en décubitus latéral sur la table de l'Ablatherm®. Des ultrasons de haute intensité sont délivrés de manière focalisée sur la prostate via une sonde d'échographie endorectale. Une immobilisation parfaite du patient est indispensable, justifiant le recours à la curarisation peropératoire. Le risque principal est celui d'une perforation rectale secondaire.

Chirurgie de la vessie

Cystectomie et dérivations urinaires

Le cancer infiltrant de la vessie est le 2e cancer urologique. L'intervention consiste en une cystectomie totale ou une cystoprostatectomie totale puis la mise en place d'un drainage urinaire de remplacement. Cette chirurgie peut également être proposée aux patients souffrant de vessie dite « neurologique ».

Le patient est positionné en décubitus dorsal. La voie d'abord est une laparotomie comme en chirurgie digestive ; le premier temps de l'intervention peut être fait par cœlioscopie. Il s'agit d'une intervention longue, à risque hémorragique. Les suites sont celles d'une chirurgie digestive. Le drainage urinaire de remplacement est soit une urétérostomie cutanée directe, soit la prise d'une anse iléale réalisant une dérivation continente (entérocystoplastie ou vessie de remplacement) ou incontinente (Bricker). L'anesthésie générale est la règle, associée éventuellement à une analgésie péridurale.

L'iléus postopératoire dure en moyenne quatre jours [25]. Cette intervention est source de douleurs postopératoires sévères. L'analgésie péridurale thoracique basse (T9 à T11) est la technique de référence pour cette chirurgie [26], avec des bénéfices en termes de contrôle de la douleur postopératoire et d'amélioration fonctionnelle à court terme, avec une réduction de l'iléus postopératoire, une moindre fatigue et une déambulation plus rapide. Manion et al. ont confirmé cette indication lors d'une mise au point récente sur la place de l'analgésie péridurale pour l'analgésie péri-opératoire des chirurgies majeures [6].

Les complications métaboliques des montages digestifs sont liées à des modifications des transferts d'eau et d'électrolytes. La muqueuse digestive réabsorbe les ions H^+, Na^+, Cl^- et sécrète des bicarbonates. Le K^+ est échangé pour préserver l'électroneutralité. L'eau suit les mouvements de Na^+ et Cl^-. Il s'ensuit une acidose métabolique hyperchlorémique. Le traitement consiste en un apport hydro-électrolytique adapté et le drainage correct des urines. Les troubles observés sont moindres avec les réservoirs iléaux et gastriques qu'avec les réservoirs sigmoïdiens. Ils disparaissent en quelques mois par modification de la muqueuse digestive de la dérivation urinaire.

Cures d'incontinence urinaire

Il s'agit d'interventions de courte durée réalisées par laparotomie ou cœlioscopie et consistant en l'insertion de dispositifs de soutien périnéaux.

Chirurgie endoscopique de la vessie

Les complications chirurgicales et les conséquences anesthésiques sont identiques à la chirurgie endoscopique de la prostate. En cas de localisation latérale de la tumeur, il peut être nécessaire de bloquer électivement le nerf obturateur.

Résorption du liquide d'irrigation vésicale ou TURP syndrome

Le TURP (*transurethral resection of the prostate*) syndrome est l'ensemble des signes cliniques et biologiques liés au passage du liquide d'irrigation à base de glycocolle 1,5 % dans la circulation systémique. Sa fréquence est estimée entre 2 et 8 % selon les études, avec une mortalité de 0,2 à 0,8 % [27]. Les circonstances de survenue sont la chirurgie de résection endoscopique de prostate et de vessie, certaines interventions de gynécologie, la chirurgie rénale percutanée.

Le sang veineux prostatique est drainé par de larges sinus veineux, ouverts lors de la résection. Le passage intravasculaire du liquide d'irrigation induit un syndrome de résorption sous forme aiguë lors de l'effraction des sinus, sous forme retardée due à l'effraction de la capsule prostatique ou par résorption péritonéale à l'occasion d'une brèche vésicale. Si le gradient de pression entre la vessie et le sang veineux est supérieur à 15 cmH_2O d'eau, un transfert de liquide est observé vers la circulation systémique. La quantité de liquide résorbé est également fonction du temps de résection et du volume de l'adénome (quand il s'agit d'une résection de prostate) ; une intervention de plus de 90 minutes sur un adénome de plus de 50 g est à haut risque [27]. Le liquide d'irrigation utilisé aujourd'hui est le glycocolle à 1,5 % ; c'est un liquide hypo-osmotique, sans électrolyte. Les signes cliniques et biologiques du TURP syndrome sont résumés dans le Tableau 32-IV. L'hyponatrémie de dilution, signe biologique caractéristique, est secondaire à la résorption du liquide et s'accompagne d'une hémodilution et d'une

hypo-osmolalité plasmatique. Les signes neurologiques à type d'irritation, anxiété, confusion, céphalées apparaissent pour des hyponatrémies proches de 120 mmol/L. Des convulsions et un coma traduisent l'existence d'une hyponatrémie très sévère. Des signes cardiovasculaires à type de bradycardie, de sus-décalage du segment ST et d'élargissement du complexe QRS peuvent survenir classiquement pour des natrémies proches de 115 mmol/L. Le retentissement cardiorespiratoire de la surcharge volémique (œdème pulmonaire) est dépendant de la fonction cardiaque antérieure et de l'importance de la résorption. Une restriction hydrique associée à des diurétiques est le plus souvent suffisante pour corriger l'hyponatrémie modérée (> 120 mmol/L). Les hyponatrémies sévères peuvent nécessiter l'administration prudente de solutions hypertoniques de chlorure de sodium. La résorption vasculaire de glycocolle est responsable également d'une hyperglycinémie et d'une hyperammoniémie à l'origine d'une encéphalopathie avec des manifestations neurologiques variées, du simple trouble visuel au coma aréflexique. Un trou anionique supérieur à 10 mOsm/kg traduit la présence de glycocolle dans le sang. Les mécanismes de la toxicité de la glycine sont mal connus. La glycine traverse rapidement la barrière hématoméningée et se comporte comme un neurotransmetteur inhibiteur avec une distribution similaire à l'acide gamma-aminobutyrique. Outre l'hyperammoniémie, le métabolisme de la glycine produit de l'acide glycolique et glyoxylique qui pourraient avoir une toxicité neurologique directe. Ainsi, l'encéphalopathie du TURP syndrome est multifactorielle associant la toxicité du glycocolle, de ses métabolites, de l'ammoniaque et les effets de l'hyponatrémie vraie. L'hyperglycinémie est aussi responsable de modifications électrocardiographiques non spécifiques, à type de dépression du segment ST essentiellement. L'anesthésie locorégionale permet une détection plus précoce des signes prémonitoires chez le patient éveillé. Les troubles visuels sont caractéristiques et évocateurs.

Le TURP syndrome est une urgence thérapeutique [28]. Il impose d'arrêter l'intervention dès que possible et de corriger l'effraction. Il faut traiter la poussée hypertensive, l'œdème pulmonaire, l'état de choc. Les dosages biologiques sont importants pour affirmer le diagnostic : électrolytes, protidémie, hémoglobine, ammoniémie. Le traitement de l'hyponatrémie nécessite l'arrêt des solutés hypotoniques, l'apport de sodium associé ou non à des diurétiques de l'anse. Dans tous les cas, la correction de l'hyponatrémie doit être prudente.

La prévention du TURP syndrome passe par une durée limitée de résection (maximum 60-90 minutes, ce qui correspond en théorie à une prostate estimée à 50 g). Il faut utiliser un résecteur à double courant et contrôler les pressions vésicales en peropératoire. Les poches du liquide d'irrigation doivent être maintenues à moins de 60 cm au-dessus du plan de la vessie et la surveillance du bilan entrées-sorties rigoureuse ; les nouveaux dispositifs d'irrigation permettent de contrôler la pression intravésicale. Les nouvelles approches du traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (laser, vaporisation...) ne nécessitant pas de liquide d'irrigation sont en cours d'évaluation [22].

Tableau 32-IV Signes cliniques et biologiques du TURP syndrome.

Signes cliniques		*Signes biologiques*
Prémonitoires sur patient éveillé		
Neurologiques	*Bilan entrées / sorties*	
Bâillements	Liquide d'irrigation anormal	
Agitation		
Confusion		
Nausées, vomissements		
Mouvements cloniques		
Visuels : vision trouble, cécité		
Rencontrés		
Cardiopulmonaires	*Neurologiques*	Hyponatrémie
Hypertension	Nausées, vomissements	Hyperglycinémie
Bradycardie	Confusion	Hyperammoniémie
Troubles du rythme	Retard de réveil	Hypo-osmolalité
Hypotension, choc	Convulsions	Hémolyse
Détresse respiratoire	Mydriase aréactive	Anémie
Cyanose	Coma	Insuffisance rénale
De gravité		
Détresse respiratoire	*Anomalies ECG*	*Natrémie*
Choc	bradycardie	120 mmol/L
Convulsions	inversion ondes T	115 mmol/L
Coma	incompétence myocardique	100 mmol/L

Syndrome de levée d'obstacle

Il correspond à la libération de la voie excrétrice après obstruction des voies urinaires depuis quelques heures à quelques jours.

Il s'agit soit d'un diabète insipide néphrogénique, soit d'une polyurie osmotique. Le diabète insipide néphrogénique est lié à la perte du pouvoir de concentration des urines par lésion de la partie distale du néphron. La diurèse est modérément augmentée (jusqu'à 4 litres par jour) et la fonction rénale est modérément altérée. L'hypodensité urinaire n'est pas corrigée par la vasopressine. Cette situation peut persister plusieurs mois. La polyurie osmotique est secondaire à la levée brutale d'une obstruction aiguë. Des volumes importants d'urines hypertoniques sont éliminés, jusqu'à 20 litres par jour avec une fuite de potassium.

Le traitement consiste en la compensation des pertes hydriques sans entretenir la polyurie osmotique. Il faut remplacer les pertes potassiques, en suivant de près les ionogrammes sanguins et urinaires. Les solutés les plus adaptés pour cette compensation sont les cristalloïdes.

Transplantation rénale

Seul traitement curatif de l'insuffisance rénale chronique terminale, la transplantation rénale a concerné, en 2009, 2826 patients en France, dont 223 ont reçu un greffon provenant d'un donneur vivant (chiffres de l'Agence de la biomédecine). La même année, 3782 nouveaux patients étaient inscrits sur la liste d'attente.

La greffe rénale s'adresse à des patients en insuffisance rénale chronique, déjà dialysés ou proches de l'être. La compatibilité se fait dans le système ABO et dans le système HLA en cas d'immunisation préalable. Les protocoles d'immunosuppression sont en constante évolution. Ils associent au minimum corticoïdes, anticalcineurine (ligand des immunophilines) et inhibiteur de la synthèse des bases puriques. Des anticorps monoclonaux ou polyclonaux peuvent être associés. L'anesthésie est celle du patient insuffisant rénal chronique. Le bilan pré-opératoire évalue les comorbidités associées, en particulier cardiovasculaires. Les abords veineux et les abords de dialyse doivent être préservés. En cas de nécessité d'un abord veineux central, la voie jugulaire interne est à privilégier. L'intervention est extrapéritonéale et en règle non hémorragique. Le greffon est positionné en fosse iliaque, les anastomoses sont faites entre les vaisseaux du greffon et les vaisseaux iliaques. L'uretère est implanté dans la vessie. Une sonde double J peut être laissée en place, en fonction de la technique chirurgicale. S'il s'agit d'une retransplantation ou d'une transplantation combinée rein et pancréas, le greffon peut être positionné en intrapéritonéal. Une hydratation optimale et une stabilité hémodynamique sont nécessaires pour assurer la bonne perfusion du greffon. Le recours aux vasoconstricteurs est parfois nécessaire. Un syndrome de levée d'obstacle est possible en postopératoire. La diminution rapide de la créatininémie est un facteur de bon pronostic.

La douleur postopératoire après transplantation rénale est d'intensité modérée à sévère, et maximale durant les 24 premières heures. Le TAP bloc est particulièrement intéressant pour cette chirurgie et d'efficacité supérieure aux autres blocs de paroi [29, 30]. Des études sont encore nécessaires pour préciser le mode optimal d'administration, bolus unique versus cathéter, en termes de sécurité et d'efficacité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sfar. Prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse périopératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique, 2005 ; http://www.sfar.org/article/209/prevention-de-la-maladie-thromboembolique-veineuse-perioperatoire-et-obstetricale-rpc-2005
2. Sfar. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation 2010, 2010 ; http://www.sfar.org/_docs/articles/Antibioprophylaxieversion2010.doc.pdf
3. Bruyere F, Sotto A, Escaravage L, et al. Recommandations de bonnes pratiques cliniques : l'antibioprophylaxie en chirurgie urologique, par le Comite d'infectiologie de l'association francaise d'urologie (CIAFU). Prog Urol. 2010;20:101-8.
4. Warner MA, Warner DO, Harper CM, Schroeder DR, Maxson PM. Lower extremity neuropathies associated with lithotomy positions. Anesthesiology. 2000;93:938-42.
5. Gerbershagen HJ, Dagtekin O, Rothe T, Heidenreich A, Gerbershagen K, Sabatowski R, et al. Risk factors for acute and chronic postoperative pain in patients with benign and malignant renal disease after nephrectomy. Eur J Pain. 2009;13:853-60.
6. Manion SC, Brennan TJ. Thoracic epidural analgesia and acute pain management. Anesthesiology. 2011;115:181-8.
7. Berta E, Spanhel J, Smakal O, Smolka V, Gabrhelik T, Lönnqvist PA. Single injection paravertebral block for renal surgery in children. Paediatr Anaesth. 2008;18:593-7.
8. Forastiere E, Sofra M, Giannarelli D, Fabrizi L, Simone G. Effectiveness of continuous wound infusion of 0.5 % ropivacaine by On-Q pain relief system for postoperative pain management after open nephrectomy. Br J Anaesth. 2008;101:841-7.
9. Niraj G, Kelkar A, Jeyapalan I, Graff-Baker P, Williams O, Darbar A, et al. Comparison of analgesic efficacy of subcostal transversus abdominis plane blocks with epidural analgesia following upper abdominal surgery. Anaesthesia. 2011;66:465-71.
10. ANAES. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate, 2003 ; http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272237/prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique-de-lhypertrophie-benigne-de-la-prostate
11. ANAES. Recommandations pour la pratique clinique. Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate, 2004 ; http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272376/elements-dinformation-des-hommes-envisageant-la-realisation-dun-depistage-individuel-du-cancer-de-la-prostate-document-a-l-usage-des-professionnels-de-sante
12. Gupta A, Fant F, Axelsson K, Sandblom D, Rykowski J, Johansson JE, et al. Postoperative analgesia after radical retropubic prostatectomy: a double-blind comparison between low thoracic epidural and patient-controlled intravenous analgesia. Anesthesiology. 2006;105:784-93.
13. Gerbershagen HJ, Ozgür E, Dagtekin O, Straub K, Hahn M, Heidenreich A, et al. Preoperative pain as a risk factor for chronic post-surgical pain - six month follow-up after radical prostatectomy. Eur J Pain. 2009;13:1054-61.
14. Hong JY, Yang SC, Yi J, Kil HK. Epidural ropivacaine and sufentanil and the perioperative stress response after a radical retropubic prostatectomy. Acta Anaesthesiol Scand. 2011;55:282-9.
15. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. Anesthesiology. 2008;109:180-7.
16. Tsui BC, Rashiq S, Schopflocher D, Murtha A, Broemling S, Pillay J, et al. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. Can J Anaesth. 2010;57:107-12.
17. Chelly JE, Ploskanych T, Dai F, Nelson JB. Multimodal analgesic approach incorporating paravertebral blocks for open radical retropubic prostatectomy: a randomized double-blind placebo-controlled study. Can J Anaesth. 2011;58:371-8.

18. Stolzenburg JU, Aedtner B, Olthoff D, Koenig F, Rabenalt R, Filos KS, et al. Anaesthetic considerations for endoscopic extraperitoneal and laparoscopic transperitoneal radical prostatectomy. BJU Int. 2006;98:508-13.
19. Kalmar AF, Foubert L, Hendrickx JF, Mottrie A, Absalom A, Mortier EP, et al. Influence of steep Trendelenburg position and CO(2) pneumoperitoneum on cardiovascular, cerebrovascular, and respiratory homeostasis during robotic prostatectomy. Br J Anaesth. 2010;104:433-9.
20. Lauwick S, Kim DJ, Mistraletti G, Carli F. Functional walking capacity as an outcome measure of laparoscopic prostatectomy: the effect of lidocaine infusion. Br J Anaesth. 2009;103:213-9.
21. Robert G, Descazeaud A, Azzouzi AR, et al. Chirurgie de l'hyperplasie bénigne de la prostate et traitements anticoagulants : état des lieux par le Comité des troubles mictionnels de l'homme de l'Association française d'urologie (CTMH-AFU). Prog Urol. 2009;19:517-23.
22. Hanson RA, Zornow MH, Conlin MJ, Brambrink AM. Laser resection of the prostate: implications for anesthesia. Anesth Analg. 2007;105:475-9.
23. Kararmaz A, Kaya S, Turhanoglu S, Ozyilmaz MA. Low-dose bupivacaine-fentanyl spinal anaesthesia for transurethral prostatectomy. Anaesthesia. 2003;58:526-30.
24. Yegin A, Sanli S, Hadimioglu N, Akbas M, Karsli B. Intrathecal fentanyl added to hyperbaric ropivacaine for transurethral resection of the prostate. Acta Anaesthesiol Scand. 2005;49:401-5.
25. Brodner G, Van Aken H, Hertle L, Fobker M, Von Eckardstein A, Goeters C, et al. Multimodal perioperative management - combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization, and oral nutrition - reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. Anesth Analg. 2001;92:1594-600.
26. Fletcher D, Jayr C. Analgésie péridurale postopératoire : indications. Ann Fr Anesth Réanim. 2009;28:e95-e124.
27. Hawary A, Mukhtar K, Sinclair A, Pearce I. Transurethral resection of the prostate syndrome: almost gone but not forgotten. J Endourol. 2009;23:2013-20.
28. Tauzin-Fin P, Adam N, Sztark F. Le TURP syndrome en chirurgie urologique. In: 51e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Infirmiers. Infirmier(e)s anesthésistes diplômé(e)s d'état (IADE), 2009. Paris: Elsevier Masson; 2009.
29. Jankovic ZB, Pollard SG, Nachiappan MM. Continuous transversus abdominis plane block for renal transplant recipients. Anesth Analg. 2009;109:1710-1.
30. Mukhtar K, Khattak I. Transversus abdominis plane block for renal transplant recipients. Br J Anaesth. 2010;104:663-4.

33 CHIRURGIES DIGESTIVES ET GYNÉCOLOGIQUES

Emmanuel FUTIER et Jean-Étienne BAZIN

La chirurgie abdominopelvienne regroupe aussi bien des actes pariétaux ou peu invasifs, que des gestes d'urgence souvent en situation hémorragique ou septique ou enfin et de plus en plus fréquemment des interventions majeures généralement dans un contexte carcinologique. Deux progrès importants dans la prise en charge de ces chirurgies sont apparus à la fin du XX^{e} siècle : l'abord cœlioscopique et la notion de réhabilitation accélérée.

En dépit de meilleures connaissances physiopathologiques et d'une amélioration de la prise en charge des patients soumis à une chirurgie abdominale majeure, la prévalence des dysfonctions d'organes postopératoires demeure encore aujourd'hui très élevée, évaluée de 27 à 77 % selon les séries et grevée d'une morbidité importante. Le développement de telles dysfonctions d'organes augmente la durée de séjour et conditionne, de fait, le coût de prise en charge. Toutefois, certaines données récentes de la littérature notamment en termes de gestion du remplissage vasculaire, de gestion du risque de complications respiratoires et plus globalement de réhabilitation postopératoire sont susceptibles de modifier les pratiques anesthésiques.

Nous abordons donc dans un premier temps les éléments actuels et transversaux de prise en charge péri-opératoire en chirurgie abdominopelvienne puis nous envisageons quelques éléments spécifiques à certains gestes.

Éléments transversaux de prise en charge

Iléus postopératoire

L'inhibition de la motricité digestive est observée de manière systématique dans le cadre de la chirurgie abdominopelvienne. Après chirurgie abdominale, le retour à une motricité normale est classiquement observé après un délai de 4 à 8 heures pour l'intestin grêle, 24 à 48 heures pour l'estomac et 48 à 72 heures pour le côlon [1]. La reprise de l'activité propulsive colique après chirurgie non abdominale s'effectue aux alentours de la 17^{e} heure postopératoire. La réalisation d'une anastomose digestive prolonge la durée de l'iléus réflexe par rapport à un geste similaire sans anastomose. À l'origine d'une stase digestive, l'iléus favorise l'inconfort, la survenue de complications sévères à type de translocation bactérienne ou de désunion de suture. Il est la première cause de prolongation de l'hospitalisation en chirurgie abdominale. L'iléus postopératoire est un phénomène aux mécanismes physiopathologiques multiples : neurologiques (réflexe à partir du péritoine), inflammatoires (libération de monoxyde d'azote [NO] et de prostaglandines lors de la manipulation du tractus digestif), hormonaux et pharmacologiques. La douleur postopératoire, par un phénomène d'hyperactivité sympathique, est un facteur direct d'aggravation de l'iléus. La réduction de la consommation de morphine postopératoire grâce à l'adjonction d'un agent anti-inflammatoire permettrait d'accélérer la reprise du transit intestinal. Des récepteurs morphiniques μ (principalement μ2) ont été mis en évidence tout le long du tractus digestif mais particulièrement dans les régions gastriques antrales et duodénales. Les morphiniques favorisent également l'iléus postopératoire par action centrale sur les récepteurs μ de la substance grise péri-acqueducale. La durée de l'iléus postopératoire est corrélée à l'importance du traumatisme chirurgical mais pas à la durée de la chirurgie. Elle est maximale en cas de chirurgie colique. Par laparotomie, la voie d'abord ne semble pas avoir d'influence. Plusieurs études animales et essais cliniques ont révélé une diminution significative de la durée de l'iléus postopératoire après chirurgie laparoscopique. Cette réduction pourrait être liée à une réaction inflammatoire moins importante, attestée par des concentrations en marqueurs de l'inflammation (interleukine 1 et 6, protéine C-réactive) plus basses chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie cœlioscopique. Elle peut être également la conséquence d'une moindre consommation de morphine postopératoire. Ces données sont discutées. En effet, l'insufflation abdominale qui entraîne une irritation péritonéale et un refroidissement des anses grêles pourrait contrebalancer les éventuels bénéfices de l'abord cœlioscopique sur la réaction inflammatoire postopératoire. Il n'existe pas de différence entre les deux techniques chirurgicales lorsque sont appliquées des procédures de réhabilitation : prise en charge multimodale associant analgésie péridurale thoracique, réalimentation et mobilisation précoce, administration systématique de laxatifs [2]. Le choix des agents de l'anesthésie générale ne semble pas influencer la survenue ou la durée de l'iléus postopératoire [3]. L'hypothermie peropératoire, même modérée, prolonge significativement le délai de reprise du transit intestinal [4]. La technique analgésique présentant le plus grand bénéfice sur la survenue et la durée de l'iléus postopératoire semble être l'analgésie péridurale thoracique avec administration d'anesthésiques locaux. Divers traitements pharmacologiques ont été proposés pour lutter contre l'iléus postopératoire (antagonistes du système nerveux sympathique [antagonistes α et β], agonistes du système nerveux parasympathique [néostigmine, cisapride, métoclopramide], hormones et peptides gastro-intestinaux,

érythromycine, magnésium, antagonistes des récepteurs μ périphériques [méthylnaltrexone et alvimopan], ...), peu d'entre eux ont démontré un réel intérêt en pratique clinique. Une réalimentation précoce semble avoir des effets bénéfiques sur la résolution de l'iléus postopératoire (par probable stimulation réflexe d'une activité motrice propulsive et sécrétion d'hormones gastro-intestinales). Un apport hydrosodé trop important pourrait aussi être à l'origine d'un retard de reprise du transit par effet mécanique d'un œdème de la paroi digestive. Enfin, d'autres pratiques ont fait preuve d'une certaine efficacité dans la prise en charge de l'iléus postopératoire mais nécessitent des investigations supplémentaires : chewing-gums, glace à sucer, application de massages de la paroi abdominale, voire diffusion en pré-opératoire d'une information spécifique suggérant une reprise rapide du transit (conditionnement psychologique).

Sonde gastrique

Les actes les plus banals de la chirurgie abdominopelvienne ont, au prétexte de l'iléus engendré, longtemps été accompagnés d'une aspiration gastrique sur tube laissé en place jusqu'à reprise du transit. Dans la plupart des études, l'absence de sonde nasogastrique (SNG) postopératoire est associée à la reprise immédiate de l'alimentation per os. En tout état de cause, aucune différence significative en termes de morbidité spécifique n'est retrouvée entre les groupes aspirés jusqu'à reprise du transit et les patients qui s'alimentent dès les premières heures. L'absence de SNG n'induit aucune augmentation des lâchages d'anastomose dans la chirurgie colorectale. La distension abdominale, qui peut résulter de l'absence d'aspiration gastrique, ne fait pas plus le lit des déhiscences de paroi ou des éviscérations. Ainsi, l'ensemble des résultats publiés plaide pour une réduction drastique du nombre des sondes nasogastriques posées à titre systématique dans le contexte des laparotomies programmées. Il se dégage de la méta-analyse de Cheatham, regroupant 26 essais et près de 4000 patients, que, pour une sonde gastrique utile, 20 ne le sont pas. Une incidence de fistule plus importante est même retrouvée chez les patients ayant bénéficié d'une aspiration gastrique [5]. Dix ans plus tard, dans un collectif plus étayé, Nelson observe un évident bénéfice à l'absence de sonde nasogastrique pour la reprise du transit digestif [6]. En effet, sous le prétexte de diminuer l'inconfort lié aux nausées, aux vomissements et à la distension abdominale, le patient subit un jeûne prolongé et un défect nutritionnel ; pourtant, il est largement démontré que les fonctions de propulsion et d'absorption de l'intestin grêle sont rapidement restaurées et peuvent être utilisées en postopératoire. La morbidité spécifique de la SNG est également bien connue. Elle est source d'inconfort, principalement au travers de lésions ORL et digestives hautes.

Nutrition

Longtemps considérée comme une thérapeutique annexe, la nutrition, en particulier entérale, figure aujourd'hui parmi les traitements de première ligne des patients de chirurgie abdominopelvienne. La dénutrition acquise avant l'hospitalisation ou qui en découle reste un facteur reconnu de morbidité. Globalement, la présence d'une dénutrition avérée multiplie par deux les complications et augmente la durée de séjour, voire la mortalité. Les raisons en sont évidentes car tous les organes sont atteints et dysfonctionnent, la cicatrisation est imparfaite, les anastomoses fragilisées, l'immunité déficiente et les infections facilitées. Les muscles, et en particulier le diaphragme, sont affaiblis et la détresse respiratoire ou la difficulté de sevrage ventilatoire fréquente [7]. Cette dénutrition mérite donc une évaluation pré-opératoire minutieuse. Les données anciennes telles qu'anthropométriques sont sources d'erreurs compte tenu de leurs faibles précision et productivité. De ce fait, quantifier la perte de poids et sa rapidité semble un critère beaucoup plus intéressant et pertinent. Ainsi, l'ensemble des auteurs et des recommandations nationales et internationales estime qu'une perte de poids supérieure à 10 % dans le mois précédant l'acte chirurgical est un facteur indiscutable de risque de complications postopératoires. Ceci est d'autant plus vrai que la vitesse de dénutrition a été importante et que s'y associe une hypoalbuminémie. L'avantage de quantifier la perte pondérale est simple, patient et famille étant souvent très au fait de cet amaigrissement. L'albuminémie est, de façon indépendante, un facteur pronostique ; elle semblerait marquer une augmentation significative de la morbidité, voire de la mortalité, lorsque des chiffres inférieurs à 30 g/L sont atteints.

La nutrition entérale contribue logiquement à l'intégrité fonctionnelle du tube digestif. L'alimentation entérale réduit les risques d'endotoxinémie et de dysfonction d'organes. Il existe donc de nombreuses raisons théoriques pour privilégier la nutrition entérale qui associerait ainsi l'apport calorico-azoté au maintien de l'intégrité physique du tube digestif. Mais l'introduction précoce de la nutrition entérale se heurte en pratique à une motilité gastrique altérée chez les patients agressés. De cette parésie découlent des résidus gastriques importants, voire des vomissements. Face à ces difficultés, deux stratégies ont été proposées : la nutrition en site postpylorique et l'utilisation de prokinétiques. Mais, avant tout, il sera nécessaire d'éliminer toute interférence hydro-électrolytique telle l'hypokaliémie et rechercher des médications au rôle délétère comme les inhibiteurs de la pompe à protons.

L'apport distal des nutriments par jéjunostomie a des avantages théoriques, une motricité conservée, une capacité d'absorption améliorée, une plus grande distance avec le pharynx et l'arbre respiratoire. Par un effet hormonal de *feedback*, la vidange gastrique est accélérée et, de ce fait, stase et régurgitation sont minorées en cas d'alimentation jéjunale. La littérature a comparé sites gastrique et postpylorique. En pratique, l'alimentation postpylorique ne présente pas d'intérêt systématique significatif. Elle se heurte au positionnement initial de la sonde et peut entraîner un retard pénalisant à la mise en route de la nutrition. L'alternative logique en cas de résidus gastriques importants pourrait être l'utilisation de prokinétiques.

Face au risque de dénutrition patente ou imminente, la nutrition parentérale d'appoint retrouve une place dans l'arsenal thérapeutique lorsque la nutrition entérale précoce est impossible ou insuffisante. La chirurgie complexe dans un cadre oncologique en est un exemple. Elle concerne souvent des patients admis en état de dénutrition avec une perte pondérale récente de plus de 10 %. Dans ce type de population, une réduction de plus de 50 % des complications est observée lorsqu'une alimentation parentérale est administrée. Il s'agit alors bien d'une alimentation parentérale de complément pour une durée brève ; elle sera progressivement décrue au prorata des gains des substrats entéraux.

Curarisation

Selon les conclusions des experts de la conférence de consensus de juillet 1999 sur l'indication des curares en anesthésie [8], le relâchement musculaire faciliterait l'accès au site opératoire et la fermeture pariétale en chirurgie abdominopelvienne. En cas de patients avec risque d'inhalation, la succinylcholine reste la molécule de référence en dehors d'une allergie documentée ou fortement suspectée. Le rocuronium, d'autant qu'existe actuellement un inhibiteur rapide (sugammadex), est une alternative acceptable. Pour le relâchement musculaire peropératoire, la chirurgie abdominopelvienne durant classiquement plus de 30 minutes, un curare de durée d'action intermédiaire (vécuronium, rocuronium, atracurium, cisatracurium) doit être choisi. Le choix de la molécule sera alors fonction de l'état rénal et hépatique du patient et de la nécessité ou non de réinjections peropératoires. Le choix, même judicieux, de la molécule utilisée ne doit pas limiter l'emploi systématique d'un monitorage clinique de la profondeur de curarisation, ceci en raison des variabilités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques interindividuelles importantes. Seul ce monitorage permettra d'optimiser la profondeur de curarisation pendant l'intervention et de limiter le risque de curarisation résiduelle durant la période postopératoire. Les benzylisoquinolines sont utilisables sans qu'aucune modification ne soit nécessaire dans les schémas posologiques utilisés quel que soit l'âge du patient ou l'état de sa fonction hépatique ou rénale. Ces myorelaxants peuvent être administrés soit sous forme de bolus itératifs, soit sous forme de perfusion continue, sous couvert du monitorage de la profondeur du bloc neuromusculaire. Le cisatracurium présente l'avantage d'être non histaminolibérateur, contrairement à l'atracurium, et donc de n'avoir aucune conséquence sur l'état hémodynamique des patients. La sous-utilisation du monitorage de la curarisation est paradoxale. Les progrès dans la compréhension de la physiologie neuromusculaire, le développement d'un matériel de monitorage performant et simple d'utilisation, ainsi que la mise en évidence des risques liés à la curarisation résiduelle font de ce moyen de surveillance un élément indispensable de bonne pratique clinique et de sécurité. La connaissance des différents modes et sites de stimulation (*voir* Chapitre 10, Curares et antagonistes), ainsi que les conclusions à tirer des réponses obtenues doivent être connues pour une utilisation optimale des curares en chirurgie abdominale et gynécologique.

Remplissage vasculaire

Les stratégies de remplissage vasculaire en chirurgie abdominale sont, en pratique courante, souvent basées sur des concepts anciens suggérant une redistribution des liquides aux dépens du secteur extracellulaire ainsi que la constitution d'un troisième secteur secondaire au traumatisme chirurgical. Toutefois, les mécanismes physiologiques contribuant au maintien de l'homéostasie cellulaire et de la balance électrolytiques (système rénine-angiotensine, hormone antidiurétique) sont largement perturbés par le traumatisme chirurgical (augmentation de la perméabilité capillaire, activation leucocytaire). Cette augmentation de perméabilité capillaire est responsable d'une fuite de protéines (albumine notamment) dépassant les capacités de drainage du système lymphatique. Il en résulte une augmentation de pression oncotique dans le secteur interstitiel majorant la fuite d'eau et de sodium à partir du secteur intravasculaire. Par ailleurs, il est indispensable de rappeler que ces modifications physiologiques peuvent être exacerbées par l'existence d'une déshydratation pré-opératoire ou le recours à une préparation colique par exemple. Le maintien du volume intravasculaire est donc fondamental afin d'assurer une perfusion tissulaire adaptée pendant et après une intervention chirurgicale.

Il n'existe pas à ce jour de recommandations validées en ce qui concerne la stratégie de remplissage vasculaire optimale, particulièrement lors de chirurgies à risques élevés de variation volémique. Malgré de nombreux travaux ayant évalué l'influence respective de stratégies libérales ou restrictives de remplissage vasculaire, le débat concernant la stratégie optimale de remplissage vasculaire demeure non résolu. Néanmoins, un remplissage vasculaire inadapté expose à des effets indésirables sévères [9]. Un remplissage vasculaire excessif est susceptible d'altération de l'oxygénation tissulaire avec constitution d'un œdème muqueux [10, 11]. A contrario, un remplissage vasculaire insuffisant expose à la survenue d'épisodes hypovolémiques et d'hypoperfusion tissulaire responsables du développement d'un syndrome inflammatoire systémique (SIRS) et de dysfonctions d'organes en postopératoire [12]. Même si quelques travaux ont envisagé l'intérêt d'une restriction drastique du remplissage vasculaire [13, 14], il n'est pas certain que ce type de stratégie puisse être généralisé à l'ensemble des patients. L'application de stratégies capables de détecter et de corriger précocement la survenue de trigger des dysfonctions d'organes, telles que hypovolémie et hypoperfusion tissulaire, est particulièrement importante notamment chez les patients à risques de complications. Plus que l'application de telles ou telles stratégies de remplissage vasculaire, une optimisation du statut circulatoire des patients semble indispensable [15]. Plusieurs travaux récents ont démontré, sur la base d'une optimisation circulatoire guidée principalement par Doppler œsophagien, une réduction de la morbidité postopératoire et de la durée de séjour [16, 17]. Enfin, et même si d'autres études devront le confirmer, il est probable que l'utilisation d'indicateurs du rapport entre apport et consommation en oxygène (VO_2/DO_2) puisse avoir un intérêt lors du management péri-opératoire de ces patients. L'intérêt d'une utilisation de la mesure de la saturation veineuse centrale en oxygène ($ScvO_2$) en tant qu'objectif thérapeutique pour le management des patients septiques (sepsis sévère ou choc septique) a conduit à considérer sa surveillance pour le management péri-opératoire des patients à risques de complications. En dépit de valeurs absolues différentes de celles de la saturation du sang veineux mêlé (SvO_2), il semble en effet exister une corrélation satisfaisante entre $ScvO_2$ et SvO_2. Dans ces travaux, les auteurs observaient une association entre de faibles niveaux de $ScvO_2$ et la survenue de complications postopératoires. Un remplissage vasculaire guidé par l'application d'une stratégie optimisée par monitorage de l'extraction tissulaire (ERO_2) permettrait une réduction des complications postopératoires [18].

La mise en place d'un cathéter artériel, outre une mesure continue de la pression artérielle, permet chez le patient en ventilation contrôlée d'appréhender des indices dynamiques de précharge-dépendance tels que la variation respiratoire de la pression artérielle pulsée (ΔPP). La pression artérielle pulsée est directement corrélée au volume d'éjection systolique (VES) et inversement reliée à la compliance artérielle. Un travail récent a démontré que l'utilisation du ΔPP pour guider le remplissage vasculaire peropératoire était associé à une réduction des complications

postopératoires et de la durée de séjour hospitalier [16]. Deux revues récentes de la littérature ont évalué l'intérêt du monitorage par Doppler œsophagien dans cette indication [19, 20]. Toutes deux concluent à une diminution des complications postopératoires grâce à son utilisation.

Enfin, la mesure de la diurèse, simple à réaliser, doit être systématique lors de chirurgies à risques de variations volémiques importantes. Toutefois, en raison des adaptations physiologiques évoquées, ces modifications ne reflètent pas implicitement des variations de la fonction rénale notamment au cours de la chirurgie laparoscopique.

Il n'y a pas de consensus, actuellement, concernant le type de solutés de remplissage vasculaire à employer durant la période péri-opératoire qu'il s'agisse de la gestion des apports hydroélectrolytiques ou du remplissage vasculaire (*fluid challenge*). Il semble logique de proposer l'utilisation de cristalloïdes (Ringer Lactate et/ou NaCl 0,9 %) en première intention pour compenser les pertes volémiques peropératoires, et l'utilisation de colloïdes pour le traitement des épisodes hypovolémiques prolongés. Dans ce dernier cas, il semble également logique de privilégier l'emploi des HEA de dernière génération (HEA 130/0,4/6 %) compte tenu des propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques des différents colloïdes.

Management péri-opératoire de la ventilation mécanique

La chirurgie abdominale, particulièrement sus-mésocolique, génère de profondes modifications de la mécanique ventilatoire que les poumons soient initialement sains ou non. Ces modifications constituent un facteur de risque supplémentaire de complications respiratoires postopératoires. Les effets ventilatoires de la chirurgie abdominale résultent principalement d'une dysfonction diaphragmatique, à laquelle participent également, dans une moindre mesure, la réaction inflammatoire, les agents anesthésiques et la douleur postopératoire. Cette dysfonction diaphragmatique et polyfactorielle résulte, en partie, du délabrement pariétal et du déplacement céphalique de la partie postérieure du diaphragme consécutive à la diminution du tonus musculaire. La chirurgie abdominale est responsable du développement d'un syndrome restrictif marqué avec diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et de la pression transdiaphragmatique d'environ 40 % en inspiration forcée. Cette diminution importante de la CRF associée à une réduction du volume de fermeture des alvéoles contribuent au développement d'atélectasies, prédominantes dans les zones basales, et à la survenue de complications respiratoires postopératoires. Le type de laparotomie influence également l'intensité de la dysfonction diaphragmatique notamment chez les patients à risque élevé de complications (BPCO). Ceci plaide pour la mise en œuvre de chirurgies dites « mini-invasives » notamment chez cette catégorie de patients. Il faut remarquer qu'en dépit d'altérations moins profondes et moins prolongées, la chirurgie cœlioscopique génère également une dysfonction diaphragmatique.

La prévention de la dysfonction diaphragmatique postopératoire implique la mise en place de techniques chirurgicales mini-invasives, seules susceptibles de limiter l'importance de l'agression chirurgicale. La prévention des effets des agents anesthésiques implique l'utilisation de produits ayant des durées d'action courte en évitant le recours aux produits dépresseurs respiratoires (benzodiazépines notamment). Toutefois, comme évoqué plus avant, tous les produits, exception faite de la kétamine, sont responsables d'une diminution de la CRF.

L'utilisation de modes partiels notamment barométriques (aide inspiratoire) pourrait avoir un intérêt dans la diminution des troubles ventilatoires postopératoires. Peu de travaux ont évalué l'influence du niveau de volume courant (Vt). Sur poumons préalablement sains, la réduction du Vt (6 mL/kg) est associée à une réduction de l'inflammation pulmonaire [21]. Il est maintenant clairement démontré qu'une ventilation « protectrice » (6 à 8 mL/kg) améliorait le pronostic postopératoire chez les patients à risque intermédiaire à élevé de complication pulmonaire postopératoire après chirurgie abdominale majeure [32]. L'utilisation d'une pression de fin d'expiration positive (PEP) permet de lutter efficacement contre le dérecrutement alvéolaire, et particulièrement dans la prévention des récidives d'atélectasies après manœuvre de recrutement alvéolaire (RM). Toutefois, il semble que l'utilisation de niveaux de PEP élevés, supérieurs à 10 cmH_2O, ne présente pas d'intérêts chez le sujet sain non obèse en ce qui concerne la modification de la fonction respiratoire [22]. En revanche, chez le patient obèse, l'utilisation de niveaux de PEP élevés permet une amélioration de la compliance pulmonaire avec réduction des résistances du système respiratoire et amélioration de l'oxygénation. Peu de données existent concernant l'utilisation des manœuvres de recrutement alvéolaire en ventilation mécanique au bloc opératoire. Quelques données suggèrent que celles-ci puissent réduire la taille des atélectasies et améliorer la course diaphragmatique [23]. Néanmoins, des interrogations subsistent concernant le type de manœuvre à réaliser (CPAP, soupir) et le moment de leur réalisation.

L'utilisation de niveaux de FiO_2 élevées en ventilation mécanique au cours de l'anesthésie générale est reconnue comme étant pourvoyeuse d'atélectasies (phénomène de dénitrogénation). Toutefois, des travaux contradictoires existent dans la littérature concernant le niveau optimal de FiO_2 à adopter. Quelques travaux suggèrent que le recours à des FiO_2 élevées (80 %) permettrait de réduire l'incidence d'infections du site opératoire [24, 25]. En tout état de cause, l'application d'une PEP de 10 cmH_2O chez des patients ventilés avec une FIO_2 de 100 % diminue la taille des atélectasies.

Enfin, peu de données existent concernant l'intérêt d'une application prophylactique de séances de ventilation non invasive (VNI) en postopératoire. Qu'il s'agisse de l'application d'une PEP seule (CPAP) ou associée à de l'aide inspiratoire, la VNI permet de diminuer la taille des atélectasies, d'améliorer le recrutement alvéolaire et de diminuer le travail diaphragmatique [26].

Chirurgie par voie laparoscopique

Le terme de cœliochirurgie ou de chirurgie laparoscopique regroupe un certain nombre de gestes de chirurgie digestive, gynécologique ou urologique réalisés par l'introduction d'instruments au travers d'incisions minimales et dont la visualisation est assurée par un système d'optique et de vidéoscopie. La vision et l'accès au site opératoire dépendent du choix d'une position qui en écarte les viscères par gravité et du pneumopéritoine qui les sépare de la paroi. Du fait des possibilités techniques et chirurgicales, d'une moindre agression et donc de suites chirurgicales espérées plus simples, les indications

de ce type de chirurgie ne cessent de s'étendre. Cependant, ces nouvelles indications sont susceptibles de s'accompagner d'une nouvelle physiopathologie à cause de la durée, de la complexité des interventions, de l'augmentation de la moyenne d'âge des patients et de l'importance de la pathologie associée. Cette physiopathologie va très largement conditionner la prise en charge anesthésique.

Physiopathologie du pneumopéritoine

Les répercussions de l'augmentation de pression intrapéritonéale sont souvent sans conséquence chez des patients sains, mais peuvent prendre un caractère beaucoup plus grave chez les patients ayant des tares associées, en particulier cardiorespiratoires. L'augmentation de pression intrapéritonéale s'accompagne d'une variation biphasique du débit cardiaque avec un maintien ou une augmentation de ce débit pour des pressions intrapéritonéales faibles, puis une chute de débit cardiaque proportionnelle à la pression intrapéritonéale dès que celle-ci dépasse 8 mmHg. Cette diminution de débit cardiaque s'explique d'une part par une diminution importante du retour veineux par compression de la veine cave inférieure et augmentation de la pression intrathoracique et, d'autre part, par une élévation des résistances vasculaires systémiques. Plusieurs travaux ont mis en évidence une augmentation extrêmement importante d'hormone antidiurétique (ADH) par mise en jeu des volorécepteurs auriculaires droits. Les répercussions de l'insufflation péritonéale sur le retour veineux expliquent le rôle majeur de la volémie dans les perturbations engendrées par l'hyperpression abdominale. Une diminution de la diurèse est observée au cours du pneumopéritoine.

L'insufflation péritonéale s'accompagne habituellement d'une hypercapnie. Cette hypercapnie a plusieurs origines. 1) Une absorption de CO_2 à partir de la cavité péritonéale survient autour de la 10e minute après le début de l'insufflation, pour atteindre un plateau vers la 20e minute, cet état stable étant le résultat de l'équilibre entre la quantité de dioxyde de carbone qui diffuse à partir de la cavité péritonéale et celle qui est éliminée par voie pulmonaire. Cette absorption ne semble exister que pour des pressions intrapéritonéales basses (inférieures à 10 mmHg), et est rapidement limitée par le collapsus des vaisseaux péritonéaux. Des absorptions de CO_2 massives peuvent être observées lors d'insufflations extrapéritonéales : rétropéritonéales ou sous-cutanées accidentelles. L'emphysème sous-cutané lié à une diffusion du CO_2 peut entraîner une élévation importante du CO_2 artériel et donc une élévation du CO_2 expiré. 2) L'élévation de pression intra-abdominale provoque des perturbations de la mécanique respiratoire. Les pressions des voies respiratoires augmentent, et la compliance du système respiratoire diminue. Le pneumopéritoine diminue d'environ 20 % la compliance respiratoire totale. Celle-ci est encore diminuée par la position de Trendelenburg. 3) Enfin, des altérations du rapport ventilation/perfusion ont été décrites lors de pressions d'insufflation péritonéales élevées.

Anesthésie pour chirurgie laparoscopique

Les effets physiopathologiques observés lors du pneumopéritoine vont conditionner l'évaluation pré-opératoire et les contre-indications des patients. Pour chaque patient, le risque peropératoire (pneumopéritoine, position, maîtrise chirurgicale...) devra être discuté par rapport au bénéfice postopératoire escompté. Dès à présent, il est important de rappeler au patient la possibilité de conversion en laparotomie et la fréquence de la morbidité postopératoire (douleurs, nausées, vomissements...). Les contre-indications absolues de la chirurgie laparoscopique sont relativement rares. Un protocole anesthésique adapté et une technique chirurgicale sûre permettent de faire bénéficier des avantages postopératoires de cette technique un plus grand nombre de patients. L'augmentation des résistances vasculaires systémiques et de la demande en oxygène myocardique peut être à l'origine d'une mauvaise tolérance circulatoire péri-opératoire chez le coronarien. L'exploration pré-opératoire de ces patients permet de mieux cerner ce risque. Elle apprécie les réserves cardiaques, particulièrement la contractilité myocardique et la fraction d'éjection. C'est à partir des données de ces examens que l'on décidera également de l'indication d'un monitorage spécifique. Les sujets présentant une pathologie valvulaire sont extrêmement sensibles à toute diminution de précharge. En effet, dans le rétrécissement mitral notamment, toute variation de la précharge va retentir sur les performances ventriculaires. Chez ces patients, l'insufflation progressive d'un pneumopéritoine de pression inférieure à 12 mmHg avec un léger déclive est préconisée. L'utilisation d'une suspension pariétale réduit les conséquences du pneumopéritoine. Un réveil progressif, après réchauffement et normalisation de la capnie, diminue le risque d'ischémie myocardique. L'augmentation des pressions dans les voies aériennes peut avoir des conséquences néfastes pour des malades présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive. Le réglage des paramètres de ventilation contrôlée devra viser à limiter autant que possible les pressions inspiratoires tout en assurant une ventilation suffisamment efficace pour maintenir une capnie proche de celle avant l'intervention. Ce compromis est parfois difficile en raison des perturbations de la mixique ventilatoire en rapport avec la pathologie préexistante.

En cas de laparoscopies d'une durée supérieure à une heure, une prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire, débutée la veille de l'intervention et poursuivie jusqu'à reprise d'une activité normale, est justifiée du fait de la stase veineuse au niveau des membres inférieurs. Une contention élastique est aussi justifiée. Pour les gestes courts (moins d'une heure), une prophylaxie systématique, en l'absence de facteur prédisposant, n'est pas nécessaire. La prescription d'un antagoniste des récepteurs histaminiques H2 peut être justifiée en raison du risque discuté de régurgitations peropératoires. Selon le geste réalisé et en fonction du consensus établi avec le chirurgien, une antibioprophylaxie peut être prescrite. Le patient est généralement installé en décubitus dorsal. Afin de laisser un accès optimal et une visualisation aisée des écrans à l'opérateur et à ses aides, le bras gauche ou les deux bras peuvent être placés le long du corps, retenus par un champ. Quand cela est possible, il est plus confortable de conserver en abduction le bras sur lequel seront placés la voie veineuse et le brassard du tensiomètre. Une attention particulière doit être portée à l'importance de l'abduction qui peut être à l'origine d'élongation du plexus brachial : elle ne devrait pas dépasser 70° ; cette limite est souvent difficile à faire respecter en raison du nombre des observateurs et de l'accumulation du matériel. La position gynécologique n'est pas souhaitable ni nécessaire et un simple écartement des membres inférieurs suffit. L'emploi des épaulières impose un contrôle strict de leur positionnement en regard des apophyses coracoïdes. En cas de position proclive, un appui plantaire évite le risque de compression au niveau des sangles des membres inférieurs.

En raison de la détente du gaz insufflé, par ailleurs ni réchauffé ni humidifié, la déperdition calorique est au moins égale à celle

observée au cours des laparotomies et justifie l'utilisation d'un système de réchauffement en cas de gestes prolongés.

L'anesthésie générale est proposée dans l'immense majorité des cas. Elle doit assurer le confort du patient, procurer d'excellentes conditions opératoires et réduire, dans la mesure du possible, les conséquences cardiovasculaires et respiratoires du pneumopéritoine. Dans le cas particulier d'un geste ambulatoire, il importe d'obtenir un réveil rapide et un minimum d'effets secondaires.

L'intubation sera réalisée après ventilation spontanée en oxygène pur au masque, débutée avant l'induction. La ventilation manuelle au masque sera autant que possible évitée pour ne pas risquer de créer de distension digestive, source de perforation lors de l'introduction des trocarts et de gêne pour l'opérateur. L'air insufflé dans l'estomac franchit fréquemment le pylore et ne peut alors être évacué par une sonde gastrique.

Il existe, au cours de la chirurgie laparoscopique, un risque important d'intubation sélective du fait de l'ascension du médiastin. Le ballonnet de la sonde d'intubation doit donc être placé juste après les cordes vocales et les champs pulmonaires réauscultés après tout changement de position ou de pression intrapéritonéale. L'association du propofol et de curare dépourvu d'action sympathicolytique peut exposer au risque de bradycardies sévères, d'autant que l'insufflation péritonéale augmente le tonus vagal, justifiant une administration d'atropine soit systématiquement lors de l'induction, soit à la moindre diminution de la fréquence cardiaque.

Le protoxyde d'azote peut être utilisé car il n'augmente ni la distension des anses intestinales ni les nausées et les vomissements dans la période postopératoire. La diffusion du protoxyde d'azote dans le pneumopéritoine est rapide et inéluctable, celle-ci expose au risque théorique de combustion ou d'explosion de l'hydrogène ou du méthane en cas de perforation digestive. Ce risque paraît tout à fait peu probable compte tenu des fuites de CO_2 par les trocarts et du taux de renouvellement de CO_2 au sein de la cavité péritonéale.

La curarisation, qui doit être profonde et stable, facilite la visualisation chirurgicale, diminue les pressions intrapéritonéales et intrabronchiques et évite les mouvements intempestifs du diaphragme qui peuvent être à l'origine de complications. La ponction par l'aiguille qui sert à l'insufflation initiale du CO_2 doit être réalisée chez un patient curarisé, le chirurgien pourra ainsi écarter le plus possible la paroi abdominale des gros vaisseaux et réduire l'effort de ponction à l'origine d'accidents de perforations vasculaires. L'insufflation sera effectuée de façon progressive afin d'éviter les réactions vagales, de détecter une insufflation ectopique et de diminuer le retentissement cardiovasculaire du pneumopéritoine ; elle sera réalisée chez un patient normovolémique (risque d'hypovolémie en cas de préparation colique) et avec un léger Trendelenburg.

La surveillance électrocardioscopique au cours des cœlioscopies permet de détecter rapidement les troubles du rythme qui peuvent survenir du fait de l'hypercapnie. L'apparition brutale d'un microvoltage peut traduire un emphysème sous-cutané ou un pneumomédiastin. Le contrôle de la pression intrapéritonéale et son inscription sur la feuille d'anesthésie doivent faire partie intégrante du monitorage anesthésique. Au cours de la chirurgie laparoscopique, les paramètres permettant habituellement de juger de la profondeur de l'anesthésie (pression artérielle, fréquence cardiaque) sont perturbés par le pneumopéritoine. L'analyse de la profondeur de l'anesthésie (index bispectral, entropie…) permet de faire la part entre modifications induites par le pneumopéritoine et anesthésie insuffisante.

L'embolie gazeuse est une complication potentielle de l'insufflation de gaz dans la cavité péritonéale. Son incidence varie de 0 à 600 pour 100 000 selon les auteurs. Les pressions pour lesquelles le CO_2 pénètre dans une brèche veineuse se situent entre 15 et 20 mmHg [27]. La détection de l'embolie de CO_2 peut être suspectée sur les variations de la $PETCO_2$, mais le moyen le plus précoce est l'échographie transœsophagienne ou à défaut le Doppler œsophagien en regard de la veine cave. En cas de suspicion ou de détection d'une embolie gazeuse, l'administration de protoxyde d'azote doit être interrompue, mais l'incidence d'embolie gazeuse sévère au cours de la chirurgie laparoscopique ne justifie pas l'abstention obligatoire du protoxyde d'azote dans les protocoles anesthésiques. Des réactions vagales sont fréquemment observées, liées à la distension péritonéale ou à la traction des séreuses. Le traitement de ces bradycardies n'a rien de spécifique.

La diffusion de CO_2 dans le thorax a été plusieurs fois décrite, surtout dans la chirurgie proche du hiatus œsophagien. Souvent, peu symptomatiques et de diagnostic fortuit, ces épanchements peuvent prendre un caractère compressif dramatique (élévation des pressions respiratoires, hypercapnie majeure, syndrome cave supérieur, collapsus…) qui impose l'exsufflation rapide du pneumopéritoine. Un emphysème sous-cutané est assez fréquent, il peut parfois être massif et atteindre le visage. Toujours en rapport avec une fuite pré- ou rétropéritonéale à partir d'un trocart, son diagnostic fait sur l'élévation de CO_2 expiré et sur la visualisation de l'emphysème impose au chirurgien de revérifier tous les points de pénétration des trocarts et de baisser si cela est possible la pression d'insufflation. Dans la période postopératoire, ces emphysèmes peuvent être responsables d'une hypercapnie persistante et de douleurs. En règle générale, la réabsorption de tels emphysèmes est relativement rapide en quelques heures.

Lors de la phase de réveil, l'exsufflation du pneumopéritoine va augmenter le retour veineux. Cette augmentation de la précharge, qui se produit au moment où les résistances vasculaires systémiques sont encore élevées, peut être à l'origine d'une poussée hypertensive. Dans le même temps, le patient, qui s'est souvent refroidi durant l'intervention, va tenter de restaurer son homéostasie thermique par des frissons musculaires, enfin la résorption du CO_2 péritonéal ou sous-cutané s'accompagne d'une persistance de l'hypercapnie. Le réveil doit donc être calme et progressif, en continuant de contrôler tous les paramètres. La ventilation est poursuivie en salle de réveil pendant le temps nécessaire pour que l'extubation puisse se faire sur un malade réveillé, décurarisé, en état de stabilité hémodynamique, ventilatoire et thermique.

La douleur après laparoscopie est surtout en rapport avec une irritation du péritoine (douleur projetée au niveau des épaules), et les douleurs liées à la cicatrice pariétale et à ses sollicitations lors des mouvements respiratoires sont faibles, sinon négligeables. Cependant, la douleur ne devient significativement plus faible que celle observée après une laparotomie équivalente qu'au bout de 48 heures. Ce délai correspond à la résorption du CO_2 résiduel dans la cavité péritonéale. Le CO_2, en se transformant en acide carbonique, génère une inflammation de la séreuse péritonéale, ce qui explique l'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le contrôle des douleurs postopératoires.

Une exsufflation aussi complète que possible du CO_2 intrapéritonéal à la fin de la chirurgie est donc un temps essentiel de l'analgésie postopératoire. Le recours à des anesthésiques locaux dispersés sur les coupoles diaphragmatiques ou le site opératoire a été proposé, permettant de réduire la douleur scapulaire

pendant au moins 48 heures et sans risque de réabsorption à des taux toxiques, certains cependant ne retrouvent pas de bénéfice à cette technique analgésique. L'infiltration au niveau des points d'entrée des trocarts a aussi été proposée avec succès. L'incidence des nausées et vomissements postopératoires est élevée et peut atteindre 70 %. Différents traitements préventifs ou curatifs ont été proposés (dexaméthasone, dropéridol, sétrons...).

Si la chirurgie laparoscopique s'accompagne de perturbations respiratoires importantes durant l'intervention, elle présente de nombreux avantages dans la période postopératoire. La fonction respiratoire est moins altérée et plus rapidement restaurée, et l'hypoxémie postopératoire moins prolongée après chirurgie laparoscopique qu'après une chirurgie par laparotomie.

Concept de réhabilitation postopératoire précoce

Une optimisation de la prise en charge péri-opératoire des patients, notamment en ce qui concerne la gestion de l'analgésie postopératoire, est devenue indissociable de la pratique d'une anesthésie moderne. À ce titre, l'application de programmes de réhabilitation postopératoire a démontré son intérêt pour la prise en charge des patients proposés pour une chirurgie abdominale. De nombreuses données dans la littérature ont défini les bases de cette prise en charge et démontré la supériorité de tels programmes par comparaison à une prise en charge dite conventionnelle [28]. Par essence multimodale, cette stratégie de prise en charge péri-opératoire des patients implique une optimisation pré-opératoire mais également peropératoire et postopératoire. S'il ne semble pas exister de différences majeures entre anesthésie inhalatoire et intraveineuse, il semble pertinent d'envisager le recours à des agents anesthésiques de courtes durées d'action et permettant de minimiser la survenue d'effets indésirables postopératoires (nausées, vomissements, iléus). De très nombreuses données dans la littérature ont, en revanche, évalué l'influence respective de l'analgésie périmédullaire et intraveineuse par morphiniques sur la qualité de l'analgésie postopératoire. En chirurgie abdominale lourde, de nombreux arguments plaident pour l'utilisation de l'analgésie péridurale (associant un anesthésique local et un morphinique) particulièrement dans le cadre d'une analgésie multimodale. Celle-ci procure une analgésie supérieure à celle de la morphine péridurale, elle-même supérieure à la morphine parentérale [29]. Selon les types de chirurgies ou lors de contre-indications à sa réalisation, certaines techniques alternatives sont envisageables, comme l'infiltration continue péricicatricielle d'anesthésiques locaux par des cathéters multiperforés [30], l'utilisation du TAP bloc bilatéral ou l'infiltration de la gaine des grands droits. Cependant, quand elle est possible, l'analgésie péridurale assure une meilleure réhabilitation [33].

Spécificités de certaines interventions

Interventions en urgence

Les urgences abdopelviennes recouvrent un vaste secteur nosologique allant de l'appendicite aiguë, ou la torsion d'annexe à la pancréatite nécrotico-hémorragique, en passant par les hémopéritoines, les grossesses extra-utérines, les syndromes occlusifs, les péritonites et la traumatologie. À l'évidence, la prise en charge anesthésique de ces différentes pathologies n'est pas stéréotypée, et il n'est pas question de décrire toutes leurs particularités. Un certain nombre de points communs peut cependant être dégagé. Le diagnostic, l'évaluation de l'état du patient et la mise en route sans retard de la réanimation pré-opératoire devront être menés de front. L'anesthésie générale sera pratiquée chez des patients dont l'état général est souvent précaire et qui sont tous à risque d'estomac plein.

Ces affections, à des degrés variables, sont responsables d'une déshydratation et d'une hypovolémie dont la correction s'impose avant l'induction anesthésique. L'arrêt du transit, conséquence de l'occlusion, ou mécanisme réflexe secondaire à une péritonite, modifie les capacités fonctionnelles d'absorption et de sécrétion de la paroi intestinale entraînant une accumulation de liquide en amont de l'obstacle. Ce stockage de sécrétions élève la pression endocavitaire, conduisant à une stase vasculaire, puis à un œdème et une anoxie de la paroi intestinale. Ce troisième secteur est majoré par la réaction péritonéale primitive (s'il s'agit d'une péritonite primitive) ou secondaire à une occlusion. Les pertes dues à des vomissements ou à une aspiration gastrique sont pauvres en sodium et responsables d'un tableau de déshydratation extracellulaire puis intracellulaire avec une alcalose métabolique, hypokaliémie et hypochlorémie. Les pertes par diarrhée et les séquestrations des occlusions du grêle conduisent à une déshydratation extracellulaire avec hypovolémie, acidose métabolique masquant une hypokaliémie. Si ces tableaux biologiques sont schématiques, ils peuvent s'associer (diarrhée accompagnée de vomissements, conduisant à une déshydratation massive avec un pH parfois normal), ou être d'interprétation plus délicate en cas d'apport d'eau pure ou de liquide hypotonique responsable d'une hyperhydratation cellulaire.

En dehors du traitement chirurgical des urgences digestives, le traitement antibiotique (antibioprophylaxie ou antibiothérapie curative) fait partie intégrante de la prise en charge thérapeutique globale du patient. De plus, la rapidité de la mise en œuvre de ce traitement antibiotique et son efficacité dès le moment de la chirurgie conditionnent le pronostic. La mise en route du traitement antibiotique est donc une urgence thérapeutique, et le choix des agents antibactériens est le plus souvent empirique, car non soutenu dans un premier temps par des constatations bactériologiques. Il est donc de première importance de garder à l'esprit la composition bactérienne normale du tube digestif et de connaître a priori les souches bactériennes les plus fréquemment isolées au cours des péritonites communautaires, postopératoires et nosocomiales.

À l'étage sus-mésocolique (œsophage, estomac, duodénum et grêle proximal), la concentration bactérienne est faible (de l'ordre de 10^4 bactéries par mL) du fait du caractère acide des sécrétions digestives. Les principales souches bactériennes sont représentées par les streptocoques α-hémolytiques, les levures (*Candida albicans* en cas d'ulcère gastrique), les lactobacilles et les bactéroïdes. À l'étage sous-mésocolique (grêle distal et côlon), la concentration bactérienne est plus élevée de l'ordre de 10^{12} par gramme de selles, principalement composée d'entérobactéries, d'entérocoques et de bacilles anaérobies (le rapport anaérobie/aérobie est de l'ordre de 1000). Cette flore dite normale se modifie selon la pathologie chirurgicale en cause. Par exemple, la bile, normalement stérile peut être contaminée par la flore duodénojéjunale en cas d'obstruction biliaire. La concentration bactérienne gastrique

augmente en cas de prise de médicament anti-acide ou d'hémorragie digestive haute. Enfin, la réduction du péristaltisme de l'intestin grêle (comme dans les occlusions à une phase avancée) accroît la pullulation microbienne. Les souches bactériennes isolées au cours des péritonites communautaires diffèrent de celles retrouvées au cours des péritonites postopératoires ou nosocomiales (acquises à l'hôpital sans relation obligatoire avec une intervention chirurgicale antérieure). Autrement dit, le traitement antibiotique empirique devra être différent en fonction du cadre nosologique (le plus souvent des bactéries anaérobies). La flore bactérienne observée au cours des péritonites nosocomiales et postopératoires est le plus souvent polymicrobienne. Par rapport aux péritonites communautaires, les germes anaérobies sont rarement trouvés.

L'étape pré-opératoire d'une durée variable comprise de quelques minutes à quelques heures doit être mise à profit pour apprécier simultanément le degré d'urgence, évaluer l'état du patient dont particulièrement l'importance du déficit hydrique, débuter une réanimation pré-opératoire indispensable pour sécuriser la période opératoire proprement dite. La rapidité avec laquelle l'équipe médicochirurgicale doit intervenir dépend du degré de souffrance de l'appareil digestif et directement du caractère septique que peuvent prendre des lésions digestives qui vont évoluer pour leur propre compte. Ainsi, les occlusions sur brides, les invaginations intestinales, les occlusions sur péritonite ne tolèrent aucun retard thérapeutique. En revanche, certaines occlusions peuvent voir leur prise en charge chirurgicale différée comme les occlusions sur cancer, les grêles radiques en subocclusion, les sigmoïdites en poussée ou les pathologies inflammatoires de l'appareil digestif. Si le diagnostic de péritonite communautaire (extra-hospitalière) pose peu de problème clinique, le diagnostic de péritonite postopératoire est plus difficile car les signes cliniques sont moins francs. Les éléments du diagnostic positif sont le plus souvent peu spécifiques et très variables d'une série à l'autre. Cependant, la rapidité avec laquelle le diagnostic est posé et l'efficacité du traitement conditionnent très largement le pronostic.

En dehors des antécédents médicaux et chirurgicaux qui devront être recherchés, comme avant toute anesthésie, l'évaluation clinique et paraclinique du patient doit permettre de préciser le retentissement de la pathologie aiguë sur les grandes fonctions vitales : désordres hydro-électrolytiques, fonction rénale, fonctions respiratoire et cardiovasculaire. Les altérations de ces grandes fonctions sont variables et le plus souvent intriquées. L'appréciation du degré de l'hypovolémie et de la déshydratation et leur retentissement en termes d'insuffisance rénale doit être l'étape initiale de l'évaluation pré-opératoire.

Préalables à toutes réanimations, une voie veineuse de bon calibre et une sonde gastrique avec aspiration continue s'imposent sans retard. L'oxygénothérapie systématique est de rigueur. La rééquilibration hydro-électrolytique sera débutée sans retard. Si la volémie plasmatique est compromise, son rétablissement immédiat est assuré par des perfusions de produits actifs sur le plan oncotique, tels que les amidons. Le déficit hydrique sera corrigé selon les méthodes habituelles en réanimation, en fonction de la natrémie initiale, de l'osmolarité plasmatique et urinaire et de la biochimie urinaire. L'efficacité du remplissage sera jugée sur l'évolution des paramètres cliniques (pression artérielle, diurèse). Selon les cas, le remplissage sera adapté à la tolérance hémodynamique par un monitorage invasif.

Dans le cadre des urgences digestives, le choix d'une anesthésie générale ne se discute pas. En effet, ces patients ont tous, par définition, un estomac plein nécessitant de sécuriser les voies aériennes supérieures. Malgré la réanimation pré-opératoire, la persistance d'un certain degré d'hypovolémie expose les patients aux conséquences hémodynamiques délétères des techniques d'anesthésie locorégionale. Avant l'induction anesthésique, un dernier examen clinique doit rechercher d'éventuels critères d'intubation difficile. La vacuité gastrique est systématiquement vérifiée. Cependant, l'aspiration gastrique pré-opératoire n'est pas le garant d'une vacuité gastrique complète. L'induction de l'anesthésie, comme le réveil, est une période à haut risque de complications dominées par l'inhalation bronchique du contenu gastrique. La technique d'induction en séquence rapide vise à réduire au minimum le délai entre la perte de conscience et la mise en place correcte de la sonde d'intubation avec son ballonnet gonflé. La pré-oxygénation s'impose d'autant plus que la CRF est réduite par l'affection intrapéritonéale.

La prise en charge postopératoire des urgences abdominales se conçoit le plus souvent dans une unité de réanimation chirurgicale, ou dans une unité de soins intensifs ou pour le moins bénéficier d'un séjour prolongé en salle de surveillance post-interventionnelle. La période de réveil de ces patients est en fait pourvoyeuse de complications : détresse respiratoire, inhalation, événement septique...

Interventions de chirurgie digestive

Cholécystectomie par laparoscopie

À l'heure actuelle, la cholécystectomie s'effectue principalement par abord laparoscopique, la position du patient étant en décubitus dorsal avec un léger proclive ou un décubitus latéral gauche. La durée de l'intervention est de 45 minutes à 1 heure 30. En général, le geste est réalisé grâce à 4 incisions, une oblique par *open* laparoscopie pour l'optique et 3 incisions pour les trocarts. Il s'agit d'une chirurgie relativement réflexogène qui nécessite une anesthésie profonde et un bon relâchement musculaire pour que les mouvements diaphragmatiques ne gênent pas le geste chirurgical. Une cholangiographie est généralement réalisée à la recherche d'une migration de calculs dans la voie biliaire principale. L'antibioprophylaxie doit couvrir les bacilles à Gram négatif et les anaérobies en cas d'exploration des voies biliaires ou de cholécystite récente. Elle fera appel généralement à une céphalosporine de 2^{e} génération ou à la clindamycine en cas d'allergie, dans le cas où la cholécystectomie est réalisée par laparotomie, le plus souvent par incision oblique sous-costale droite ou horizontale, ou par laparotomie médiane si un geste est associé. La position sera alors le décubitus dorsal strict. L'antibioprophylaxie par céphalosporine de 2^{e} génération est impérative. En cas d'antibiothérapie préalable dans le cadre du traitement d'une cholécystite, celle-ci sera poursuivie 5 jours après le geste chirurgical. Quelle qu'en soit la voie d'abord, c'est une chirurgie généralement peu hémorragique.

Colectomies

Ce sont des interventions relativement fréquentes réalisées pour néoplasies ou maladies inflammatoires du côlon. Ces interventions qui durent environ 2 heures pour une colectomie droite et 3 à 4 heures pour une colectomie gauche (voire plus si intervention sur le rectum) sont réalisées soit par laparotomie médiane sus- et sous-ombilicale chez un patient en décubitus dorsal, soit

de plus en plus fréquemment par voie laparoscopique en décubitus dorsal, le bras le long du corps, en position de Trendelenburg avec un roulis latéral gauche plus ou moins important pour une colectomie droite ou un roulis latéral droit pour une hémicolectomie gauche. L'intervention est conduite par laparotomie médiane avec plus ou moins un abord transanal en cas d'ablation du rectum. Elle s'effectue alors en décubitus dorsal avec la position de Trendelenburg et éventuellement en position de lithotomie en cas d'anastomose rectale. Le geste plus ou moins étendu définira le type de continuité, avec soit une anastomose avec le rétablissement de continuité d'emblée par anastomose terminoterminale colorectale (le plus fréquent actuellement), soit une colostomie d'amont de protection de l'anastomose, soit une colostomie terminale type Hartmann, soit enfin une colostomie iliaque définitive en cas d'amputation du rectum. L'antibioprophylaxie est réalisée par une céphalosporine de 2e génération ou, en cas d'allergie, un imidazolé et un aminoside. C'est une chirurgie à relativement faible risque hémorragique sauf en cas d'adhérence (irradiation antérieure, maladie inflammatoire, reprise chirurgicale...) ou de décapsulation splénique lors de l'abord de l'angle gauche. La douleur postopératoire est relativement importante et les patients bénéficieront au mieux de la mise en place d'une analgésie péridurale ou à défaut d'une infiltration pariétale avec cathéters péricicatriciels, accompagnée d'une analgésie contrôlée par le patient (PCA) morphinique. Le risque thrombo-embolique postopératoire est élevé (composition des axes vasculaires lors de l'intervention, immobilisation prolongée) et majoré en cas de néoplasie associée.

Gastrectomie

Il s'agit d'une intervention réalisée par incision bi-sous-costale ou laparotomie médiane sus-ombilicale chez un patient en décubitus dorsal, d'une durée de 4 à 5 heures. C'est une intervention qui peut se compliquer d'une lésion splénique et donc être potentiellement hémorragique. L'antibioprophylaxie sera réalisée par une céphalosporine de 2e génération ou en cas d'allergie par de la clindamycine et de la gentamycine. L'analgésie postopératoire sera au mieux réalisée par une analgésie péridurale ou une PCA morphinique. Le risque thrombo-embolique postopératoire est important d'où la nécessité d'une thromboprophylaxie.

Œsophagectomie

Il s'agit d'une intervention longue, de 5 à 6 heures, réalisée en décubitus dorsal et en décubitus latéral gauche en cas de thoracotomie. Les voies d'abord sont, en cas de tumeur du tiers inférieur de l'œsophage nécessitant une plastie gastrique dans le lit œsophagien, soit une laparotomie médiane avec cervicotomie gauche, soit une intervention de type Lewis-Santy, avec laparotomie médiane sus-ombilicale et thoracotomie droite. En cas de tumeur du tiers moyen et du tiers supérieur de l'œsophage, l'intervention sera de type Akiyama avec plastie gastrique ou jéjunale rétrosternale par laparotomie médiane, thoracotomie droite et cervicotomie gauche, enfin, l'intervention de type MacKeown avec montée d'un tube gastrique jéjunal ou colique dans l'espace de dissection œsophagien. Des dissections par laparoscopie ou thoracoscopie peuvent être réalisées en fonction des équipes chirurgicales. La douleur postopératoire est importante et la mise en place d'une analgésie péridurale est vivement conseillée. L'extubation doit être précoce après réexpansion du poumon exclu qui a pu être lésé. Des troubles du rythme supraventriculaire peuvent être observés en per- et en postopératoire. Enfin dans la période postopératoire, cette chirurgie s'accompagne fréquemment de détresse respiratoire liée au syndrome restrictif de l'intervention chirurgicale, et d'un risque non négligeable de fistule anastomotique avec un abcès profond voire une médiastinite.

Hépatectomie

La chirurgie hépatique se réalise soit sur foie globalement sain (métastasectomie), où les clampages permettent une chirurgie généralement peu hémorragique, soit sur foie cirrhotique, où les clampages limités dans le temps et les troubles de coagulation rendent le geste beaucoup plus hémorragique. Cette intervention sera réalisée en décubitus dorsal avec un billot. En fonction de l'importance du geste à effectuer, elle peut durer entre 2 et 4 heures. L'incision sera réalisée en bi-sous-costale ou par une médiane épigastrique et sous-costale droite (incision en J). Il s'agit d'une intervention potentiellement hémorragique avec une perte d'environ un litre de sang par segment. L'utilisation du Cell Saver® est souvent impossible du fait d'une chirurgie très fréquemment carcinologique. Une thromboprophylaxie doit être envisagée et l'antibioprophylaxie sera réalisée par céphalosporine de 2e génération, ou en cas d'allergie par clindamycine et gentamycine. Lors d'une simple lobectomie, il n'y a pas de clampage vasculaire. En cas d'hypertension portale, la dissection peut se révéler difficile et nécessiter un clampage. En cas de clampage du pédicule hépatique, il y a une baisse du retour veineux, partiellement compensée par l'élévation des résistances vasculaires systémiques et une augmentation de la pression artérielle. Le débit cardiaque peut être modérément abaissé d'où l'intérêt de son monitorage surtout en cas d'antécédent cardiovasculaire chez le patient. Les clampages intermittents (15 minutes de clampage, 15 minutes de reperfusion) sont préférables à un clampage de longue durée. En cas d'exclusion vasculaire du foie, il existe une chute importante du retour veineux avec baisse conséquente du débit cardiaque (jusqu'à 50 %). Au déclampage, la reperfusion hépatique s'accompagne d'une chute de la pression artérielle de plus de 30 % qui peut persister plusieurs minutes. On observe en effet une libération de médiateurs vasodilatateurs et d'ions H^+ dans la circulation.

Une embolisation portale pré-opératoire peut être envisagée pour limiter le risque hémorragique. Dans la période postopératoire, le risque majeur est la survenue d'une insuffisance hépatocellulaire.

Dans la chirurgie de transplantation hépatique, les problèmes initiaux sont ceux de l'hépatopathie (troubles de coagulation, hypovolémie, syndrome hépatorénal ou hépatopulmonaire, encéphalopathie). En peropératoire, l'hémodynamique est marquée par les clampages (actuellement latéraux, donc mieux supportés) et les déclampages. La phase d'hépatectomie peut être hémorragique. La phase de reperfusion du greffon peut être houleuse avec chute de la pression artérielle, bradycardie voire arrêt cardiaque, hypertension artérielle pulmonaire... Enfin, l'immunosuppression est instaurée dès la phase d'anhépatie.

Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale peropératoire (CHIP)

L'association d'une hyperthermie avec certains agents antitumoraux in loco, administrés dans le même temps opératoire qu'une chirurgie d'exérèse complète ou de réduction semble prometteuse pour le traitement de certaines carcinoses péritonéales [31]. La

durée de cette procédure peut aller de 30 à 120 minutes. Un monitorage de la température corporelle centrale doit être mis en place, cette dernière ne doit pas dépasser 39 °C. La température du liquide intrapéritonéal est de 42 °C. La CHIP provoque une réaction inflammatoire avec une importante libération de médiateurs. Le remplissage vasculaire doit être important pour maintenir la volémie malgré une fuite liquidienne majeure dans la cavité péritonéale. La douleur postopératoire est majeure.

Cure de hernie inguinale et crurale

Le patient étant en décubitus dorsal, plusieurs voies d'abord sont possibles, soit incision oblique dans l'axe du canal inguinal (intervention de Shouldice), soit incision horizontale de 5 cm en dehors de l'épine du pubis (intervention de Lichtenstein) ou par médiane sous-ombilicale ou incision de Pfannenstiel (intervention de Stoppa). Le geste peut s'accompagner de la mise en place d'une prothèse pariétale ou non. Cette intervention ne nécessite pas d'antibioprophylaxie. La douleur postopératoire est modérée et ne dure qu'un à deux jours. Cette chirurgie peut être réalisée soit sous anesthésie générale, soit sous anesthésie locorégionale : rachianesthésie, association d'un bloc ilio-inguinal et ilio-obturateur, voire anesthésie locale. La cure de hernie inguinale peut être réalisée par laparoscopie extrapéritonéale, l'insufflation du gaz carbonique étant réalisée dans l'espace prépéritonéal. Cette insufflation peut s'accompagner d'un passage sous-cutané de CO_2 important entraînant une élévation importante de la $PETCO_2$. L'anesthésie générale est préférable en cas de laparoscopie.

Interventions de gynécologie

Hystérectomie abdominale

L'hystérectomie est une intervention réalisée pour des pathologies bénignes (fibrome, endométriose, adénomyose occasionnant des douleurs chroniques ou des métrorragies) ou cancéreuses (col utérin, endomètre, ovaires...). Différentes voies d'abord sont possibles en fonction de la taille de l'utérus et de la malignité, et donc de l'importance de l'exérèse. La patiente est généralement en décubitus dorsal avec un léger Trendelenburg et les jambes écartées et possiblement surélevées. L'incision sera soit transversale sus-pubienne le plus souvent (Pffannenstiel), soit verticale et médiane sous-ombilicale plus rarement. L'anesthésie sera généralement une anesthésie générale mais une rachianesthésie peut être proposée en cas d'hystérectomie simple par voie abdominale. C'est une intervention généralement peu hémorragique sauf en cas d'adhérences importantes ou d'envahissement néoplasique. L'antibioprophylaxie est à base de céphalosporine de 2e génération ou, en cas d'allergie, de clindamycine et de gentamycine. C'est une chirurgie relativement douloureuse nécessitant l'utilisation d'une analgésie péridurale ou d'une PCA morphinique. Le risque thrombo-embolique est élevé, majoré en cas de néoplasie, nécessitant une prévention systématique par héparine à bas poids moléculaire et des bas de contention.

Hystérectomie vaginale cœliopréparée

L'hystérectomie cœliopréparée est particulièrement indiquée en cas d'utérus de taille moyenne, difficilement réalisable par voie vaginale exclusive, ou en cas d'annexectomie envisagée. L'intervention est réalisée en position gynécologique avec position de Trendelenburg, les bras le long du corps, et dure environ 2 heures : le temps cœlioscopique avec coagulation plus section des pédicules annexiels (trompe, ligament rond, ligament utéro-ovarien) puis le temps vaginal avec colpotomie, incision vaginale latérale et extraction de l'utérus avec ou sans morcellation. L'intervention est terminée par un deuxième temps cœlioscopique qui vérifie l'hémostase et permet une toilette péritonéale. C'est une intervention peu hémorragique, nécessitant une antibioprophylaxie par céphalosporine de 2e génération, avec un risque thrombo-embolique postopératoire élevé.

Hystéroscopie opératoire

Ce geste, souvent réalisé en ambulatoire, permet le diagnostic et le traitement des pathologies de la cavité utérine par les voies naturelles : curetage biopsique, polypectomie, myomectomie, endométrectomie, levée de synéchies ou section de cloison utérine, ablation de stérilet ou stérilisation tubaire par pose de micro-implant par la technique Essure®. L'intervention est réalisée à l'aide d'un hystéroscope dans lequel sont introduits des instruments. L'intervention est effectuée en position gynécologique, généralement sous anesthésie générale mais peut l'être aussi sous rachianesthésie. Elle ne nécessite pas de relâchement musculaire particulier et est relativement peu douloureuse. La visualisation de la cavité utérine nécessite une irrigation permanente par un liquide (sérum physiologique ou glycine à 1,5 % en cas d'électrocoagulation), la résorption et l'absorption de ce liquide (glycocolle) peut être à l'origine d'une intoxication par l'eau et la neurotoxicité de la glycine se manifestant par une altération de la conscience avec apparition de troubles confusionnels, agitation et des troubles neurologiques à type de diplopie, céphalées, nausées et vomissements. On peut observer une poussée tensionnelle avec une bradycardie voire des troubles du rythme cardiaque et une désaturation (désadaptation du respirateur et retard de réveil en cas d'anesthésie générale). Biologiquement, il existe une hémodilution avec hyponatrémie, hypoprotidémie, baisse de l'hématocrite, hyperamoniémie et élévation de la glycinémie. Il faut cesser l'irrigation et abréger l'intervention, augmenter la fraction inspirée d'oxygène et surveiller la saturation en oxygène. En cas d'hyponatrémie asymptomatique ou supérieure à 120 mmol/L, le traitement se fera par restriction hydrique et déplétion par diurétiques. En cas d'hyponatrémie symptomatique ou inférieure à 120 mmol/L, on administrera du sérum salé hypertonique à 7,5 % afin de corriger la natrémie à raison de 1,5 mmol/L/h ou du mannitol (0,25 g/kg) en l'absence d'hypervolémie. L'hyponatrémie doit être corrigée lentement. La prévention du syndrome de résorption du glycocolle est réalisée par une durée de procédure inférieure à 90 minutes, le contrôle des pressions d'irrigation, hauteur des poches d'irrigation à moins de 60 cm au-dessus de l'utérus, ou utilisation d'un système de régulation du débit du glycocolle, le monitorage des entrées et des sorties et l'arrêt de la procédure pour une différence supérieure à 1500 mL.

Traitement de l'incontinence urinaire féminine

Ces techniques chirurgicales de traitement de l'incontinence urinaire d'effort féminine par bandelettes sont aussi appelées interventions par *tension-free vaginal tape* (TVT) ou *trans-obturator tape* (TOT) ; La position est celle de la taille avec les cuisses fléchies à 80° sur l'abdomen et les jambes à 90° par rapport aux cuisses. La surveillance des points d'appui et des pouls périphériques lors de l'installation doit être extrêmement soigneuse. Le risque de

compression vasculaire et nerveuse est élevé dans cette position. Le geste dure environ 30 minutes, il s'agit d'une bandelette reliant la paroi antérieure vaginale et soit deux courtes incisions sus-pubiennes, soit deux courtes incisions des sillons génitaux après passage dans le trou obturateur (TOT). Cette intervention peut être réalisée sous anesthésie générale, rachianesthésie ou anesthésie locale, le choix peut dépendre de la technique opératoire et de la nécessité éventuelle de faire tousser la patiente en cours d'intervention.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kehlet H, Holte K. Review of postoperative ileus. Am J Surg. 2001;182:3S-10S.
2. Basse L, Madsen JL, Billesbølle P, Bardram L, Kehlet H. Gastrointestinal transit after laparoscopic versus open colonic resection. Surg Endosc. 2003;17:1919-22.
3. Jensen AG, Kalman SH, Nyström PO, Eintrei C. Anaesthetic technique does not influence postoperative bowel function: a comparison of propofol, nitrous oxide and isoflurane. Can J Anaesth. 1992;39:938-43.
4. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R, The Study of Wound Infection for Temperature Group. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. N Engl J Med. 1996;334:1209-16.
5. Cheatham ML, Chapman WC, Key SP, Sawyers JL. A meta-analysis of selective versus routine nasogastric decompression after elective laparotomy. Ann Surg. 1995;221:469-78.
6. Nelson R, Tse B, Edwards S. Systematic review of prophylactic nasogastric decompression after abdominal operations. Br J Surg. 2005;92:673-80.
7. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balci C, Zencir M, Erdem E. The influence of nutritional status on complications after major intraabdominal surgery. J Am Coll Nutr. 2004;23:227-32.
8. Conférence de consensus. Indications de la curarisation en anesthésie. Ann Fr Anesth Réanim. 2000;19(Suppl2):344-472.
9. Futier E, Constantin JM, Petit A, Chanques G, Kwiatkowski F, Flamein R, et al. Conservative vs restrictive individualized goal-directed fluid replacement strategy in major abdominal surgery: a prospective randomized trial. Arch Surg. 2010;145:1193-200.
10. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. Lancet. 2002;359:812-8.
11. Walsh SR, Tang TY, Farooq N, Coveney EC, Gaunt ME. Perioperative fluid restriction reduces complications after major gastrointestinal surgery. Surgery. 2008;143:466-8.
12. Mythen MG, Webb AR. Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. Intensive Care Med. 1994;20:99-104.
13. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortsø E, Ørding H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications : comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. Ann Surg. 2003;238:641-8.
14. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. Anesthesiology. 2005;103:25-32.
15. Jacob M, Chappell D, Rehm M. Clinical update: perioperative fluid management. Lancet. 2007;369:1984-6.
16. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, Auler JO Jr, Michard F. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. Crit Care. 2007;11:R100.
17. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. Br J Surg. 2006;93:1069-76.
18. Donati A, Loggi S, Preiser JC, Orsetti G, Münch C, Gabbanelli V, et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and lenght of hopital stay in high-risk surgical patients. Chest. 2007;132:1817-24.
19. Abbas SM, Hill AG. Systematic review of the literature for the use of oesophageal Doppler monitor for fluid replacement in major abdominal surgery. Anaesthesia. 2008;63:44-51.
20. Walsh SR, Tang T, Bass S, Gaunt ME. Doppler-guided intraoperative fluid management during major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pract. 2008;62:466-70.
21. Wolthuis EK, Choi G, Dessing MC, Bresser P, Lutter R, Dzoljic M, et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents pulmonary inflammation in patients without preexisting injury. Anesthesiology. 2008;108:46-54.
22. Pelosi P, Ravagnan I, Giurati G, Panigada M, Bottino N, Tredici S, et al. Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis. Anesthesiology. 1999;91:1221-31.
23. Futier E, Constantin JM, Pelosi P, Chanques G, Kwiatkoskwi F, Jaber S, et al. Intraoperative recruitment maneuver reverses detrimental pneumoperitoneum-induced respiratory effects in healthy weight and obese patients undergoing laparoscopy. Anesthesiology. 2010;113:1310-9.
24. Belda FJ, Aguilera L, García de la Asunción J, Alberti J, Vicente R, Ferrándiz L, et al. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;294:2035-42.
25. Greif R, Akça O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI; Outcomes Research Group. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. N Engl J Med. 2000;342:161-7.
26. Jaber S, Delay JM, Chanques G, Sebbane M, Jacquet E, Souche B, et al. Outcomes of patients with acute respiratory failure after abdominal surgery treated with noninvasive positive pressure ventilation. Chest. 2005;128:2688-95.
27. Bazin JE, Gillart T, Rasson P, Conio N, Aigouy L, Schoeffler P. Haemodynamic conditions enhancing gas embolism after venous injury during laparoscopy. A study in pigs. Br J Anaesth. 1997;78:570-5.
28. Kehlet H, Dahl JB. Anesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. Lancet. 2003;362:1921-8.
29. Marret E, Remy C, Bonnet F. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. Br J Surg. 2007;94:665-73.
30. Beaussier M, El'Ayoubi H, Schiffer E, Rollin M, Parc Y, Mazoit JX, et al. Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective analgesia and accelerates recovery after colorectal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Anesthesiology. 2007;107:461-8.
31. Ridwelski K, Meyer F, Hribaschek A, Kasper U, Lippert H. Intraoperative and early postoperative chemotherapy into the abdominal cavity using gemcitabine may prevent postoperative occurence of peritoneal carcinomatosis. J Surg Oncol. 2002;79:10-6.
32. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. N Engl J Med. 2013;369:428-37.
33. Jouve P, Bazin JE, Petit A, Minville V, Gerard A, Buc E, et al. Epidural versus continuous preperitoneal analgesia during fast-track open colorectal surgery: a randomized controlled trial. Anesthesiology. 2013;118:622-30.

ANESTHÉSIE POUR CHIRURGIE ORL ET MAXILLOFACIALE

34

Amélie LASSERRE, Lucie BEYLACQ
et Karine NOUETTE-GAULAIN

En otorhinolaryngologie (ORL) et en chirurgie maxillofaciale (CMF), la principale problématique anesthésique est la prise en charge des voies aériennes supérieures (VAS). Qu'elle soit liée à un défaut d'exposition de la glotte ou à une pathologie modifiant les structures laryngotrachéales sans difficultés d'exposition de la glotte, la détection de l'intubation difficile doit être réalisée préalablement à l'intervention et une stratégie de prise en charge établie, afin d'éviter des accidents aux conséquences rapidement graves.

Nous aborderons donc la prise en charge des voies aériennes en ORL et CMF, puis les problèmes liés au terrain des patients bénéficiant de ces chirurgies. Enfin, seront envisagés les spécificités liées aux différents types de chirurgie : nasale, otologique, pédiatrique et carcinologique.

Évaluation et maintien de l'oxygénation en peropératoire

En chirurgie ORL et maxillofaciale, même s'il existe probablement une place pour le masque laryngé, l'intubation trachéale (orale ou nasale) est la plus souvent réalisée pour des raisons de sécurité (pas d'accès à l'extrémité céphalique en peropératoire) et de protection des voies aériennes vis-à-vis de l'inhalation. L'incidence de l'intubation difficile est proche de 10 % dans ces spécialités [1] contre 1 à 3 % dans la population générale [2].

Évaluation anesthésique à la recherche de signes cliniques d'obstruction des VAS

Dépistage classique non spécifique

Le dépistage de l'intubation difficile est systématique en France lors de la consultation d'anesthésie en chirurgie générale comme en ORL/CMF [3]. Il est réalisé lors de la consultation pré-anesthésique (interrogatoire et examen clinique), mais aussi lors de la visite pré-opératoire, la veille, pour noter les modifications des signes cliniques marqueurs de l'évolution de la situation. Les résultats précisant les tests utilisés seront colligés par écrit et la situation sera expliquée au patient.

Les critères d'intubation difficile (ID) et de ventilation difficile (VD) communs sont ceux décrits dans la conférence d'actualisation de la Sfar [3].

Parmi les facteurs d'ID, il est systématiquement recherché : les antécédents d'ID, une classe de Mallampati supérieure à 2, une distance thyromentonnière inférieure à 6 cm, une ouverture de bouche inférieure à 35 mm, un test de morsure de lèvre supérieure impossible et une mobilité du rachis cervical réduite (angle tête-cou en extension et en flexion maximum < 90 °). Il est noté que les risques d'ID sont augmentés si : IMC supérieur à 35 kg/m^2, syndrome d'apnées du sommeil avec tour de cou supérieur à 45,6 cm, pathologie cervicofaciale et état pré-éclamptique.

Parmi les facteurs de risque de ventilation difficile (VD), il est recherché : âge supérieur à 55 ans, IMC supérieur à 26 kg/m^2, absence de dents, limitation de la protrusion mandibulaire, ronflement et barbe. La présence de deux de ces facteurs est prédictive d'une VD.

Dépistage spécifique en CMF et ORL pour évaluer l'obstruction des VAS

À l'interrogatoire, le praticien recherche des antécédents d'intubation prolongée et/ou de trachéotomie, de chirurgies ORL et/ou de CMF, de radiothérapie cervicale ou pharyngolaryngée, de troubles fonctionnels respiratoires évocateurs d'une atteinte laryngée (dysphonie, stridor), laryngotrachéale (dyspnée inspiratoire) ou pharyngée (dysphagie haute, trouble de déglutition).

Parmi les signes recherchés, le praticien signale des signes d'obstruction comme la dyspnée inspiratoire, le tirage, le cornage, la dysphonie et la dyspnée de décubitus qui témoignent d'une réduction majeure de la filière laryngée.

La membrane intercricothyroïdienne est repérée indiquant la possibilité de réaliser une cricothyroïdotomie. Le patient est examiné bouche ouverte, la mobilité de la langue est évaluée. Des difficultés d'exposition sont souvent associées à : une asymétrie mandibulaire, des cicatrices de cervicotomie et de trachéotomie, des brides cervicales, des déformations labiales ou des déviations de la trachée, conséquences d'adénopathies cervicales ou de résection laryngée, des repères tatoués marqueurs d'une radiothérapie cervicale. La palpation apprécie la mobilité et ou l'infiltration des tissus mous cervicaux gênant l'extension du cou, la mobilité de l'os hyoïde (témoin de la mobilité du larynx). L'état dentaire et l'inclinaison des incisives supérieures sont notés mais une attention particulière est portée à la protraction de la langue [4].

La nasofibroscopie pharyngolaryngée ou la laryngoscopie indirecte améliore la prédiction de l'intubation difficile [5]. Le plus souvent, elle est réalisée par le chirurgien en consultation pré-opératoire et les résultats sont colligés dans le dossier chirurgical.

La lecture du compte-rendu de la consultation chirurgicale avec étude du dessin décrivant la lésion (sa nature, fracture, néoplasie primitive ou secondaire ; sa localisation ; son envahissement des structures adjacentes) est indispensable à l'évaluation des VAS de ces patients.

Le scanner est aussi d'une aide importante pour identifier les déviations trachéales et glottiques, l'extension médiastinale, l'étendue de l'infiltration des structures musculaires en particulier des masséters, les fractures du coroné ou du zygoma responsables de la fixation de l'ouverture de bouche.

Méthodes pour l'oxygénation et contrôle des VAS

Ainsi, après analyse des critères prédictifs de ventilation au masque et d'intubation difficile, l'anesthésiste va se retrouver devant trois situations possibles.

Intubation jugée impossible et/ou ventilation au masque difficile

L'accès aux voies aériennes dans ces situations à risque doit se faire chez un patient vigile avec maintien d'une respiration spontanée. En ORL, comme pour toutes les autres spécialités, l'intubation peut se révéler difficile :

– du fait des difficultés d'exposition de la glotte ;

– mais aussi, et ce de façon plus spécifique, du fait d'un rétrécissement de la glotte ou de la trachée gênant la progression de la sonde malgré une bonne visibilité de l'orifice glottique.

Ces deux situations doivent bien être individualisées car leur prise en charge sera différente.

DIFFICULTÉ D'EXPOSITION DE LA GLOTTE : INTUBATION AU FIBROSCOPE VIGILE

Le défaut d'exposition d'une glotte normale ou peu modifiée est classiquement observé en cas de limitation de l'ouverture de bouche (trismus), par exemple en cas de cellulites cervicofaciales (avec œdème des masséters), mais aussi en cas de défaut d'extension du rachis cervical (pathologie rachidienne, irradiation cervicale) ou de tumeurs de la base de langue (Figure 34-1). L'intubation au fibroscope vigile est la technique de référence pour les intubations prévues difficiles par difficultés d'exposition via la laryngoscopie classique. Réalisée chez un patient vigile, elle offre une sécurité maximale puisque l'induction ne sera réalisée qu'après vérification visuelle et capnographique de la bonne position de la sonde.

Des conditions optimales et la préparation du patient sont primordiales. Ainsi l'intubation vigile peut se faire sous anesthésie locale et/ou sédation.

Anesthésie locale pour intubation au fibroscope Ces techniques doivent être pratiquées en tenant compte du délai de réalisation et d'installation chez un patient scopé, perfusé et sous oxygène.

L'anesthésique local de choix est la lidocaïne car sa courte durée d'action va permettre une récupération rapide des réflexes de protection des voies aériennes.

La dose maximale est de 4 à 6 mg/kg chez l'adulte et de 3 mg/kg chez l'enfant.

L'anesthésie topique du nez doit être associée à un vasoconstricteur (méchage à la lidocaïne naphazolinée ou pulvérisations d'aturgyl) [6].

Plusieurs techniques d'anesthésie locale ou locorégionale sont possibles :

– pulvérisations successives de lidocaïne (2,4 % ou 5 %) par voie nasale et buccale avec complément per procédure via le canal opérateur du fibroscope ;

– aérosol de lidocaïne à 5 % avec un débit d'oxygène de 5 L/min (durée : environ 20 minutes) ;

– blocs combinées comprenant :

. un méchage de la narine ;

. un bloc du nerf laryngé supérieur bilatéral permettant l'obtention d'un bloc quasi exclusivement sensitif allant de la base de la langue au deuxième anneau trachéal (au niveau moteur, blocage du muscle tenseur des cordes vocales avec pour seule conséquence

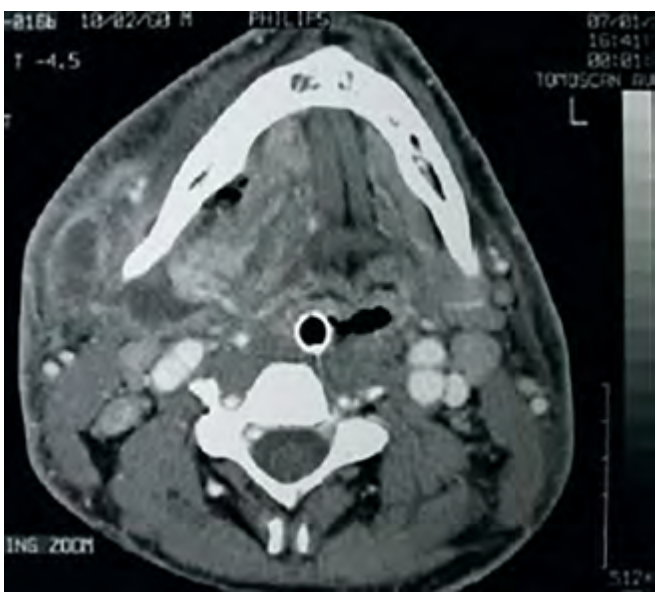




Figure 34-1 Tumeur de la base de langue.

une modification de la voix). Ce bloc peut être réalisé à l'aide de repère de surface : voie antérieure, voie latérale et voie latérale simplifiée [7] (Figure 34-2) ou à l'aide d'un repérage par échographie [8] (Figure 34-3) ;

. un bloc trachéal via la membrane cricothyroïdienne permettant l'anesthésie des voies aériennes en sous-glottique (*voir* Figure 34-2). Le repérage de la membrane cricothyroïdienne peut aussi se faire à l'aide de repère de surface palpatoire : le cartilage thyroïde correspondant à la pomme d'Adam chez l'homme et le cartilage cricoïde étant en général le plus proéminent au niveau du cou chez la femme. Cependant, l'échographie peut aussi être un bon moyen pour identifier avec certitude les différents niveaux (Figures 34-4, 34-5, 34-6 et 34-7). La membrane est ensuite ponctionnée perpendiculairement avec une direction antéropostérieure (aiguille de 25 G, cathéter de perfusion 22 G) jusqu'à aspiration d'air et 2 à 4 mL de lidocaïne (1,2 ou 4 %) sont injectés induisant un réflexe de toux permettant la pulvérisation en sous-glottique.

Différentes comparaisons entre ces techniques existent dans la littérature : les blocs combinés permettent une meilleure stabilité hémodynamique et un meilleur confort des patients. L'ajout d'un bloc trachéal à l'aérosol de lidocaïne rend les deux techniques comparables pour le confort du malade et le succès de la technique [6].

Sédation pour intubation au fibroscope Une sédation ou une analgésie avec des concentrations cérébrales trop élevées peut compliquer la prise en charge des voies aériennes supérieures du fait de la ptose des structures supraglottiques : risque d'apnée, de désaturation et de mauvaise visualisation de la glotte. L'association à une anesthésie locale ou locorégionale, en permettant de diminuer la posologie des agents sédatifs, limite ce risque.

Le propofol ou le rémifentanil titrés et en AIVOC sont les agents de choix du fait de leur mode d'administration intraveineux et de leur courte durée d'action.

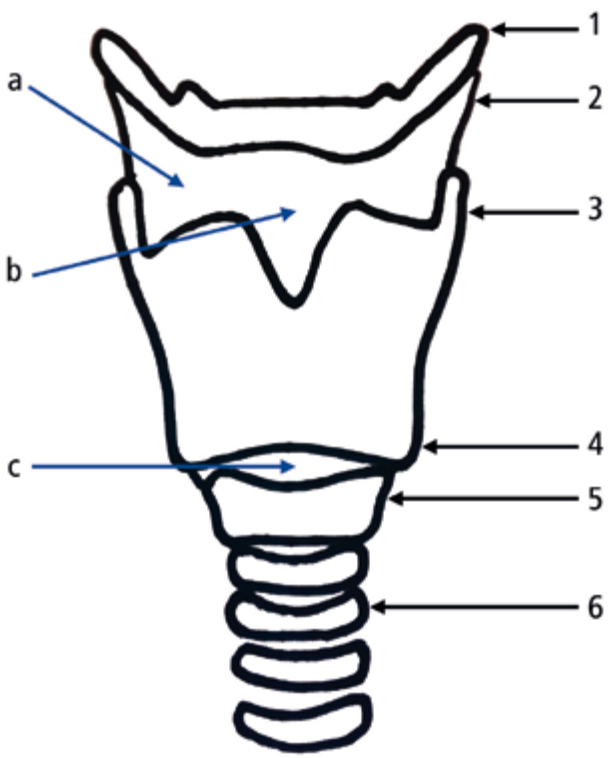


Figure 34-2 Anatomie du larynx.
a) BNLS voie latérale ; b) BNLS voie antérieure ; c) bloc trachéal ; 1) os hyoïde ; 2) membrane thyrohyoïdienne ; 3) cartilage thyroïde ; 4) membrane cricothyroïdienne ; 5) cartilage cricoïde ; 6) anneaux trachéaux.

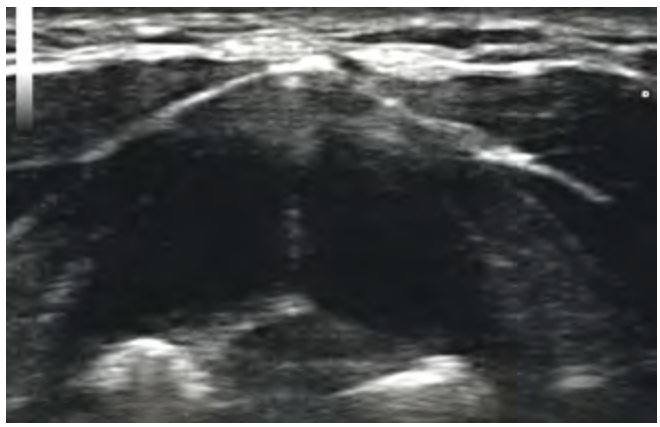


Figure 34-4 Cartilage thyroïde, coupe transversale, cordes vocales fermées.



Figure 34-3 Coupe parasaggitale du larynx en échographie.
1) os hyoïde ; 2) membrane thyrohyoïdienne ; 3) cartilage thyroïde.

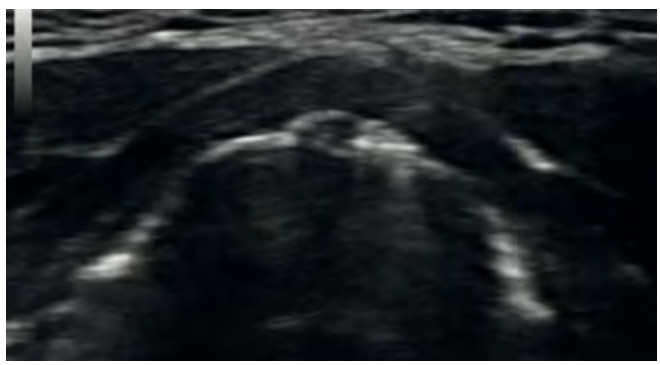


Figure 34-5 Cartilage thyroïde, coupe transversale, cordes vocales ouvertes.

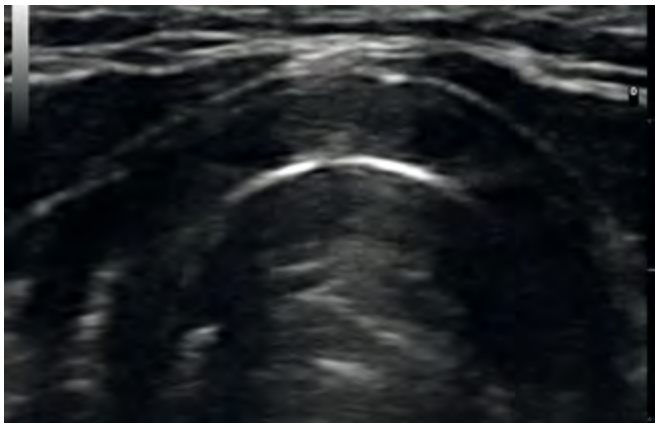


Figure 34-6 Cartilage cricoïde, coupe transversale.

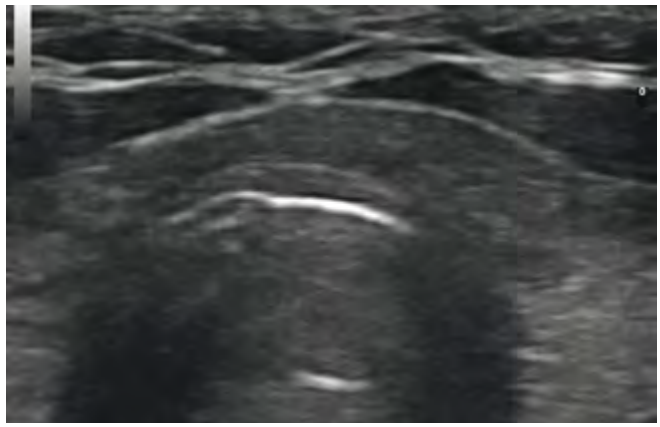


Figure 34-7 Glande thyroïde, coupe transversale.

Dans le travail de Lallo et al. [9] qui compare les deux molécules, la sédation était débutée avec une cible cérébrale d'AIVOC à 2,5 µg pour le propofol (modèle de Schnider) et 1,5 ng dans le groupe rémifentanil (modèle de Minto) avec une titration respectivement de 1 en 1 et de 0,5 en 0,5. Le fibroscope était ensuite introduit dans la narine puis dans la trachée. La sonde d'intubation était enfin descendue le long du fibroscope. Les plus hauts niveaux de sédation étaient nécessaires lors de l'introduction de la sonde d'intubation dans le nez puis dans la trachée : 3,9 ± 1,4 et 2,4 ± 0,8 respectivement.

Chez l'enfant, l'hypnotique de choix reste le sévoflurane.

Réalisation de la fibroscopie Le patient peut être allongé ou assis avec l'opérateur en face de lui en fonction des pratiques de l'anesthésiste, la position assise présentant cependant l'avantage de ne pas majorer les difficultés respiratoires si celles-ci préexistent au geste. Le plus souvent, l'intubation est nasotrachéale, l'intubation orotrachéale étant possible mais plus difficile. Une sonde armée de petit diamètre est utilisée de préférence.

Plusieurs méthodes existent :

– passage de la sonde dans la narine puis fibroscopie : accès souvent facile à la glotte mais risque de saignement au passage du nez à l'aveugle ;

– passage du fibroscope dans la narine puis dans la trachée et enfin descente de la sonde d'intubation.

DIFFICULTÉ DE PASSAGE DE LA SONDE D'INTUBATION

Dans ce cas, l'exposition de la glotte est possible mais le passage de la sonde est rendue impossible par les remaniements profonds des structures glottiques. Cela est observé en cas de sténose laryngée ou sous-glottique, de compression externe de la trachée par une adénopathie volumineuse (Figure 34-8). En fonction de l'étiologie, de la thérapeutique proposée et surtout de la possibilité d'une expiration par les voies aériennes, la jet ventilation ou la trachéotomie sous-locale peuvent être proposées.

Dans l'étude de Ross-Anderson et al. [10], 44 patients ont ainsi pu bénéficier d'un abord transtrachéal pour 50 gestes nécessitant une anesthésie générale dans le cadre d'une obstruction avec stridor (donc > 75 %) : le cathéter transtrachéal étant posé avant l'induction, sa position intratrachéale est vérifiée grâce à la capnographie avant de procéder à l'anesthésie. Ce type de procédure doit se faire impérativement avec un appareil de jet ventilation à haute fréquence asservi à la pression trachéale télé-expiratoire, c'est-à-dire ne débutant pas un nouveau cycle tant que la pression n'est pas descendue en dessous d'un seuil préétabli.

Dans certains cas, la trachéotomie sous-locale reste la seule possibilité. Elle peut être faite de façon chirurgicale ou percutanée. Cependant, le contexte de pathologie des voies aériennes supérieures fait préférer la technique chirurgicale. L'incision cutanée est le plus souvent horizontale à la base du cou (environ à trois centimètres de la fourchette sternale), en dessous du deuxième



Figure 34-8 Remaniement du larynx.

anneau trachéal pour éviter des lésions du larynx à risque de sténose ultérieure. Après dissection des plans superficiels, la trachée est ensuite abordée de manière verticale avec isthmotomie de la thyroïde (Figure 34-9). Deux techniques sont ensuite possibles :

– incision en I horizontale entre le 2e et le 3e anneau et entre le 3e et le 4e anneau et incision verticale du 3e anneau trachéal. Des fils dits de rappel sont alors mis en place de chaque côté et permettent de canuler ou de recanuler le patient aisément ;

– incision en H avec un principe similaire.

Il est primordial de connaître la technique chirurgicale utilisée afin de pouvoir recanuler le patient en cas de décanulation accidentelle.

Le premier changement de canule ne se fera pas avant 48 heures, le plus souvent par le chirurgien, car il existe un risque important de faux chenal, l'orifice de trachéotomie ne commençant à s'organiser qu'au bout d'une dizaine de jour.

Il existe différents types de canule (Figure 34-10) :

– canule fenêtrée ou non afin de faciliter la parole ;

– avec chemise interne pour faciliter le nettoyage sans avoir à décanuler le patient ;

– avec ballonnet ou non pour protéger les voies aériennes.

Les canules les plus utilisées en ORL sont les canules dites de Mentandon en peropératoire et les canules de Shiley en postopératoire ainsi que les Tracheoflexs pour les trachées les plus profondes.

Intubation probablement difficile mais ventilation au masque possible

Lorsque le patient présente des critères prédictifs de difficulté d'intubation sans critères d'intubation impossible ni de ventilation difficile, l'intubation sous anesthésie générale est acceptable à condition d'utiliser des agents rapidement réversibles. L'anesthésie trop légère est souvent responsable de difficulté de ventilation et d'intubation [6]. Dans ce contexte, la préoxygénation doit être soigneuse avec pour objectif une FeO_2 supérieure à 90 %. L'hypnotique de choix est le propofol de par ses propriétés pharmacocinétiques, le relâchement musculaire et la diminution de la réactivité pharyngolaryngée [11]. L'anesthésie par sévoflurane peut être une alternative intéressante [12].

L'ajout de morphinique facilite l'intubation. Le rémifentanil administré en AIVOC est aussi le produit de choix du fait de ses caractéristiques pharmacocinétiques. La curarisation, qui entraîne une amélioration de l'exposition [13], ne doit intervenir qu'après s'être assuré de la possibilité de ventiler le patient et exclusivement avec un produit de courte durée d'action : succynilcholine ou rapidement réversible, rocuronium réversible par le suggamadex [14].

L'intubation est alors réalisée dans les meilleures conditions : lame métal, bon éclairage, usage unique, position amendée de Jackson, Burp, bougie d'Eishman. Les nouvelles technologies de laryngoscopies par glottiscopes prendront probablement prochainement toute leur place dans cette indication. L'intubation au fibroscope sous anesthésie générale en apnée est possible avec un masque fibroxy pour ventiler le patient mais est probablement plus difficile qu'en respiration spontanée du fait de la ptose de la base de la langue gênant la visualisation de la glotte. À tout moment, l'anesthésie doit pouvoir être arrêtée afin que le patient reprenne une respiration spontanée pour envisager une technique vigile.

Intubation difficile et ventilation difficile non prévues

L'essentiel est le maintien de l'oxygénation, ainsi que la prévention de toute désaturation en dessous de 95 %.

Un patient est considéré difficile à ventiler si :

– impossibilité d'obtenir une ampliation thoracique suffisante, un volume courant supérieur à l'espace mort (3 mL/kg), un tracé capnographique identifiable ou une SaO_2 supérieure à 92 % ;

– nécessité d'avoir recours à l'oxygène rapide à plusieurs reprises, d'être à deux pour ventiler ou d'avoir des pressions d'insufflation supérieures à 25 cmH_2O.

Dans ce cas, si l'intubation est impossible, il faut avoir recours dans un premier temps à un dispositif supraglottique qui



Figure 34-9 Repère cutané de la trachéotomie.



Figure 34-10 Canule double chambre de trachéotomie.

permettra de ventiler le patient et éventuellement de l'intuber (Fastrach).

En cas d'échec, l'oxygénation devra se faire grâce à un dispositif d'abord trachéal direct avec une jet ventilation manuelle qui doit être disponible dans tous les chariots d'intubation difficile [15].

La ponction intercricothyroïdienne pour l'oxygénation de secours est identique en tout point à la technique utilisée pour le bloc trachéal : maintien de la filière entre le pouce et le majeur et ponction perpendiculaire à la peau entre le cartilage thyroïde et le cartilage cricoïde. Une fois le dispositif en bonne position (aspiration de quelques cc d'air), 2 à 3 mL de lidocaïne 1 ou 2 % seront injectés si nécessaire. Le matériel utilisé doit être prévu à cet effet (cathéter dit de Ravussin ou cathéter ENK de Cook par exemple) (Figure 34-11).

La jet ventilation manuelle (type Manujet™) est branchée directement à la prise d'O_2 murale et permet d'administrer de l'oxygène pur à une pression dite de travail comprise entre 0 et 3,5 bars (enfant 0,5 à 1 bar, femme 1 à 2 bars et homme 2 à 3 bars) (Figures 34-12 et 34-13). Le débit obtenu avec un injecteur de 14 G avec une pression de travail de 3 bars est de l'ordre de 600 mL/s. La ventilation est effectuée avec une fréquence de base de l'ordre de 10 par minute et un temps d'insufflation de l'ordre de 1 seconde.

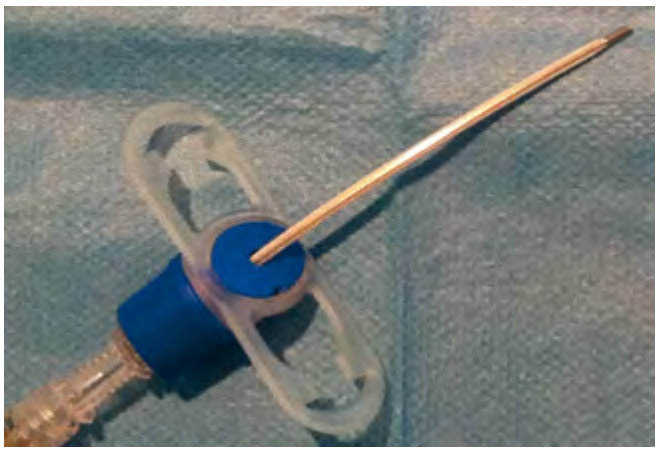


Figure 34-11 Cathéter de ventilation transtrachéale.



Figure 34-12 Manujet™.

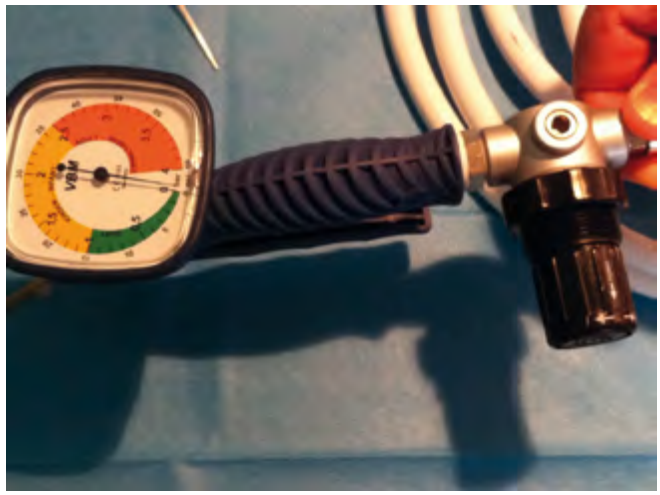


Figure 34-13 Manujet™ (détail).

Le danger de ce type de système est l'absence de monitorage de la pression télé-expiratoire et donc le risque majeur de barotraumatisme (pneumothorax) en cas d'obstruction des voies aériennes empêchant l'expiration, puisque cette dernière ne peut se faire au travers de l'injecteur. Ainsi, le praticien doit surveiller cliniquement la qualité de l'expiration. Cette technique doit rester une technique de secours et la jet ventilation avec un appareil de jet ventilation à haute fréquence doit toujours lui être préférée, quand elle est disponible.

Chirurgie ORL de l'adulte : endoscopie, nez, sinus et oreille

Anesthésie pour laryngoscopies en suspension (LES)

Indications et moyens de ventilation

Les endoscopies des voies aériennes sont indiquées pour le bilan initial puis pour le suivi des néoplasies des voies aériennes et pour la microchirurgie laryngée notamment par laser.

Du fait de la spatule de LES, anesthésiste et chirurgien doivent collaborer pour optimiser la prise en charge du patient (Figure 34-14). Ainsi, il existe trois grandes possibilités pour ventiler le patient :

– patient en respiration spontanée avec une sédation et une ALR ;

– patient sédaté en ventilation contrôlée :

. avec une sonde d'intubation pour microchirurgie laryngée, plus longue et plus fine que les sondes habituelles type sonde MLT (même longueur qu'une sonde standard de taille 8) avec parfois un risque de frein expiratoire ;

. avec une sonde d'intubation laser qui présente les mêmes caractéristiques que les sondes MLT et qui sont de plus utilisables lors de l'utilisation du laser ;





Figure 34-14 Laryngoscopie en suspension.

– patient bénéficiant d'une jet ventilation : ce mode ventilatoire correspond à l'injection à haute vélocité à travers un injecteur de faible diamètre d'un mélange gazeux dans les voies aériennes du patient.

L'anesthésie lors d'une jet ventilation doit être :

– profonde pour éviter tout laryngospasme risquant de gêner l'expiration ;

– par voie intraveineuse puisque les respirateurs de jet ne permettent pas l'anesthésie inhalatoire. Ainsi, la double AIVOC de rémifentanil et de propofol avec curarisation par succynilcholine ou curare de durée d'action intermédiaire représente la technique la plus répandue.

Pour la jet ventilation, trois voies sont classiquement utilisées pour placer les dispositifs d'injecteur :

– la **voie préglottique** : l'extrémité distale du cathéter est placée devant le larynx ; il existe un risque important d'insufflation œsophagienne et une impossibilité de contrôler la pression trachéale ;

– la **voie transglottique** : le cathéter est positionné sous laryngoscopie par voie nasotrachéale ou orotrachéale, avec toujours un risque de migration dans l'œsophage ;

– la **voie transtrachéale** : le cathéter est introduit dans la trachée via une ponction intercricothyroïdienne ; cette voie d'abord est fiable avec 0,3 % d'échec, la complication la plus fréquente étant l'emphysème sous-cutané (8,4 %).

Les différents paramètres à régler sur le respirateur de jet ventilation sont les suivants (Figure 34-15) :

– la pression de travail qui correspond à la pression en amont de l'injecteur : elle est réglée en fonction de la taille de l'injecteur et du poids du patient ;

– la fréquence d'injection (globalement entre 2 et 3 Hz soit 120 à 180 par minute) ;

– le rapport I/T qui correspond au temps inspiratoire sur le temps total qui doit être de l'ordre de 30 à 35 % ;

– la fraction inspirée en oxygène.

Le monitorage de la ventilation effective, c'est-à-dire du volume courant, est difficile, c'est la raison pour laquelle la surveillance clinique des mouvements de la cage thoracique est primordiale.

Le monitorage du CO_2 expiré avec un cathéter à deux lumières est possible mais cependant difficile et en l'absence de capnographie, le monitorage transcutané de la $PaCO_2$ est une option.



Figure 34-15 Appareil de jet ventilation.

Le risque principal de la jet ventilation est la surdistension pulmonaire avec pneumothorax puisque l'expiration ne pouvant se faire via l'injecteur, il existe un risque de piégeage des gaz injectés en cas d'obstruction des voies aériennes supérieures.

Lors d'une séance de jet ventilation, il est donc primordial :

– de surveiller en continu la pression télé-expiratoire (PTE). La PTE correspond à la somme de la pression trachéale et de la pression résiduelle dans l'espace mort du système injecteur en relation avec la décompression des gaz (la PTE est donc à vérifier avant raccordement au patient et la fréquence de ventilation ne doit pas être trop élevée afin de permettre au gaz de se décomprimer) ;

– de favoriser l'échappement des gaz en libérant les voies aériennes.

L'emphysème sous-cutané ou médiastinal est aussi une complication classique de la jet ventilation.

Spécificité de la chirurgie avec laser

Utilisée pour le traitement des lésions des cordes vocales bénignes ou malignes, pour la chirurgie de désobstruction des voies aériennes, le risque principal de la chirurgie avec laser est l'ignition des gaz inspiratoires.

Les mesures préventives sont : une FiO_2 inférieure à 40 %, la non-utilisation du protoxyde d'azote, aussi inflammable que l'oxygène, et le choix du dispositif de ventilation :

– utilisation de sonde spécifique dite sonde laser avec double ballonnet gonflé au sérum physiologique et revêtement spécifique ;

– utilisation de la jet ventilation par voie transglottique ou intercricothyroïdienne : cette dernière permet d'optimiser les conditions d'exposition du chirurgien mais nécessite une attention particulière afin de ne pas endommager l'extrémité du cathéter intercricothyroïdien (risque d'emphysème sous-cutané et de pneumothorax).

En cas d'incendie de la sonde d'intubation, le patient doit être extubé et une bronchoscopie doit être réalisée afin de faire le bilan lésionnel et d'assurer une première toilette bronchique. Le patient bénéficiera d'un traitement par corticoïde et antibiotique et selon l'étendue des lésions, d'une trachéotomie si besoin.

Anesthésie pour chirurgie du nez et des sinus

Les chirurgies concernées sont la septoplastie et la septorhinoplastie, mais aussi les méatotomies, l'ethmoïdectomie et la sphénoïdectomie. L'endoscopie est devenue la technique chirurgicale de choix pour les interventions sinusiennes en particulier ethmoïdales. La prévention du saignement est le principal objectif lié à la chirurgie.

Lors de la consultation d'anesthésie, les contraintes pour l'anesthésie sont liées à la chirurgie : chirurgie céphalique, technique endoscopique, durée d'intervention variable, sang dégluti au patient (recherche de terrain allergique/asthmatique ; mucoviscidose). La chirurgie céphalique impose une prise en charge des VAS avec une fixation attentionnée de la sonde d'intubation, armée ainsi qu'un soin particulier à la fermeture des yeux.

Pour réduire le saignement peropératoire, l'infiltration de xylocaïne adrénalinée ou le méchage avec des mèches imbibées de xylocaïne nafazolinée sont très utilisées. L'infiltration est plus efficace que l'application de vasoconstricteurs pour une même incidence des effets secondaires [16]. Afin d'éviter les surdosages, il convient de n'utiliser que des solutions adrénalinées à 1/100 000 à 1/200 000, la dose cumulée chez l'adulte ne dépassant pas 10 mL/10 min et 30 mL/60 min d'adrénaline à 1/100 000. Les doses de lidocaïne adrénalinée sont associées à une posture proclive à 15-20 ° en peropératoire. L'hypertension et la toux sont prévenues par une anesthésie profonde. Le réveil est parfois agité du fait d'une obstruction des narines ou de la bouche par un méchage. L'extubation sera réalisée sur un patient totalement réveillé. Les douleurs postopératoires sont classiquement modérées amendées par du paracétamol ± AINS. Les nausées et vomissements postopératoires (NVPO) dus à l'ingestion de sang sont fréquents et doivent être prévenus par une prophylaxie peropératoire.

Polypes nasaux

En cas de polypes nasaux, le praticien recherche des pathologies associées : la mucoviscidose chez l'enfant et le syndrome de Fernand Widal chez l'adulte.

Chez l'enfant, la prise en charge anesthésique n'est possible qu'une fois une prise en charge d'optimisation de son état pulmonaire par kinésithérapie pré- et postopératoire sera organisée. L'atropine risquant de rendre visqueuses les sécrétions bronchiques est évitée et l'humidification des gaz inspirés réalisée.

Chez l'adulte, le syndrome de Fernand Widal associe asthme, polypose nasosinusienne et intolérance à l'aspirine. Chez ces patients, il convient de réaliser un bilan clinique strict avec un contrôle avec des épreuves fonctionnelles respiratoires dans le but d'optimiser le traitement de l'asthme. Il conviendra de reporter l'intervention pour ajuster le traitement en cas d'asthme instable. La prévention du bronchospasme peropératoire est réalisée par une induction profonde grâce à des agents peu histaminolibérateurs (propofol, si curares nimbex). Un spray de β2-mimétiques et d'anticholinergiques est d'accès rapide. Concernant l'analgésie, il convient d'éviter les AINS, l'aspirine au profit de l'utilisation du paracétamol ou du néfopam.

Fibrome nasopharyngé

Il s'agit d'une tumeur bénigne retrouvée le plus souvent chez le jeune garçon. Elle est très vascularisée et donne des épistaxis abondantes à ne pas confondre avec les épistaxis bénignes dues à l'effraction de la tache vasculaire. Un risque hémorragique majeur est présent lors de toute l'intervention. L'indication de la chirurgie doit être discutée car l'envahissement de la base du crâne ou de l'orbite reste rare. L'embolisation pré-opératoire est recommandée.

Maladie de Rendu-Osler ou télangiectasie hémorragique

Cette maladie se caractérise par l'association d'épistaxis récidivantes et spontanées, de télangiectasies cutanées ainsi que du caractère héréditaire des lésions. L'expression clinique est variable, de l'épistaxis simple aux complications sévères telles l'anémie majeure par saignements, l'insuffisance cardiaque à haut débit ou encore l'hypoxie. Le traitement est avant tout symptomatique mais relève aussi parfois de l'embolisation et/ou de la chirurgie d'exérèse. La prise en charge pré-opératoire doit reposer sur une évaluation des localisations de la maladie (fistules digestives, pulmonaires, cérébrales), de la fonction cardiaque et respiratoire, et sur la correction d'une anémie. En peropératoire, la présence d'angiomes au niveau ORL impose une intubation prudente en évitant la voie nasotrachéale sans contrôle de la vue. Il peut exister un risque important d'endocardite nécessitant une prophylaxie. Des problèmes d'oxygénation peuvent survenir avec un shunt gauche-droit qui est aggravé par la ventilation en pression positive. Il convient d'augmenter la FiO_2 et de rétablir une ventilation spontanée la plus précoce possible. Le risque hémorragique est aussi très important ; l'administration de plasma frais congelé et d'acide tranexamique améliore les troubles de l'hémostase.

Anesthésie pour chirurgie de l'oreille moyenne

La chirurgie de l'oreille est le plus souvent fonctionnelle : otoplasties, interposition dans le cadre d'une otospongiose ou

tympanoplasties sur séquelles d'otites. Dans quelques cas, il s'agit d'une pathologie tumorale ou traumatique. Plus rarement, d'une pathologie du glomus jugulaire ou carotidien.

La consultation d'anesthésie est à l'origine de la stratégie périopératoire. Cette chirurgie fonctionnelle, non urgente, non vitale, nécessite une évaluation pré-anesthésique liée à la chirurgie (sous microscope, absence d'accès à la tête peropératoire, durée de l'intervention difficile à prévoir, chirurgie soumise à des variations de pressions per- et postopératoires : pas de protoxyde d'azote et réveil sans toux, ni agitation).

Le profil psychologique des patients (ASA 1 ou 2) doit particulièrement être apprécié : le retentissement psychologique de la surdité et/ou des acouphènes ou encore d'une paralysie faciale peut être la source d'une anxiété importante voire d'états dépressifs traités ou non. Le score d'Apfel peut être évalué et une prise en charge préventive doit être associée à des protocoles de traitements curatifs des nausées et vomissements postopératoires.

Réduction du saignement pour exsanguinité totale du champ opératoire

Pour une chirurgie sous microscope, l'apparition d'une goutte de sang peut entraîner une gêne dans le geste du chirurgien. De plus, le pronostic fonctionnel de ces patients est étroitement lié au succès de la greffe et la pénétration de sang dans le labyrinthe entraîne des modifications de la périlymphe pouvant être responsables de cophose. Ce saignement s'explique par l'implication de trois mécanismes intriqués :

1) le saignement artériolaire dépend de la pression de perfusion et donc du débit cardiaque et des résistances périphériques ;

2) le saignement veinulaire dépend du retour veineux ;

3) le saignement capillaire dépend des pressions artérielles et veineuses mais aussi des sphincters péricapillaires sensibles à l'inflammation, au tonus sympathique local et à la $PaCO_2$.

Techniques pour l'anesthésie

Les techniques de réduction du saignement doivent être d'une parfaite innocuité, simples et rapidement réversibles.

L'anesthésie locale par infiltration de vasoconstricteurs type xylocaïne adrénalinée peut être utilisée. Ils agissent au niveau précapillaire. Les risques principaux sont la résorption systémique et l'ischémie tissulaire.

La tête du patient est positionnée en position proclive, surélevée de 15 à 20 ° (maximum 30 °) pour favoriser le drainage veineux [17]. Une attention toute particulière doit être portée au positionnement de la tête (pas de rotation latérale forcée, ni d'hyperextension du cou), au risque d'embolie gazeuse et d'hypoperfusion cérébrale.

La ventilation artificielle intervient en induisant, d'une part, des modifications de pressions intrathoraciques à l'origine d'une diminution du retour veineux et, d'autre part, une hypocapnie modérée permet de réduire le débit sanguin cérébral de façon transitoire.

Lors de cette chirurgie, il est important d'atteindre l'exsanguinité du champ opératoire sans induire une hypotension majeure. L'anesthésie ne doit pas induire d'instabilité hémodynamique et doit être assez profonde pour assurer une bonne analgésie, évitant la tachycardie. L'objectif de PAM est classiquement recommandé entre 55 et 65 mmHg, niveau nécessaire au est aujourd'hui décrit comme le morphinique de choix pour la tympanoplastie [18]. Une étude récente incluant 80 patients pour chirurgie de l'oreille moyenne comparant le rémifentanil au sulfate de magnésium a montré une équivalence en termes de qualité du champ opératoire mais une supériorité du sulfate de magnésium pour le contrôle de l'analgésie et des NVPO [18]. Concernant l'entretien de l'anesthésie, le desfurane semble être l'halogéné de choix avec, selon les études, une équivalence avec le sévoflurane [19], concernant la qualité du champ opératoire. La clonidine à 5 μg/kg pourrait être envisagée comme complément à l'hydroxyzine en prémédication [20]. Le rémifentanil pourrait être utilisé jusqu'en salle de réveil pour permettre une diminution de la toux et des à-coups tensionnels au réveil. L'analgésie doit être anticipée en pré-opératoire.

L'anesthésie doit assurer une immobilité parfaite de la tête. La maniabilité du protocole est indispensable compte tenu des variabilités de durée d'intervention. L'utilisation du protoxyde d'azote dans la chirurgie de l'oreille moyenne est évitée. Le protoxyde d'azote, très diffusible et soluble dans le sang, diffuse dans l'oreille moyenne et peut ainsi augmenter la pression qui y règne. Ainsi, les variations de pressions induites par la mise en place/arrêt du N_2O risquent des déplacements de greffe tympanique [21].

L'antibioprophylaxie n'est pas recommandée.

Le réveil doit être calme sans agitation pour éviter toute variation de pression dans l'oreille moyenne. L'extubation est ainsi réalisée dès la réapparition du réflexe de déglutition.

Anesthésie locorégionale

La chirurgie du cholestéatome et la chirurgie ossiculaire sont le plus souvent réalisées sous anesthésie générale. Elles peuvent être combinées à une analgésie régionale de complément qui va assurer une analgésie d'excellente qualité et une diminution du saignement (anesthésique local avec adrénaline).

L'otoplastie est une chirurgie qui peut être réalisée sous anesthésie régionale seule chez un enfant coopérant à partir de 8-10 ans. Il est important de garder en tête que l'innervation sensitive de l'oreille est double : le nerf auriculotemporal branche du nerf mandibulaire (V3) donne des rameaux à la partie antérieure de l'hélix, au tragus et au conduit auditif externe alors que le nerf grand auriculaire issu du plexus cervical superficiel (C2-C3) innerve toute la partie postérieure du pavillon.

Ainsi, une injection de 3 mL d'anesthésique local à la partie postérieure du conduit auditif externe, de 2 mL à la partie antérieure du même conduit et d'une pulvérisation sur le tympan permet la réalisation d'une paracentèse et la pose d'aérateurs transtympaniques ou l'analgésie postopératoire de la chirurgie de l'oreille moyenne.

L'anesthésie du pavillon de l'oreille pour otoplastie est possible, soit grâce à un bloc du nerf grand auriculaire au niveau du plexus cervical superficiel, soit par une infiltration dans toute la zone sus- et rétro-auriculaire, en regard de la ligne d'implantation de l'oreille. Une anesthésie par bloc cervical bilatéral est à bannir compte tenue des conséquences respiratoires induites par un bloc phrénique de contiguïté, bilatéral. Sous échographie, il paraît néanmoins possible de réaliser un bloc du plexus cervical superficiel par voie intermédiaire sous le sterno-cléïdo-mastoïdien d'un côté et de réaliser de l'autre une infiltration sous-cutanée.

Chirurgie ORL carcinologique

Prise en charge pré-opératoire anesthésique des cancers des VAS

Les patients sont évalués en consultation pré-anesthésique le plus tôt possible avant la chirurgie afin de pouvoir réaliser un bilan pré-opératoire complet et de prescrire d'éventuelles thérapeutiques visant à optimiser l'état général du patient avant la chirurgie. Cependant, pour des raisons carcinologiques, les délais entre la consultation et la chirurgie sont souvent relativement courts.

Les points importants à aborder au cours de la consultation sont les circonstances de découverte de la pathologie et son retentissement (dysphagie, dysphonie, dyspnée, douleur).

Environ 60 % des patients présentent une exogènose [22]. L'évaluation de la consommation d'alcool doit être déterminée en grammes d'alcool par jour sachant qu'un verre équivaut à 10 grammes d'alcool. L'alcoolisme chronique est défini par une consommation journalière d'alcool supérieure ou égale à 60 grammes par jour. Parfois, les examens biologiques peuvent aider au diagnostic avec le dosage des GGT et du VGM mais aussi du *Carbohydrate-Deficient Transferrin* (CDT), marqueur plus sensible et plus spécifique.

L'éthylisme chronique est associé à des cardiomyopathies, prédispose aux troubles du rythme et à l'hypertension, induit des désordres hématologiques (anémie, troubles de l'hémostase et déficit immunitaire), ainsi que des désordres métaboliques : la morbidité péri-opératoire est augmentée [22] et un risque de *delirium tremens* est décrit aux alentours de 10 %. Un sevrage d'un mois permet le plus souvent une diminution de la morbi-mortalité [23]. Il est le plus souvent réalisé sous couvert de benzodiazépines associées à une hydratation correcte et à une prescription de vitamines B_1, B_6 et PP.

Le tabagisme est aussi extrêmement fréquent dans cette population. L'évaluation de l'importance de la consommation en paquet/année permettant la mise en place d'une stratégie de sevrage. L'arrêt du tabac diminue l'incidence des complications de la cicatrice, des complications cardiovasculaires et le nombre de reprise chirurgicale [24]. En carcinologique ORL, un arrêt de plus de trois semaines permet une amélioration de la cicatrisation.

L'évaluation nutritionnelle des patients doit être systématique ici, car il existe souvent une dénutrition. Elle comporte le poids actuel, la perte de poids, le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la mesure de l'albuminémie. Un IMC inférieur ou égal à 18,5 (ou inférieur à 21, si l'âge est de plus de 70 ans) et une perte de poids récente d'au moins 10 %, ou une albuminémie inférieure à 30 g/L, définissent une dénutrition. Tout patient dénutri devant subir une intervention majeure doit recevoir une assistance nutritionnelle pré-opératoire d'au moins sept à dix jours. La nutrition entérale est à privilégier quand elle est possible par sonde nasogastrique (charrière 10 en silicone ou en polyuréthane) ou par gastrostomie préthérapeutique avec soluté hyperprotéiné de 25 à 30 kcal/kg/j dont 1,2 à 1,5 g de protéines par kilo. Les patients très sévèrement dénutris (IMC inférieur à 13, amaigrissement supérieur à 20 % en trois mois ou apports oraux négligeables depuis quinze jours) peuvent bénéficier d'une nutrition initiale très progressive sur au moins trois semaines de l'ordre de 10 kcal/kg/j au début, en augmentant très progressivement pour atteindre les besoins en une semaine sans oublier d'ajouter 200 à 300 mg de vitamine B_1 thiamine, du phosphore, du magnésium, du potassium, des vitamines et des oligo-éléments [25].

L'évaluation cardiovasculaire dépendra de la capacité à soutenir un effort (MET) et du score de Lee, les chirurgies des VADS étant classées en risque intermédiaire car, malgré leur durée (parfois plus de 10 heures), leur retentissement hémodynamique est assez modéré. En cas de curage cervical, un Doppler cervical recherchera de l'athérome ou une occlusion vasculaire lors de la rotation du cou.

Le bilan biologique recherchera une éventuelle anémie ainsi que sa cause. Si l'EPO reste très controversée dans ce contexte carcinologique, il sera, en revanche, possible d'instaurer un traitement par fer, oral ou intraveineux afin de corriger une carence martiale. Les facteurs de risque identifiés de transfusion sont l'anémie pré-opératoire, le stade tumoral T3 ou T4 et la reconstruction par lambeau.

Le bilan respiratoire (EFR, RP ± scanner) sera prescrit au cas par cas si besoin en complément de l'imagerie du bilan d'extension.

Types d'interventions et leurs spécificités : conséquences anesthésiques

Évidements ganglionnaires

Il existe deux types d'évidement ganglionnaire : radical ou spécifique. L'évidement ganglionnaire radical comprend la résection de la veine jugulaire, du muscle sterno-cléïdo-mastoïdien et du XI. Les complications peropératoires sont dominées par la bradycardie due à la stimulation du glomus carotidien et jugulaire. Elle peut être prévenue par le chirurgien qui réalise l'infiltration du glomus avec un anesthésique local ainsi qu'une dissection minutieuse. La bradycardie est prévenue par une infiltration péricarotidienne en dessous de la bifurcation carotidienne lors de la réalisation du bloc du plexus cervical en pré-opératoire.

Les complications postopératoires sont essentiellement hémorragiques avec un risque d'hématome compressif à l'origine d'une hypoxémie sévère. Une prise en charge en urgence consiste en premier lieu à l'ablation rapide des agrafes (souvent avant même l'intubation) et la chirurgie de drainage. L'évidement radical bilatéral est contre-indiqué car la ligature des deux veines jugulaires entraînerait une hypertension intracrânienne avec œdème cérébral. Lors des évidements bilatéraux comprenant un évidement spécifique et un évidement radical controlatéral, il n'est pas rare d'observer un œdème facial important qui sera diminué par la position proclive à 30 ° du patient en période postopératoire. Lors d'un évidement gauche, une plaie du canal thoracique est possible, responsable d'une lymphorée persistante visible immédiatement dans le redon. Un traitement médical comprend un régime pauvre en acides gras et est le plus souvent suffisant. En cas d'une persistance de lymphorée, une chirurgie peut être envisagée à J7. Des plaies de gros vaisseaux artériels, carotide, sous-lavière par envahissements tumoraux sont possibles. Dans le cas de chirurgie post-radique, l'œdème laryngé postopératoire nécessite parfois une réintubation en urgence. Les complications de la chirurgie post-radique sont dominées par l'infection et le retard de cicatrisation. Les parésies diaphragmatiques par lésion d'étirement ou de section du nerf phrénique homolatéral peuvent se voir en postopératoire mais entraînent rarement des conséquences cliniques.

Laryngectomies

Les indications se résument souvent aux cancers du larynx ou de l'hypopharynx.

LARYNGECTOMIE PARTIELLE (LP)

Le type de chirurgie dépend de la localisation supra- ou infraglottique de la tumeur (Figure 34-16) et du stade TNM. La durée de l'acte chirurgical est estimée à environ deux heures, auxquelles s'ajoutent, le plus fréquemment, deux heures de curage cervical.

Les LP par voie externe nécessitent une trachéotomie de sécurité tandis que les LP par voie interne (ou endobuccale) sont réalisées avec des techniques chirurgicales spécifiques, au laser ou grâce au robot chirurgical. Dans ces chirurgies endobuccales, la trachéotomie n'est pas obligatoire. Les troubles ventilatoires préexistants contre-indiquent la chirurgie partielle. Compte tenu du terrain du patient, il est souvent demandé en pré-opératoire une gazométrie afin d'évaluer la fonction respiratoire du patient. L'épreuve fonctionnelle respiratoire étant souvent impossible à réaliser chez un patient ayant une obstruction laryngée.

L'avantage de cette technique partielle est l'absence de trachéostome et la conservation de la voix et de la déglutition après rééducation.

La complication immédiate sévère la plus fréquente est l'hypoxie par œdème laryngé. Le maintien de la liberté des voies aériennes supérieures nécessite parfois une trachéotomie transitoire. Une canule à ballonnet double chambre est alors positionnée, elle est dans un second temps remplacée par une canule parlante.

Les risques secondaires sont dominés par des troubles prolongés de la déglutition. Toutes les laryngectomies partielles sont à risque postopératoire de troubles de la déglutition. La déglutition reste possible même après cordectomie si une des deux arythénoïdes reste fonctionnelle mais fréquemment, l'alimentation est grevée de fausses routes et une rééducation alimentaire s'impose. En postopératoire immédiat, il est fréquent de constater qu'une alimentation entérale par sonde nasogastrique ou gastrostomie est prescrite.

LARYNGECTOMIE TOTALE ET PHARYNGOLARYNGECTOMIE

La laryngectomie totale correspond à l'ablation du larynx. Elle nécessite la réalisation d'un trachéostome définitif avec suture de la trachée à la peau. La durée de la chirurgie est comparable à la laryngectomie partielle.

Les risques à court terme sont les défauts de cicatrisation avec la création d'un pharyngostome qui retarde la reprise de l'alimentation surtout après irradiation.

Les avantages sont l'absence de fausses routes et la conservation de l'alimentation par la bouche. En revanche, la voix laryngée n'est plus possible mais un implant phonatoire (fistule trachéo-œsophagienne) peut être positionné dès la fin de la chirurgie ou à distance. Les seules contre-indications sont les infections locales. La respiration se fait uniquement par la canule de trachéostomie avec des risques d'obstruction de l'orifice trachéal particulièrement chez les patients tabagiques qui ont une hypersécrétion bronchique. Une kinésithérapie pulmonaire intensive avec des drainages et des aérosols permet le plus souvent d'éviter les problèmes pulmonaires majeurs.

PHARYNGOLARYNGECTOMIE TOTALE

Elle intéresse le larynx et une partie du pharynx. Elle est très délabrante pour le patient et nécessite parfois un lambeau de reconstruction. Les lambeaux peuvent être pédiculés myocutanés (grand pectoral ou grand dorsal) ou libres (ante brachial ou lambeau chinois). La durée de la chirurgie est nettement augmentée. Les suites opératoires sont simples : pas de troubles de déglutition ni de risques de fausses routes.

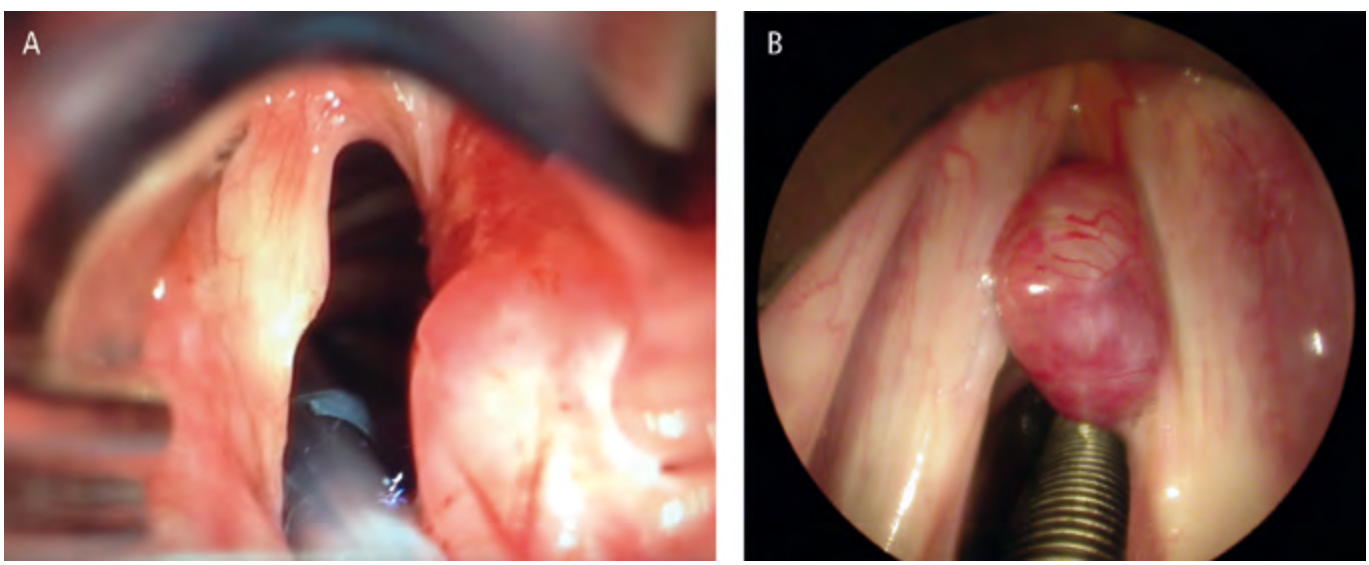


Figure 34-16 Lésions des cordes vocales.
A. Lésion glottique avant cordectomie.
B. Lésion pédiculée de la corde droite.

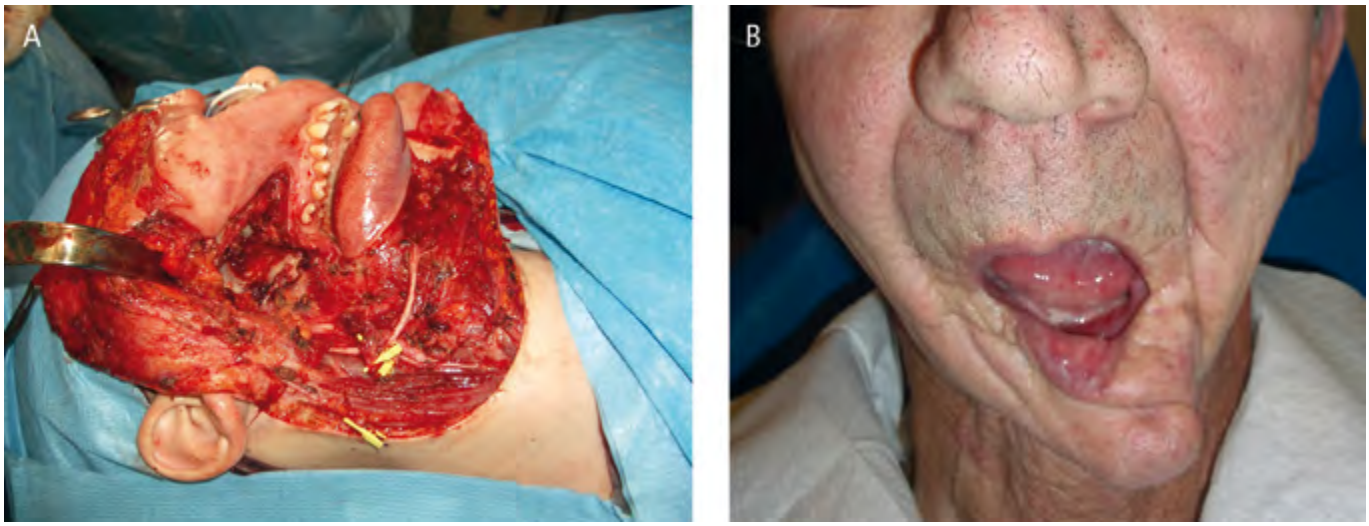


Figure 34-17 Buccopharyngectomie transmaxillaire.
A. Peropératoire.
B. Postopératoire.

BUCCOPHARYNGECTOMIE TRANSMAXILLAIRE (BPTM)

Il ne reste que quelques indications spécifiques. Cette chirurgie très délabrante nécessite fréquemment une reconstruction par lambeaux myocutanés de fermeture (Figure 34-17).

GLOSSECTOMIE/PELVI-GLOSSECTOMIE/ PELVI-GLOSSOMANDIBULECTOMIE/BASIGLOSSECTOMIE

Toute tumeur de base de langue doit être considérée comme une intubation difficile. La limitation latérale et antéropostérieure de la mobilité de la langue sera à rechercher et l'indication de l'intubation vigile au fibroscope sera réalisée au moindre doute.

PELVIMANDIBULECTOMIE

Elle concerne le plancher buccal (Figure 34-18). Elle est dite interruptrice si une résection mandibulaire est réalisée.

LAMBEAUX DE RECONSTRUCTION

Les lambeaux de reconstruction sont positionnés dans le même temps que la chirurgie d'exérèse car ils servent non seulement à combler la perte de substance et ainsi à diminuer la tension sur les sutures chirurgicales, mais aussi à prévenir les fuites salivaires.

Il existe des lambeaux myocutanés pédiculés de rotation : grand pectoral, grand dorsal, infrahyoïdien et nasogénien. De plus en plus, sont utilisés les lambeaux libres : antébrachial (dit lambeau chinois) ou péronier (Figure 34-19) lorsque la chirurgie intéresse la mandibule. Des lambeaux digestifs ont été proposés (tube gastrique ou lambeau jéjunal libre) mais les complications digestives secondaires et les progrès de la chimiothérapie ont diminué leurs indications.

Différents types de monitorages des lambeaux sont utilisés. Le système de Doppler implantable, le laser Doppler flow et la technique de NIRS sont les plus performants actuellement.

CHIRURGIE EN ORL AVEC ROBOT CHIRURGICAL

Les indications de chirurgie ORL avec robot sont les tumeurs de l'oropharynx supraglottiques peu infiltrantes et de petite taille. Selon l'organisation des centres, le robot chirurgical est parfois



Figure 34-18 La pelvimandibulectomie concerne le plancher buccal.



Figure 34-19 Lambeau libre péronier.

mutualisé avec d'autres types de chirurgie. Il s'agit pour l'anesthésiste d'une chirurgie en milieu hostile puisque à distance de la structure de soins spécialisés (Figure 34-20). Le matériel nécessaire à la prise en charge de ces malades, y compris le matériel d'intubation difficile avec le fibroscope, doit être disponible. Aucune particularité de prise en charge anesthésique n'est nécessaire : l'intubation est orotrachéale ou nasotrachéale avec une sonde armée ; la fixation est renforcée comme dans toute chirurgie de la face.

CONTRAINTES ANESTHÉSIQUES COMMUNES

Ces chirurgies carcinologiques ont des durées de chirurgie de deux à parfois six-huit heures. L'intubation de la trachée est le plus souvent difficile avec une spécificité des tumeurs de base de langue et des tumeurs épiglottiques, et ce d'autant plus que le patient a été irradié. La fibroscopie vigile est souvent le seul recours possible. Le terrain du patient, souvent dénutri, carencé, hypovolémique, BPCO, contraint le praticien à une titration lors de l'induction et à une surveillance étroite de l'entretien anesthésique.

Une mesure de la pression artérielle sanglante peut se révéler utile pour le monitorage hémodynamique en peropératoire avec l'évaluation des paramètres dynamiques pour la prédiction de la réponse au remplissage vasculaire. En revanche, la préservation des artères radiales bilatérales doit être une préoccupation lorsqu'un lambeau antébrachial est envisagé. Un monitorage de la diurèse peropératoire est nécessaire. Le monitorage de la température est indispensable.

Une sonde d'alimentation entérale sera mise en place et l'alimentation sera débutée précocement, dès J1. L'antibioprophylaxie sera réalisée selon les recommandations de la Sfar.

La douleur des cancers de la tête et du cou est plurifactorielle et l'analgésie peut être multimodale. L'anesthésie régionale a sa place dans l'arsenal thérapeutique aussi bien en pré-opératoire qu'en postopératoire ou même lors de la prise en charge de la douleur des patients au stade palliatif. La péridurale cervicale peut être discutée, les blocs proximaux des nerfs maxillaire et mandibulaire en injection unique ou en continue semblent diminuer nettement la douleur sans risques majeurs.

Les incidents peropératoires les plus fréquents sont :

– la mobilisation de la sonde d'intubation avec intubation sélective ou extubation accidentelle ;

– le syndrome vagal avec bradycardie par stimulation du glomus carotidien et jugulaire ou lors de la laryngectomie ou de la réalisation du trachéostome par traction sur le larynx et la trachée ;

– le risque de plaie des gros vaisseaux (carotide, artère sous-clavière) ou de pneumothorax est présent.

Complications

La mortalité est de 0,5 % dans les trois premiers jours, avec des causes souvent non identifiées (facteur de risque : alcoolisme, lésion d'un nerf en peropératoire) et de 1,33 % pour les trente premiers jours [26].

L'obstruction des VAS en l'absence de trachéotomie est une situation périlleuse à évaluer avec rigueur, car le risque d'intubation difficile est majeur avec nécessité parfois de réaliser une trachéotomie de « sauvetage ». C'est pour cette raison que les indications de trachéotomie « prophylactique » sont encore fréquentes dans certaines équipes.

L'hématome cervical compressif nécessite une prise en charge en urgence au bloc opératoire pour drainage puis hémostase chirurgicale.

L'infection respiratoire survient dans 10 % des cas, le plus souvent associée à une infection du site opératoire.

L'infection du site opératoire est fréquente, allant jusqu'à 17,9 % en cas d'ouverture des muqueuses. Elle peut engendrer des complications locales à type de thrombose veineuse, de rupture de gros vaisseaux, de nécrose de lambeau et d'ouverture de pharyngostome [27].

Ces fistules cutanéomuqueuses surviennent dans un peu plus de 15 % des cas.

En cas de lambeau, la nécrose survient dans 22 % des cas. Une plaie du canal thoracique peut survenir dans 1 à 2 % des cas quand la chirurgie est à gauche, nécessitant la mise en place d'une alimentation parentérale exclusive [28].

Une paralysie phrénique peut survenir en cas de curage cervical complexe avec une incidence allant jusqu'à 8 %, expliquant certaines détresses respiratoires postopératoires.

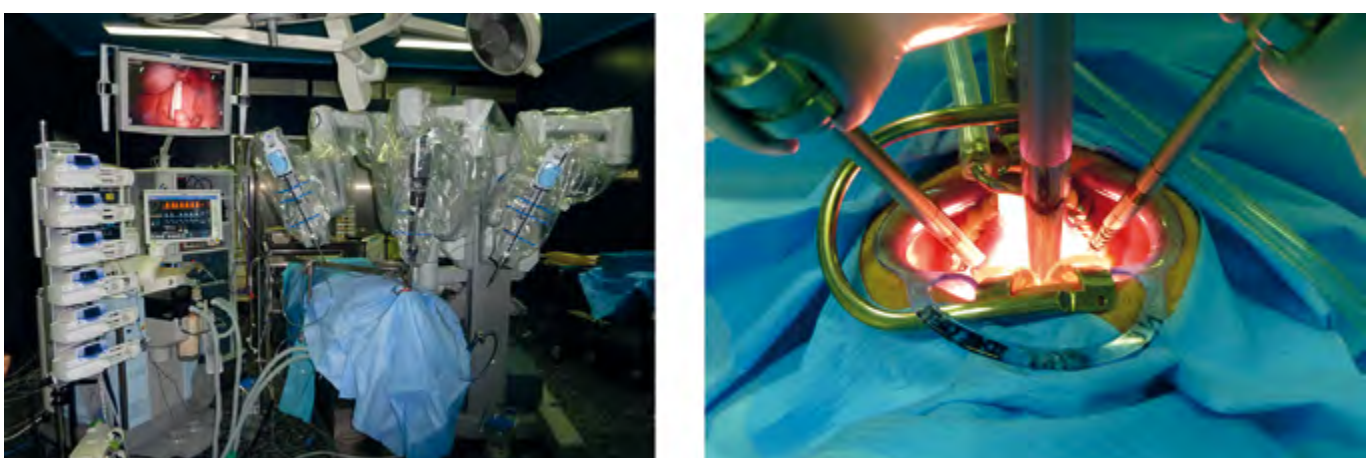


Figure 34-20 Chirurgie ORL avec robot chirurgical.

ORL et pédiatrie

Anesthésie pour amygdalectomie

Elle représente une part importante de l'anesthésie pédiatrique (50 000 par an en France) et est souvent réalisée en dehors de structure avec une activité exclusive en pédiatrie (CHR ou structure privée).

Les deux principales indications sont :

– l'hypertrophie amygdalienne symptomatique avec trouble respiratoire du sommeil (2/3 des indications) avec une efficacité estimée à 70 voire 80 % des cas ;

– les angines et pharyngites à répétition.

La consultation d'anesthésie doit évaluer :

– le risque hémorragique :

. recherche d'antécédents personnels et/ou familiaux suggérant une anomalie de l'hémostase (Tableau 34-I),

. examen clinique à la recherche de pétéchies, d'ecchymoses…

. bilan biologique (TCA et plaquette) à réaliser uniquement en cas d'anamnèse positive ;

– le risque respiratoire :

. recherche de signes évocateurs, aussi bien nocturnes que diurnes d'un syndrome d'apnée du sommeil obstructive (SAOS) avec évaluation de sa sévérité ; le diagnostic de certitude et de gravité du SAOS se fait grâce à une polysomnographie qui ne sera cependant demandée que dans certains cas particuliers où l'amygdalectomie risque de ne pas être suffisante ou en cas de discordance,

. recherche de signes de retentissement de l'obstruction autres : altération de l'état général, essoufflement…

L'amygdalectomie en ambulatoire n'est possible que si l'enfant ne présente aucune des contre-indications suivantes spécifiques à l'amygdalectomie, en plus des autres contre-indications classiques à l'ambulatoire :

– âge supérieur à 3 ans ;

– malformations craniofaciales ou des voies aériennes supérieures ;

– maladie neuromusculaire ;

– SAOS sévère avec signes d'insuffisance cardiaque droite et/ou d'hypertension artérielle pulmonaire ou retentissement important type altération de l'état général, anorexie, retard staturopondéral ;

– obésité morbide ;

– maladie métabolique avec infiltration des tissus mous ;

– maladie respiratoire ;

– anomalie de l'hémostase ;

– ASA2 ou plus.

Il n'existe pas de réelle définition du SAOS sévère chez l'enfant dans la littérature. En revanche, la sévérité du SAOS est très bien corrélée aux difficultés à l'induction et au réveil, (mieux qu'à la polysomnographie) et les parents doivent être prévenus qu'en cas de survenue de tels événements, l'enfant devra rester hospitalisé.

De même, les parents sont prévenus d'une possible annulation de l'intervention en cas d'infection des voies aériennes supérieures avec fièvre et/ou signes spastiques à l'auscultation et/ou laryngite, et un écoulement verdâtre. L'intervention est alors reportée d'au moins trois semaines du fait d'une augmentation du risque de laryngospasme, de pause respiratoire et de désaturation. La prémédication est probablement recommandée.

L'induction de l'anesthésie est classiquement par voie inhalatoire avec du sévoflurane puis un morphinique dès la mise en place de la voie veineuse sauf en cas de SAOS sévère où l'anesthésie par voie intraveineuse (morphinique et hypnotique) est préférable.

L'intubation orotrachéale avec sonde d'intubation à ballonnet est classiquement recommandée car elle seule offre une protection adéquate des voies aériennes.

La technique chirurgicale dite du sluder a été peu à peu remplacer par la dissection avec hémostase chirurgicale au bistouri électrique.

La prise en charge de la douleur postopératoire et des NVPO (survenant dans 40 à 70 % des cas) débute en peropératoire avec l'administration par voie intraveineuse de dexaméthasone 0,15 à 0,2 mg/kg (réduction des NVPO voire des scores de douleur) et de paracétamol à 15 mg/kg associé à une titration de morphine (0,1 mg/kg en peropératoire puis titration en salle de réveil de 0,02 en 0,02 sans dépasser 0,2 mg/kg) ou de nalbuphine sans dépasser 0,3 mg/kg. Les AINS ne sont, en revanche, pas recommandés car ils semblent être associés à une augmentation du nombre de reprise chirurgicale pour saignement. Le relais per os se fera dès que possible avec du paracétamol et un antalgique de palier 2 : tramadol gouttes à 1 mg/kg toutes les quatre à six heures (AMM chez l'enfant de plus de 3 ans).

L'extubation devrait être réalisée chez un enfant totalement réveillé, c'est-à-dire ouvrant les yeux spontanément et à la demande. En effet, une extubation trop précoce (réflexe de déglutition, reprise de la ventilation spontanée) expose à un risque de laryngospasme de l'ordre de 20 à 25 %.

La reprise alimentaire se fera à h+6 avec une reprise des boissons possible dès h+2.

Les principales complications sont :

– **respiratoires** : entre 1976 et 1986, quinze accidents mortels après amygdalectomie ont été déclarés en France dont dix

Tableau 34-I Questionnaire de dépistage des troubles de la coagulation.

A-t-on déjà signalé une tendance anormale au saignement de l'enfant ?
Y a-t-il des gingivorragies au brossage ou à la perte des dents de lait ?
Une extraction dentaire a-t-elle été suivie d'un saignement prolongé ou d'une récidive hémorragique après 24 heures ?
L'enfant présente-t-il des épistaxis récurrentes ?
Une épistaxis a-t-elle nécessité un tamponnement pour assurer l'hémostase ?
Y a-t-il des ecchymoses multiples sans cause apparente ?
Après un choc, l'enfant présente-t-il des ecchymoses étendues ou des hématomes ?
Y a-t-il des antécédents d'hématurie inexpliquée ?
Si l'enfant a déjà subi des ponctions veineuses, les sites de ponction ont-ils saigné plus de 15 minutes après pansement ?
L'enfant a-t-il saigné plus de 24 heures ou a-t-il nécessité une transfusion sanguine à la suite d'un acte chirurgical ?
Y a-t-il eu dans les deux semaines précédentes une consommation de médicaments contenant des salicylés ou des AINS ?
Les incidents précédents se sont-ils produits chez des membres de la famille ? Si oui : s'agissait-il d'un homme ou d'une femme ? Quel est le degré de parenté ?

enfants : six enfants ont été opérés au sluder sans protection des VAS (pas de précisions pour les quatre autres) [29] ;

– **hémorragiques** : cela se manifeste dans 0,5 à 3 % des cas dont 25 % vont nécessiter une reprise avec induction de l'anesthésie avec une séquence rapide. Dans 80 % des cas, cette hémorragie survient avant la sixième heure, cependant le risque hémorragique persiste environ jusqu'au dixième jour (chute d'escarre) ;

– l'**hyponatrémie** : des cas clinique de décès sont rapportés dans la littérature sur des comas liés à une hyponatrémie après amygdalectomie. Ainsi, une attention particulière est à apporter vis-à-vis de l'hydratation. En peropératoire, les apports hydrosodés sont fait avec un cristalloïde contenant éventuellement un peu de glucose en fonction de l'âge du patient (25 mL/kg pour compenser le jeûne, si moins de 3 ans, 15 mL/kg si plus de 3 ans). En période postopératoire, l'hydratation se fait classiquement sur la base du 4-2-1 avec un soluté faiblement glucosé et proche de l'isotonicité en sel avec diminution des apports (voire un arrêt) dès reprise des boissons à h+2. La voie veineuse est cependant gardée (cathéter obturé si besoin) jusqu'à reprise de l'alimentation à h+6 [30].

Anesthésie pour adénoïdectomie

Il existe deux indications principales à l'adénoïdectomie : l'obstruction des voies aériennes (enfant âgé souvent de moins de deux ans) et les otites moyennes chroniques (enfant de plus de quatre ans). Plusieurs techniques chirurgicales existent : curetage simple à l'aveugle avec révision au doigt ou curetage sous contrôle de la vue, grâce à un miroir ou un endoscope. Si ces dernières diminuent le nombre de reprise chirurgicale pour révision à distance, elles allongent cependant la durée opératoire. Ainsi, la technique « classique » de l'anesthésie inhalatoire à l'halothane, en position assise, en comptant sur le retour des réflexes laryngés et du tonus des muscles pharyngés postérieurs pour assurer la protection des voies aériennes et l'hémostase une fois l'adénoïdectomie réalisée, semble aujourd'hui peu sécuritaire.

À l'heure actuelle, l'induction de l'anesthésie se fait le plus souvent au masque facial avec du sévoflurane et la mise en place d'une VVP est systématique. Le contrôle des voies aériennes peut être assuré soit par :

– intubation orotrachéale (protection optimale des voies aériennes avec un encombrement minimum) ;

– masque laryngé armé (protection moindre des voies aériennes, encombrement plus important, risque de mobilisation secondaire, mais associé à moins d'événements respiratoires).

Conclusion

L'anesthésie en ORL et chirurgie maxillofaciale va probablement connaître des évolutions dans les prochains mois avec l'optimisation de l'utilisation des vidéolaryngoscopes, le recours de plus en plus fréquent aux anesthésies régionales et la place de l'échographie au bloc opératoire va probablement croître. Le challenge reste à l'optimisation des paramètres peropératoires pour optimiser la viabilité des lambeaux et à l'optimisation de la consultation pré-anesthésique pour évaluer le risque, bâtir sa stratégie et informer le patient. La chirurgie ambulatoire se développe rapidement dans cette spécialité. La médecine péri-opératoire a probablement un long avenir en chirurgie ORL et CMF.

BIBLIOGRAPHIE

1. Crinquette V, Villette B, Solanet C, et al. Difficult intubations in ORL. Etiological aspects and management. A propos of 100 cases. Cah Anesthesiol. 1988;36:89-92.
2. Amathieu R, Combes X, Abdi W, et al. An algorithm for difficult airway management, modified for modern optical devices (Airtraq laryngoscope ; LMA CTrach): a 2-year prospective validation in patients for elective abdominal, gynecologic, and thyroid surgery. Anesthesiology. 2011;114:25-33.
3. Diemunsch P, Langeron O, Richard M, Lenfant F. Prediction and definition of difficult mask ventilation and difficult intubation: question 1. Société française d'anesthésie et de réanimation. Ann Fr Anesth Réanim. 2008;27:3-14.
4. Nouette-Gaulain K, Lenfant F, Jacquet Francillon D, et al. French clinical guidelines for prevention of perianaesthetic dental injuries. Short text. Ann Fr Anesth Réanim. 2012;31:272-5.
5. Yamamoto K, Tsubokawa T, Shibata K, et al. Predicting difficult intubation with indirect laryngoscopy. Anesthesiology. 1997;86:316-21.
6. Sztark F, Francon D, Combes X, et al. Which anaesthesia techniques for difficult intubation? Particular situations: question 3. Société française d'anesthesie et de réanimation. Ann Fr Anesth Réanim. 2008;27:26-32.
7. Vannier JL, Vilette M, Bouaziz H, et al. Block of the superior laryngeal nerve for ORL endoscopy. Description of a simplified technique. Ann Fr Anesth Réanim. 1989;8:379-81.
8. Henry Y bF, Barberet G, Paillot J, Pili-Floury S, Tatu L, Samain E. Bloc du nerf laryngé superieur échoguidé. Étude de faisabilité clinique lors d'intubations vigiles sous controle fibroscopique. Congrès de la Sfar. 2011.
9. Lallo A, Billard V, Bourgain JL. A comparison of propofol and remifentanil target-controlled infusions to facilitate fiberoptic nasotracheal intubation. Anesth Analg. 2009;108:852-7.
10. Ross-Anderson DJ, Ferguson C, Patel A. Transtracheal jet ventilation in 50 patients with severe airway compromise and stridor. Br J Anaesth. 2011;106:140-4.
11. Erhan E, Ugur G, Gunusen I, et al. Propofol - not thiopental or etomidate - with remifentanil provides adequate intubating conditions in the absence of neuromuscular blockade. Can J Anaesth. 2003;50:108-15.
12. Cros AM, Chopin F, Lopez C, Kays C. Anesthesia induction with sevoflurane in adult patients with predictive signs of difficult intubation. Ann Fr Anesth Réanim. 2002;21:249-55.
13. Debaene B, Cros AM. Does curarization facilitate trachea intubation? Ann Fr Anesth Réanim. 2000;19 (Suppl 2):356s-66s.
14. Chambers D, Paulden M, Paton F, et al. Sugammadex for reversal of neuromuscular block after rapid sequence intubation: a systematic review and economic assessment. Br J Anaesth. 2010;105:568-75.
15. Bourgain JL, Chollet M, Fischler M, et al. Guide for the use of jet-ventilation during ENT and oral surgery. Ann Fr Anesth Réanim. 2010;29:720-7.
16. Riegle EV, Gunter JB, Lusk RP, et al. Comparison of vasoconstrictors for functional endoscopic sinus surgery in children. Laryngoscope. 1992;102:820-3.
17. Murphy A, Donoff B. Anesthesia for orthognathic surgery. Int Anesthesiol Clin. 1989;27:98-101.
18. Ryu JH, Sohn IS, Do SH. Controlled hypotension for middle ear surgery: a comparison between remifentanil and magnesium sulphate. Br J Anaesth. 2009;103:490-5.
19. Rossi A, Falzetti G, Donati A, et al. Desflurane versus sevoflurane to reduce blood loss in maxillofacial surgery. J Oral Maxillofac Surg. 2010;68:1007-12.
20. Welfringer P, Manel J, Garric J. Clonidine premedication and isoflurane anesthesia to reduce bleeding in otologic surgery. Ann Fr Anesth Réanim. 1992;11:125-31.
21. Markowitz-Spence L, Brodsky L, Syed N, et al. Anesthetic complications of tympanotomy tube placement in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1990;116:809-12.

22. Spies CD, Nordmann A, Brummer G, et al. Intensive care unit stay is prolonged in chronic alcoholic men following tumor resection of the upper digestive tract. Acta Anaesthesiol Scand. 1996;40:649-56.
23. Tonnesen H, Rosenberg J, Nielsen HJ, et al. Effect of preoperative abstinence on poor postoperative outcome in alcohol misusers: randomised controlled trial. BMJ. 1999;318:1311-6.
24. Moller AM, Villebro N, Pedersen T, Tonnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. Lancet. 2002;359:114-7.
25. Chambrier C, Sztark F. French clinical guidelines on perioperative nutrition. Update of the 1994 consensus conference on "Perioperative artificial nutrition after elective surgery in adults". Ann Fr Anesth Réanim. 2011;30:381-9.
26. Gueret G, Bourgain JL, Luboinski B. Sudden death after major head and neck surgery. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;14:89-94.
27. Varghese BT, Sebastian P, Mathew A. Treatment outcome in patients undergoing surgery for carcinoma larynx and hypopharynx: a follow-up study. Acta Otolaryngol. 2009;129:1480-5.
28. Gregor R. Management of chyle fistulization in association with neck dissection. Otolayngol Head Neck Surg. 2000;122:434-9.
29. Peytral C, Vacher S, Negrier MD, et al. Severe complications of tonsillectomy. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 1988;105:383-6.
30. Lescanne E, Chiron B, Constant I, et al. Pediatric tonsillectomy: clinical practice guidelines. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2012;129:264-71.

ANESTHÉSIE EN OPHTALMOLOGIE

35

Laurent MATTATIA, Philippe CUVILLON et Jacques RIPART

L'ophtalmologie représente la première spécialité chirurgicale en nombre d'anesthésies avec plus de 600 000 interventions annuelles. Elle intéresse une population globalement âgée avec de fréquentes comorbidités. L'anesthésie doit composer avec les spécificités de l'anatomie et de la physiologie oculaire. Des techniques d'anesthésie locorégionale (ALR) efficaces sont disponibles, nécessitant connaissances et rigueur pour une sécurité adaptée à l'enjeu fonctionnel.

Anatomie du contenu orbitaire

Orbite osseuse

L'orbite forme une pyramide tronquée à sommet postérieur dont le grand axe est orienté latéralement d'environ 23 °, avec en moyenne une profondeur de 40 mm et un volume de 28 mL. La partie supérieure porte médialement et ventralement la poulie du muscle oblique supérieur. De la paroi inferieure débute en avant et en médial le canal lacrymal, qui rejoint verticalement la fosse nasale où il s'abouche au méat inferieur. En postérieur, trois orifices livrent passage aux éléments nobles de l'orbite : le canal optique (nerf optique et artère ophtalmique), la fissure orbitaire supérieure (nerfs oculomoteurs, nerf ophtalmique et les veines ophtalmiques) et la fissure orbitaire inférieure (nerf maxillaire).

Bulbe de l'œil (ou globe oculaire)

Le bulbe est long d'environ 23 mm pour un volume de 7 mL (Figure 35-1). Il a la forme de deux segments de sphère accolés. La sclère en dessine la partie postérieure, de grand rayon et la cornée la partie antérieure, de faible rayon. La paroi du bulbe comporte trois épaisseurs concentriques. La sclère et la cornée forment l'enveloppe externe. La couche intermédiaire est appelée uvée, elle inclut la choroïde (uvée postérieure) puis en avant les corps ciliaires et l'iris (uvée antérieure). La rétine enfin constitue la couche la plus interne. Le bulbe contient trois milieux transparents. L'humeur aqueuse (HA) est sécrétée par les procès ciliaires dans la chambre postérieure (en arrière de l'iris), elle traverse la pupille pour gagner la chambre antérieure. Elle y est résorbée par le trabéculum scléral dans l'angle iridocornéen. Le cristallin est une lentille biconvexe de 4 mm d'épaisseur et 10 mm de diamètre situé en arrière de l'iris et entouré de son enveloppe, la capsule du cristallin. Il est relié par les fibres zonulaires aux corps et muscle ciliaires, responsables de l'accommodation. Le corps vitré est un gel aqueux transparent qui occupe la portion du bulbe située en arrière du cristallin. Il est entouré de la membrane hyaloïde. Par définition, le segment antérieur comprend la cornée, l'iris, le cristallin, l'angle iridocornéen et le corps ciliaire, et le segment postérieur comprend la sclère, la choroïde, la rétine et le corps vitré.

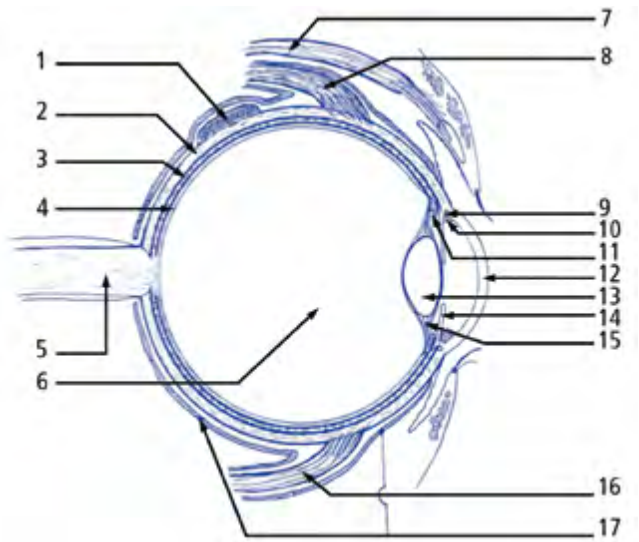


Figure 35-1 Coupe sagittale schématique du bulbe oculaire. 1 : insertion du muscle oblique supérieur ; 2 : sclère ; 3 : choroïde ; 4 : rétine ; 5 : nerf optique avec sa gaine de dure-mère ; 6 : corps vitré ; 7 : muscle releveur de la paupière ; 8 : muscle droit supérieur ; 9 : sinus veineux de la sclère (canal de Schlemm) ; 10 : trabéculum scléral ; 11 : corps ciliaire ; 12 : cornée ; 13 : cristallin ; 14 : iris ; 15 : zonule ; 16 : muscle droit inférieur ; 17 : gaine du bulbe (capsule de Tenon) en continuité avec les gaines des muscles. Dessin JR.

Muscles du bulbe et cône fasciomusculaire

Les quatre muscles principaux sont les muscles droits médial, latéral, supérieur et inférieur. L'espace entre ces quatre muscles délimite un cône. En arrière, ils s'insèrent sur l'anneau tendineux commun (de Zinn) qui couvre le canal optique et la portion inférolatérale de la fissure orbitaire supérieure (émergence

des nerfs nasociliaires, III, VI et racines du ganglion ciliaire). En avant, ils s'insèrent sur la sclère, à proximité de l'équateur. Ce cône est ouvert puisqu'il n'existe pas de membrane intermusculaire pour le border, mais il permet, classiquement, de définir un espace intraconique (ou rétrobulbaire) et un espace extraconique (ou péribulbaire). En pratique donc, pour la diffusion des anesthésiques locaux, ces deux espaces sont en continuité. La distinction est plus opérante en termes de sécurité : l'intérieur du cône est occupé par le nerf optique avec son manchon méningé dans lequel passe également l'artère centrale de la rétine, et par l'artère ophtalmique (Figure 35-2). L'introduction d'une aiguille dans cet espace n'est donc pas sans risque. Par contraste, l'espace extraconique est relativement avasculaire, particulièrement en avant, dans le secteur inférolatéral, ainsi qu'en regard du canthus médial de l'œil. Les deux autres muscles de l'oculomotricité sont l'oblique supérieur qui se réfléchit sur sa poulie supéro-interne et l'oblique inférieur.

Gaine du bulbe (ou capsule de Tenon)

La gaine du bulbe est une membrane fibro-élastique qui recouvre la portion sclérale du bulbe. Elle délimite un espace virtuel de glissement, l'espace épiscléral (de Tenon). En arrière, elle s'ouvre sur la gaine du nerf optique. À son extrémité antérieure, elle fusionne avec la conjonctive bulbaire avec laquelle elle s'insère sur le limbe sclérocornéen. Elle se réfléchit en continuité avec les fascias des six muscles du bulbe autour de leur insertion sur la sclère. Elle est aussi liée au réseau complexe d'aponévroses qui segmente le corps adipeux de l'orbite. Ce réseau a un rôle de suspenseur dynamique du globe dans la graisse orbitaire, et participe à l'efficience de l'oculomotricité.

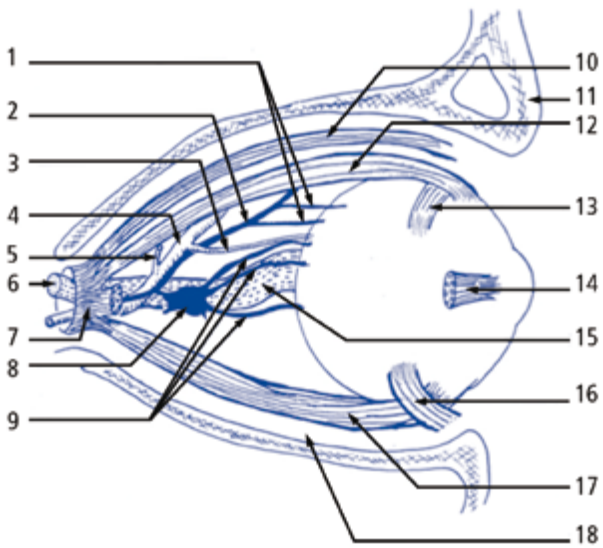


Figure 35-2 Contenu schématique du cône fasciomusculaire (vue latérale). Par souci de simplification, les nerfs oculomoteurs ne sont pas figurés. 1 : nerfs ciliaires longs ; 2 : nerf nasociliaire ; 3 : artère ciliaire ; 4 : artère ophtalmique ; 5 : artère lacrymale ; 6 : nerf optique (émergence à l'apex orbitaire) ; 7 : anneau tendineux commun ; 8 : ganglion ciliaire ; 9 : nerfs ciliaires courts ; 10 : muscle élévateur de la paupière supérieure ; 11 : os frontal ; 12 : muscle droit supérieur ; 13 : muscle oblique supérieur ; 14 : muscle droit latéral ; 15 : nerf optique (portion intraconique) ; 16 : muscle oblique inférieur ; 17 : muscle droit inférieur ; 18 : espace extraconique. Dessin JR.

Paupières

Chaque paupière comporte une lame cartilagineuse appelée tarse. Le muscle élévateur de la paupière supérieure s'étend du tendon de Zinn au tarse de la paupière supérieure. L'orbiculaire des paupières est un muscle plat large et mince organisé autour de la fente palpébrale en fibres concentriques. La caroncule lacrymale est une saillie située entre les portions lacrymales des deux paupières, à proximité du canthus interne. Le pli semi-lunaire de la conjonctive est un repli conjonctival situé entre la caroncule et le bulbe. Il correspond embryologiquement à la troisième paupière.

Glandes et voies lacrymales

La glande lacrymale principale occupe la fossette lacrymale de l'os frontal. Ses canaux excréteurs s'abouchent dans le fornix (ou cul-de-sac) conjonctival supérieur. Les voies de drainage débutent par les points lacrymaux, sur le bord libre des paupières à proximité du canthus médial. Elles se poursuivent par les canaux lacrymaux supérieurs et inférieurs qui s'abouchent dans le sac lacrymal. Celui-ci emprunte le canal lacrymonasal et aboutit dans les fosses nasales. Des valvules s'opposent au reflux.

Innervation du contenu orbitaire

Le nerf ophtalmique, uniquement sensoriel, pénètre dans l'orbite, entouré de son manchon méningé. Son trajet intraconique est relativement sinueux, suivant l'orientation du regard. L'innervation sensitive du contenu orbitaire est assurée par diverses branches du nerf ophtalmique (V1), après leur passage par la fissure orbitaire supérieure, suivi d'un trajet intraconique. Parmi ces branches, le nerf nasociliaire donne des branches collatérales, les nerfs ciliaires longs (sensibilité de l'essentiel du bulbe), mais également la racine sensitive du ganglion ciliaire qui donne lui-même les nerfs ciliaires courts (sensibilité du corps ciliaire et de l'iris). Le ganglion ciliaire situé dans le cône est le centre végétatif de l'œil ; il intervient dans l'accommodation, le myosis, et la sécrétion lacrymale. Ses fibres sympathiques (iridodilatatrices) proviennent du centre ciliospinal (C8-T1). Ses fibres parasympathiques (iridoconstrictrices) proviennent du noyau autonome du III. Les muscles droits reçoivent leur innervation motrice par leur face intraconique, du nerf moteur oculaire (III) et du nerf abducens (VI). Le muscle oblique inférieur est innervé par une branche du VI. Le muscle oblique supérieur est innervé par le nerf trochléaire (IV) dont le cheminement est extraconique. Le muscle élévateur de la paupière supérieure dépend du III. Le muscle orbiculaire de l'œil est innervé par des branches du nerf facial (VII), qui transitent par le canthus latéral.

Vascularisation

L'artère ophtalmique, branche de la carotide interne, pénètre dans l'orbite par le canal optique. L'artère centrale de la rétine en est issue et pénètre le manchon dure-mèrien du nerf optique

qu'elle accompagne ensuite. La veine ophtalmique et la veine centrale de la rétine se drainent dans le sinus caverneux. Les vaisseaux intra-orbitaires présentent des variations importantes. Schématiquement, les artères sont situées dans le cône musculaire près du sommet de l'orbite et dans la partie supérieure de l'orbite en avant. Les veines sont plutôt en périphérie et en dehors du cône. L'espace péribulbaire, en particulier dans le quadrant inférolatéral et à proximité du canthus médial, présente donc un risque théorique moindre de ponction vasculaire.

Physiologie de la pression intra-oculaire (PIO)

La PIO est la pression exercée par le contenu du globe sur sa paroi quasi inextensible, la sclère. Sa valeur normale est de 16 ± 5 mmHg. Une valeur supérieure à 25 mmHg est considérée comme pathologique. Une élévation importante peut annuler la pression de perfusion à l'intérieur du bulbe et menacer la vascularisation rétinienne. La notion de PIO n'a de sens qu'à globe fermé : lors de l'ouverture d'un des segments, la pression s'y équilibre avec la pression atmosphérique, et il n'est plus possible de définir une pression oculaire globale [1].

Les enveloppes du globe sont inextensibles, donc la PIO dépend essentiellement du volume des trois compartiments intra-oculaires liquidiens, l'humeur aqueuse (HA), le volume sanguin choroïdien, et le corps vitré. Elle est également sensible à la compression extrinsèque.

Structures liquidiennes de l'œil et physiopathologie de la PIO

Le volume d'humeur aqueuse est déterminé par un équilibre dynamique entre production et drainage. L'HA est sécrétée dans la chambre postérieure par les procès ciliaires, et dépend de l'anhydrase carbonique. L'HA gagne ensuite la chambre antérieure où elle est filtrée par le trabéculum scléral pour atteindre le canal de Schlemm puis le réseau veineux. Les glaucomes sont des élévations de la PIO dus à un déséquilibre entre production et réabsorption d'HA. Le glaucome aigu est le fait de l'obstruction mécanique de l'angle iridocornéen par la racine de l'iris ; favorisé par une chambre antérieure étroite ou certains types de cataractes, il peut être déclenché par la mydriase, qui a tendance à refouler l'iris vers l'avant. Dans le glaucome chronique à angle ouvert, c'est le trabéculum qui n'assure plus correctement sa fonction de réabsorption. Plusieurs classes pharmacologiques existent pour traiter ces situations. Les agents parasympatomimétiques (myotiques) « ouvrent les mailles » du trabéculum, et contribuent à diminuer la PIO (les agents mydriatiques ont l'effet inverse). Les bêtabloquants en collyre diminuent la PIO via une action sur les vaisseaux des procès ciliaires et sur le muscle ciliaire. L'acétazolamide (Diamox®, voie générale) et le dorzolamide (Trusopt®, collyre) inhibent la production d'HA par blocage de l'anhydrase carbonique. La prostaglandine F2-alpha (Latanoprost®) agit en favorisant la résorption uvéosclérale.

Le volume sanguin choroïdien peut être à l'origine de variations brutales de la PIO. Le débit sanguin choroïdien est pourvu d'une autorégulation similaire à l'autorégulation cérébrale. Dans les limites physiologiques, les variations de PA n'entraînent pas de variations de la PIO. Le volume sanguin choroïdien, et donc la PIO, sont en revanche linéairement dépendants de la pression veineuse centrale (PVC). Un effort de toux ou de vomissement peut ainsi augmenter la PIO de 40 mmHg. Une augmentation de la $PaCO_2$ provoque une augmentation linéaire de PIO par vasodilatation choroïdienne. Dans les limites physiologiques, la PIO n'est pas influencée par les variations de PaO_2. Il faut souligner la fragilité particulière des vaisseaux choroïdiens. Une hémorragie artérielle peut ainsi survenir en cas d'augmentation soudaine du gradient de pression à travers leur paroi. Ceci peut se rencontrer lors de la baisse brutale de la PIO induite par l'ouverture du bulbe en contexte d'hypertonie, ou lors d'une poussée hypertensive à bulbe ouvert. En l'absence de contre-pression intra-oculaire, il peut en résulter une hémorragie expulsive, avec décollement de la totalité de la rétine et perte de l'œil.

Le volume du corps vitré peut être réduit par déshydratation pharmacologique : le mannitol intraveineux hypertonique (250 mL à 20 % en 30 à 60 minutes) est l'hypotonisant oculaire de référence. Le remplacement du vitré par un gaz expansif (SF_6, C_2F_6, C_3F_8) peut produire des augmentations de PIO secondaires.

Facteurs de compression extrinsèque

De nombreuses causes de compression extrinsèque peuvent augmenter la PIO dans des proportions variables : la musculature extrinsèque de l'œil et celle des paupières (un clignement forcé des paupières suffit à augmenter la PIO de 50 mmHg), une tumeur, un hématome ou une injection intra-orbitaire, la simple manipulation du bulbe, le cerclage ou l'indentation pour décollement de rétine, le masque facial d'anesthésie mal positionné.

Réflexe oculocardiaque (ROC)

Le ROC consiste en une bradycardie (baisse de la fréquence de 10 à 20 %) et/ou en l'apparition de troubles du rythme en réponse à une stimulation de la sphère oculaire. Son incidence au cours de la chirurgie ophtalmique est évaluée entre 16 % et 90 % selon l'intervention, l'anesthésie et la définition utilisées [2]. L'incidence de l'arrêt cardiaque avait été estimée à 1/2200 dans la chirurgie du strabisme. Elle est quasi nulle dans la chirurgie de la cataracte.

Voies anatomiques et présentation clinique

Le ROC doit être considéré comme la forme clinique principale d'un reflexe plus communément appelé « trigéminovagal » [2]. La voie afférente emprunte la branche ophtalmique du nerf trijumeau jusqu'à son noyau sensitif situé dans le plancher du quatrième ventricule. La voie efférente débute au niveau du plancher du quatrième ventricule dans le noyau du nerf vague (X), dont elle suit les fibres parasympatiques jusqu'aux structures myocardiques et nodales. La réponse la plus fréquente est une bradycardie sinusale. Divers troubles de la conduction intracardiaque peuvent se produire, jusqu'à l'arrêt sinusal (parfois prolongé), ainsi que des troubles du rythme cardiaque. Si le stimulus est prolongé, un échappement vagal survient : une autre cause d'arrêt cardiaque

doit être recherchée dans le cas contraire. Le ROC est un réflexe épuisable : la répétition des stimulus conduit à une atténuation des réponses et à un échappement vagal plus précoce. Les autres manifestations d'hyperactivité vagale sont bien sûr possibles : malaise général, sueurs, nausées, vomissements…

Facteurs favorisants et stimulus déclenchants

Le ROC peut être favorisé par une anesthésie trop légère, une hypoxie, une hypercapnie ou une acidose. Les patients les plus exposés sont ceux dont le tonus vagal est prédominant : enfants, sujets anxieux, patients sous bêtabloquants.

Les facteurs déclenchants habituels sont l'application d'une pression excessive sur le bulbe oculaire et la traction sur les muscles oculomoteurs, particulièrement si cette traction est soudaine et intense. Les interventions les plus réflexogènes sont la chirurgie du strabisme et la chirurgie vitrorétininienne, qui nécessitent des tractions répétées sur les muscles extrinsèques, et la chirurgie des paupières. Le ROC peut se rencontrer lors de toute augmentation de la PIO ou de la pression intra-orbitaire : on retient le glaucome aigu, les hématomes intra-orbitaires, les injections rétrobulbaires ou intra-oculaires, les tumeurs de l'orbite et les traumatismes de l'orbite et de la face. Un ROC peut donc très bien survenir en postopératoire, sur une augmentation secondaire de la PIO. Toute stimulation du territoire du trijumeau, et donc toute intervention sur la face, peuvent provoquer un ROC.

Prévention

La prévention repose avant tout sur des manipulations douces de l'œil par le chirurgien. L'atropine doit être prête à l'emploi mais n'est injectée qu'à la demande, en prévention de la récidive. Si une prévention anticholinergique est requise, on évitera la voie intramusculaire, et on préférera l'injection intraveineuse d'atropine lors de l'induction anesthésique dont l'efficacité est dose-dépendante. Une dose de 10 µg/kg est classique, mais les effets secondaires limitent cette solution. La ventilation mécanique n'a pas d'efficacité autre que d'éviter les anomalies gazométriques. Une ALR de bonne qualité prévient efficacement le ROC, en raison du blocage de ses afférences.

Anesthésie générale en ophtalmologie

Analgésie, akinésie, contrôle de la PIO (éviter l'hypertonie oculaire suffit), contrôle du ROC et sécurité sont classiquement les objectifs de l'anesthésie pour la chirurgie ophtalmologique. L'anesthésie générale reste incontournable dans un certain nombre de situations.

Effets des agents anesthésiques sur la PIO

Les agents anesthésiques intraveineux diminuent la PIO, particulièrement le thiopental et le propofol, avec une exception : la kétamine, quand elle est utilisée seule. Les anesthésiques halogénés diminuent la PIO de manière concentration-dépendante, jusqu'à un effet plafond proche de la valeur d'une MAC. Le protoxyde d'azote n'a pas d'effet propre sur la PIO. Il peut rediffuser dans une bulle de gaz injectée dans le segment postérieur, avec un risque d'hypertonie oculaire majeure. La succinylcholine augmente la PIO de façon modeste (5 à 10 mmHg, effet inférieur à 6 minutes). Les agents d'induction injectés conjointement à la succinylcholine limitent cet effet [3]. Les curares non dépolarisants n'influent pas sur la PIO. Les morphiniques diminuent très légèrement la PIO en raison de leur effet myotique qui facilite le drainage de l'humeur aqueuse.

Induction et entretien

L'intubation trachéale induit un pic de PIO plus net que l'injection de succinylcholine, mais transitoire. Il est compensé par la chute de PIO provoquée par les agents d'induction. Isolément, aucun moyen de prévention ne semble totalement efficace. Pour l'entretien, le propofol peut être préféré aux halogénés en raison de son effet anti-émétique, en particulier en cas de score d'Apfel élevé. Comme pour toute microchirurgie, l'immobilité absolue sur la table est une priorité. Le maintien d'une curarisation peut à ce titre représenter une garantie.

Contrôle des voies aériennes et place du masque laryngé

L'intubation trachéale reste la méthode de référence du fait de l'absence d'accès à la tête. La ventilation au masque facial n'est utile que pour des procédures très courtes comme l'examen sous anesthésie chez le petit enfant. Le masque laryngé a des partisans car sa pose provoque une élévation de la PIO moindre que l'intubation, mais en l'absence d'accès à la tête, un déplacement secondaire peut être catastrophique. L'estomac plein reste une contre-indication.

Anesthésies locorégionales

Anesthésie intraconique ou rétrobulbaire (ARB)

Elle consiste en une injection de 3 à 4 mL d'anesthésique local (AL) dans le cône fasciomusculaire. Elle épargne l'orbiculaire des paupières, imposant un bloc facial de complément. La ponction se fait à l'union 1/3 latéral-2/3 médiaux du rebord orbitaire inférieur. De nombreuses variantes ont été décrites dans le but d'améliorer la sécurité, mais il reste que des structures anatomiques sensibles sont approchées à l'aveugle. Grevée d'un taux faible mais significatif de complications (*voir* infra), l'ARB est quasiment abandonnée en France.

Anesthésie extraconique ou péribulbaire (APB)

Tout en évitant d'introduire une aiguille dans l'espace intraconique où transitent la plupart des éléments vulnérables de l'orbite,

l'injection péribulbaire d'un grand volume d'AL permet la diffusion de l'AL à l'ensemble de l'orbite, vers le cône comme après une ARB, mais aussi vers les paupières. Cette technique a pris le pas sur l'ARB.

La technique originale de Davis et Mandel comportait deux ponctions : l'une inférolatérale et l'autre supéromédiale (à l'union 1/3 médial-2/3 latéraux) [4]. De nombreuses variantes ont été décrites. Actuellement, on recommande une injection unique, qui minimise le risque pour une efficacité comparable. Cette injection se fera en inférolatéral (l'espace extraconique est large et avasculaire), ou au canthus médial, à l'extrémité médiale de la fente palpébrale, les staphylomes myopiques sont rarement présents dans ce quadrant (entre la caroncule lacrymale et la paroi de l'orbite) [5]. Une deuxième injection est réalisée en complément si la première est insuffisante. Pour éviter les éléments « à risque » situés en arrière de l'équateur du bulbe et dans le cône, on limite la profondeur d'introduction de l'aiguille à 25 mm en inférolatéral et à 15 mm du canthus médial. L'utilisation d'aiguilles courtes est donc recommandée. Les caractéristiques du biseau de l'aiguille (court ou long) sont encore controversées. Dans tous les cas, des aiguilles fines sont recommandées (25 G). Le volume injecté est adapté à chaque patient. L'injection est poursuivie jusqu'à obtention d'une protrusion antérieure du bulbe, et une fermeture de la paupière supérieure. Cinq à 8 mL sont habituellement suffisants. Cette injection intra-orbitaire provoque une hypertonie oculaire qui persiste plus longtemps en l'absence d'hyaluronidase

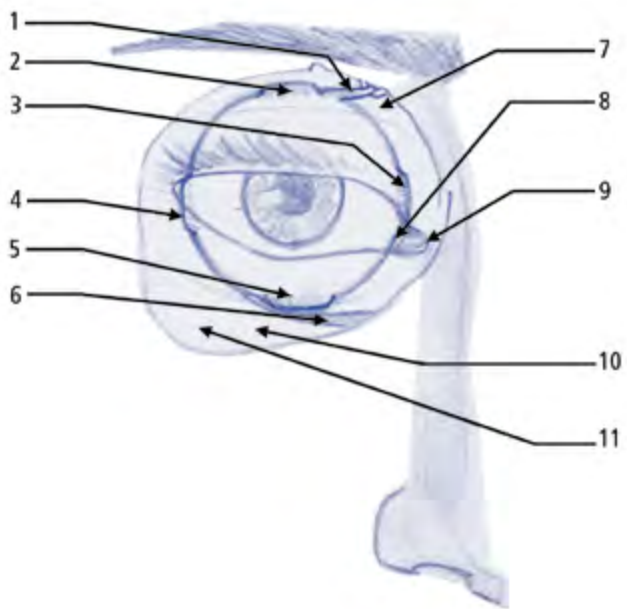


Figure 35-3 Sites de ponction des anesthésies locorégionales à l'aiguille. **Muscles** : 1 : oblique supérieur ; 2 : droit supérieur ; 3 : droit médial ; 4 : droit latéral ; 5 : droit inférieur ; 6 : oblique inférieur. **Repère de ponction** : 7 : point supéro-interne d'injection péribulbaire (à éviter) ; 8 : pli semi-lunaire de la conjonctive et point de ponction de l'épisclérale au canthus médial à l'aiguille ; 9 : caroncule lacrymale et site d'injection d'une péribulbaire au canthus medial ; 10 : site d'injection péribulbaire inférolatéral classique (proximité avec le droit et l'oblique inférieur) ; 11 : site d'injection péribulbaire recommandé. Dessin LM.

et qui peut être délétère pour la chirurgie. On pallie ce problème en appliquant pendant 10 minutes une compression extrinsèque à 30 mmHg (pour éviter une compression trop intense, utiliser un ballonnet de Honan muni d'un manomètre) : l'élévation de la PIO augmente la filtration de l'humeur aqueuse par le trabéculum, et après décompression la PIO est normalisée.

Selon la chirurgie, il est maintenant parfois possible (donc préférable) d'accepter un bloc imparfait plutôt que de pratiquer des réinjections multiples, et risquer l'accident de ponction (Figure 35-3).

Anesthésies épisclérales (sous-tenoniennes) ou AES (Figures 35-4, 35-5)

L'espace épiscléral ou espace de Tenon est un espace virtuel libre de toute adhérence. Lors de l'injection d'un faible volume (2 à 4 mL), l'espace épiscléral guide sélectivement la diffusion du produit de manière circulaire autour du globe. Ceci explique le blocage de tous les nerfs ciliaires qui traversent l'espace épiscléral, et donc le bloc sensitif du bulbe. Si l'injection est poursuivie, on observe une protrusion antérieure du bulbe, une plénitude de la paupière supérieure et un chémosis, tous signes considérés comme des critères prédictifs de réussite. En effet, la continuité entre la gaine du bulbe et les gaines aponévrotiques des muscles droits procure une akinésie en y bloquant directement les nerfs oculomoteurs [6, 7]. La diffusion antérieure vers les paupières, guidée par certaines expansions de la gaine du bulbe, explique l'obtention d'un bloc de l'orbiculaire. Les incidents mineurs fréquents sont 1, 3 % d'hémorragie sous-conjonctivale, 0,4 % d'hypertonie oculaire et 0,3 % de chémosis gênant le chirurgien [8]. Deux types d'abord sont possibles.

L'AES peut être réalisée par un abord chirurgical de l'espace épiscléral (*voir* Figure 35-5). Après une anesthésie topique, le chirurgien agrippe et tracte, à l'aide d'une pince, l'insertion commune de la conjonctive bulbaire et de la gaine du bulbe (à 3-7 mm du limbe), qu'il ouvre avec des ciseaux de Wescott pour pouvoir introduire une canule mousse dans l'espace épiscléral de Tenon jusqu'à proximité de l'équateur du bulbe, avant d'injecter 2 à 4 mL d'anesthésique local. Les faibles volumes injectés induisent une élévation modérée de pression intra-oculaire qui ne nécessite pas de compression. Cette technique, initialement proposée en complément peropératoire d'une ARB, permet d'obtenir un bloc sensitif de l'ensemble du bulbe, sans akinésie. Elle peut être utilisée seule pour l'ensemble de la chirurgie intra-oculaire. Un haut volume injecté (11 mL) permet d'obtenir une akinésie du globe et des paupières très complète [6]. L'essor de cette technique est considérable dans certains pays, elle représente actuellement par exemple près de 47 % des anesthésies pour cataracte au Royaume-Uni et 67 % en Nouvelle-Zélande.

Nous pratiquons une technique d'AES à fort volume à proximité du canthus médial [7]. Une aiguille 25 G à biseau court est introduite superficiellement dans le cul-de-sac conjonctival situé entre le pli semi-lunaire de la conjonctive et le bulbe, biseau orienté vers le bulbe. L'aiguille est alors légèrement décalée en direction médiale, pour « tracter » sur la conjonctive bulbaire. Après ce mouvement « en baïonnette », elle est ensuite avancée strictement vers l'arrière, entraînant le bulbe, regard vers le nez. À une profondeur de 15 à 20 mm environ, un « clic » est perçu, et le bulbe revient en position neutre, signant l'entrée dans l'espace

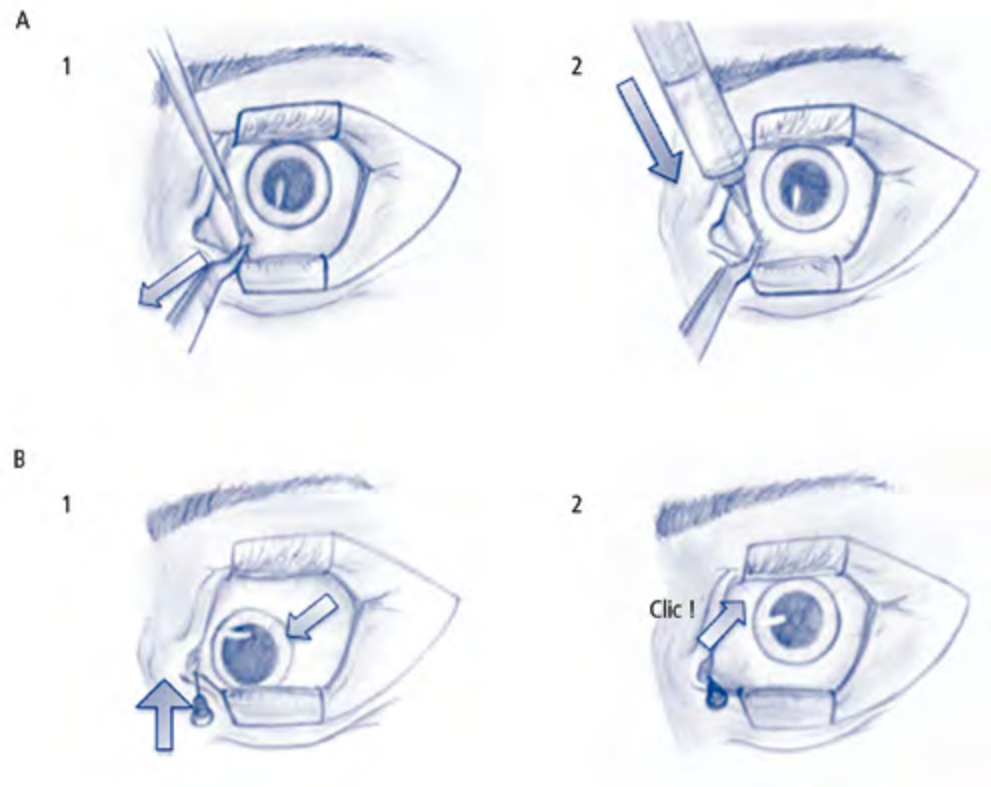


Figure 35-4 Techniques épisclérales en pratique.
A : Technique chirurgicale avec canule mousse. 1 : traction à la pince atraumatique sur la capsule en zone conjonctivale et ouverture punctiforme avec des ciseaux ; 2 : introduction de la canule mousse jusqu'à l'équateur.
B : Technique à l'aiguille. 1 : refoulement médial du pli semi-lunaire puis accroche de la conjonctive bulbaire et duction interne du regard en conservant un mouvement strictement antéropostérieur ; 2 : perte de résistance (« clic ») accompagnée d'un retour du regard en position neutre. Dessin LM.

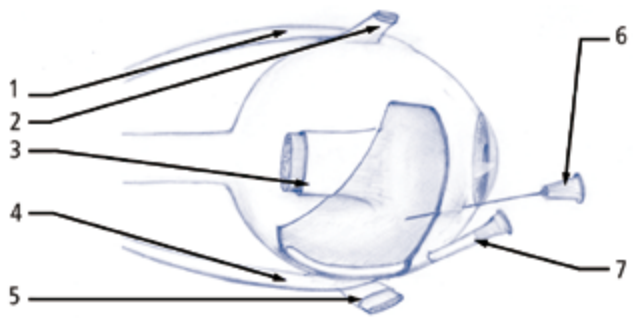


Figure 35-5 Injections épiscérales.
Vue médiale du bulbe avec une fenestration de la capsule de Tenon montrant la position attendue à l'injection pour les deux méthodes. 1 : muscle droit supérieur ; 2 : muscle oblique supérieur ; 3 : muscle droit médial ; 4 : muscle droit inférieur ; 5 : muscle oblique inférieur ; 6 : aiguille pour sous-tenonienne au canthus médial ; 7 : canule mousse par méthode chirurgicale. Dessin LM.

épiscléral. L'anesthésique local est alors injecté dans l'espace de Tenon. L'efficacité de ce type d'AES est bonne, avec une meilleure reproductibilité dans l'akinésie que l'APB [7]. Une première série de 2031 anesthésies a montré une sécurité acceptable, avec une seule complication (une hémorragie rétrobulbaire).

Choix du mélange d'anesthésique local (AL)

De nombreux mélanges et combinaisons d'anesthésiques locaux et d'adjuvants peuvent être utilisés [3]. Le choix dépend des habitudes de chaque équipe, de l'exigence du chirurgien en termes d'akinésie, de la durée de l'intervention. Le risque de toxicité systémique est faible car les doses totales utilisées sont basses. Le mélange de lidocaïne et de bupivacaïne est le plus classiquement utilisé. Les concentrations maximales devraient être évitées pour écarter la toxicité musculaire locale (lidocaïne 2 %, mépivacaïne 2 %, bupivacaïne ou lévobupivacaïne 0,75 %, ropivacaïne 1 %). La mépivacaïne 1,5 % associe un délai d'action bref et une durée d'action intermédiaire qui en font une alternative intéressante en ambulatoire, de même que la lidocaïne utilisée seule. La ropivacaïne est indiquée dès lors qu'une analgésie prolongée est utile (chirurgie du segment postérieur).

Adjuvants

L'hyaluronidase (H) est une enzyme qui dépolarise l'acide hyaluronique et facilite la diffusion de l'AL. Sa capacité à améliorer la vitesse d'installation et la qualité finale de l'akinésie reste

controversée. Le dosage optimal est situé entre 7,5 et 30 UI/mL. Son retrait du marché en France du fait de son origine animale pose un réel problème. D'une part, l'hypertonie oculaire générée par l'injection se résout moins rapidement sans H qu'avec, pouvant aboutir à un œil hypertendu lors de l'incision. D'autre part, en cas d'injection à proximité ou dans les muscles, la dispersion plus rapide de l'AL minore probablement le risque de myotoxicité et de strabisme [9].

Le bénéfice de l'alcalinisation sur la qualité du bloc et sa vitesse d'installation est minime, elle diminue les douleurs à l'injection, mais en l'absence de mélange prêt à l'emploi, il est déconseillé de rajouter du bicarbonate qui peut faire précipiter l'AL. L'adrénaline est peu utilisée en Europe car la circulation rétinienne est de type terminale. La clonidine à la dose de 30 à 90 µg diminue la PIO, prolonge l'anesthésie et l'analgésie résiduelle, et améliore l'installation du bloc. En l'absence d'hyaluronidase, la diminution du volume injecté et l'adjonction de clonidine semblent à conseiller.

Complications communes aux ALR ophtalmiques

Les complications oculaires sévères initialement décrites avec l'ARB sont toutes retrouvées avec l'APB et l'AES. Elles peuvent être dues à un traumatisme direct d'une structure noble (révélant parfois une position involontairement intraconique de l'aiguille), à une augmentation de la PIO ou de la pression intra-orbitaire (due à l'injection, à un hématome, à une compression ou un massage non contrôlés), ou à une toxicité pharmacologique (injection intramusculaire, concentration trop forte d'anesthésique local).

La perforation du bulbe, déjà rare, est plus rare après une APB (1,9 à 7,5 pour 10 000) qu'après une ARB, et est 20 fois plus rare dans l'AES à la canule [10, 11, 12]. La perception de toute résistance inhabituelle doit faire reprendre la ponction. La perforation peut passer inaperçue et entraîner un décollement de rétine total : au moindre doute (hémorragie vitréenne, hypotonie brutale), un examen immédiat du fond d'œil ou une échographie s'impose. La myopie forte était une contre-indication classique à l'APB et l'ARB (globe « long »), ce qui impose, avant de réaliser l'ALR, de vérifier la biométrie (toujours disponible en chirurgie de la cataracte), ou la faire réaliser pour les besoins de l'anesthésie. Le principal facteur de risque de perforation est le staphylome myopique et non la myopie isolée qui n'est qu'un facteur confondant [5, 10]. Chez le fort myope, une échographie à la recherche d'un staphylome est donc conseillée. Un traumatisme direct du nerf optique par l'aiguille, extrêmement rare, est de mauvais pronostic. L'incidence des hématomes intraconiques est évaluée entre 0,6 et 7,3 pour 10 000 dans l'APB, et près de 5 fois moins pour l'AST [11, 12]. Classiquement, seul un hématome artériel peut devenir compressif, ce qui implique une blessure vasculaire à l'intérieur du cône musculaire. Il cède généralement à un tamponnement par compression externe. Une canthotomie de décompression est parfois indiquée. Un hématome extraconique veineux bénin survient plus fréquemment. Sa diffusion vers les paupières ou sous la conjonctive est inesthétique, mais sans gravité. La présence d'un trouble de coagulation ne semble pas modifier le risque d'hématome ni son pronostic. La question des anticoagulants et des antiagrégants est détaillée plus loin.

L'augmentation de la pression intraconique peut générer une hypertonie du globe. Elle peut être causée par un hématome rétrobulbaire artériel compressif ou par l'injection d'anesthésique local, et peut gêner le bon déroulement de l'intervention ou conduire à une ischémie rétinienne. Il faut noter que toutes les techniques d'ALR provoquent une diminution de la pulsatilité du débit sanguin rétinien, parfois prolongée (rôle des mélanges adrénalinés). Des variations de pression importantes peuvent être générées par une compression ou un massage incontrôlé du globe [13]. Elles semblent pouvoir être à l'origine d'hyphéma, ou d'hémorragie choroïdienne (0,1 pour 10 000).

Une lésion d'un des muscles oculomoteurs au décours de l'injection peut être responsable d'un strabisme ou d'un ptosis. La prévention de ces accidents passe par le positionnement de l'aiguille à distance des muscles, donc très latéralement pour l'APB inférolatérale, peu profondément dans tous les cas, et par la manipulation douce de la canule sous-tenonienne. L'effet myotoxique des AL à concentrations élevées, et surtout l'absence d'hyaluronidase (moindre dispersion, nécessité de plus forts volumes et augmentation des pressions) peuvent jouer : les séries montrent des fréquences allant de 0,1 pour 10 000 avec hyaluronidase, à 75 pour 10 000 sans [9, 11], ce qui fait de sa réintroduction (éventuellement sous forme recombinante) un objectif. L'exploration du strabisme comprendra au minimum une imagerie. Il faudra évaluer le rôle de la chirurgie elle-même. La rééducation est la base du traitement. Parfois une correction chirurgicale s'avère nécessaire.

La diffusion de la solution anesthésique vers le système nerveux central est une complication rare (0,6 à 3,5 pour 10 000) [10-12] mais grave, menaçant le pronostic vital. L'issue en reste le plus souvent bénigne grâce à un traitement symptomatique adapté. Le premier cas de figure correspond à une injection accidentelle dans l'artère ophtalmique : la pression peut inverser le flux sanguin, faisant refluer la solution anesthésique jusque dans la carotide interne, ce qui provoque des convulsions. L'autre situation rencontrée est celle d'une diffusion sous-arachnoïdienne jusqu'au tronc cérébral. Il peut s'agir d'une injection sous-arachnoïdienne au travers de la fissure orbitaire (aiguille longue), mais également à une diffusion le long de la gaine de dure-mère du nerf optique (toutes les ALR). L'utilisation d'aiguilles courtes est le meilleur moyen d'éviter ce type d'accident [3]. Les manifestations neurologiques s'installent progressivement après l'injection (2 à 20 minutes). Dans les formes les plus complètes, on observe l'équivalent d'une rachianesthésie totale, avec une apnée voire un arrêt cardiaque. Le tableau peut être incomplet, avec de nombreuses manifestations atypiques telles qu'agitation, somnolence ou perte de conscience, tremblements, nausées, vomissements, vertiges, tachycardie, hypertension artérielle, hyperactivité vagale, ou simple bilatéralisation du bloc, qui témoignent de la diversité des structures bloquées dans le tronc cérébral.

Le guidage échographique apparaît comme une voie de recherche pour améliorer la sécurité en ALR ophtalmologique. Il aurait l'intérêt théorique, outre la vision directe de malformations rares comme le staphylome, de mieux guider l'aiguille à distance des structures nobles. Il faut noter que les appareils actuellement disponibles dans les blocs opératoires ne répondent pas tous aux normes recommandées pour l'échographie de l'œil en termes d'énergie délivrée aux tissus et donc de toxicité rétinienne potentielle [14]. Des sondes spécifiques devraient donc être utilisées.

Indépendamment de la technique, le savoir-faire et la prudence de l'anesthésiste sont déterminants pour limiter les risques. L'anesthésiste apparaît par ailleurs indispensable pour une gestion optimale des complications mettant en jeu le pronostic vital.

Mesures d'accompagnement de l'ALR

Certains auteurs contournent l'anxiété pré-opératoire en réalisant une sédation intraveineuse pour la ponction. Si elle permet d'améliorer la tolérance, cette sédation doit être légère pour conserver la collaboration du patient pendant la ponction. C'est surtout le propofol (0,2 à 0,5 mg/kg) qui est utilisé.

Le principal obstacle à l'ALR est l'incapacité du patient à rester immobile, la tête sous les champs opératoires pendant l'intervention. Cette difficulté peut généralement être contournée par des petits moyens comme une installation confortable pour limiter des douleurs positionnelles. À l'inverse, l'absence de coopération du patient est problématique.

Une surveillance standard est requise : électrocardioscope, pression artérielle non invasive automatisée, oxymètre de pouls, et abord veineux en place. Le matériel de réanimation doit être disponible.

Certains auteurs proposent d'associer à l'ALR une « sédation de complément », concept vague allant de l'anxiolyse légère à la véritable anesthésie générale. Elle ne doit en aucun cas servir de « cache-misère » à l'insuffisance de l'ALR. Il est capital de conserver la coopération active du patient pendant une chirurgie ophtalmique sous ALR. Pour cela, mieux vaut éviter une sédation lourde, avec tous ses risques (agitation paradoxale, dépression respiratoire, somnolence et ronflement). Une titration de la sédation avant l'installation des champs paraît être une garantie de sécurité. La sédation intraveineuse à objectif de concentration (SIVOC) peut être utile. Le concept de sédation peropératoire contrôlée par le patient a aussi été proposé.

Anesthésie topique

L'évolution de la chirurgie de la cataracte (phaco-émulsification) permet au chirurgien d'opérer avec une akinésie imparfaite voire totalement absente. Cet affranchissement vis-à-vis de l'akinésie a permis de développer la réalisation de cette intervention sous simple anesthésie topique. L'instillation de quelques gouttes de collyre anesthésique procure une analgésie de la cornée et s'avère suffire dans la majorité des cas pour traiter une cataracte. En France, seules la tétracaïne et l'oxybuprocaïne ont l'AMM dans cette indication, bien que la lidocaïne sans conservateur soit également utilisée.

L'anesthésie topique, outre sa grande simplicité de mise en œuvre, présente l'avantage théorique de supprimer les complications liées aux techniques d'ALR. Elle a connu une montée en puissance rapide mais n'atteint pas 100 % (22 % au Royaume-Uni, 61 % aux États-Unis). Cependant, elle ne dispense pas d'une surveillance standard ni de la pose d'une voie veineuse, et le recours à un anesthésiste doit rester possible à tout moment [15].

Un certain nombre de limites doivent être prises en compte : par définition, il n'y a aucune akinésie et aucun effet sur la PIO. L'éblouissement provoqué par la lumière du microscope peut être douloureux et 20 % des patients rapportent des perceptions visuelles peropératoires effrayantes. La durée de l'intervention est classiquement limitée à 10 minutes, cependant certains auteurs rapportent l'utilisation avec succès d'agents anesthésiques de plus longue durée d'action [16]. L'analgésie est cependant parfois insatisfaisante. L'utilisation d'un gel visqueux urologique de lidocaïne (hors AMM) ou l'utilisation d'éponges imbibées d'anesthésique local que l'on dépose dans les culs-de-sac conjonctivaux semble l'améliorer. L'injection intracamérulaire peropératoire d'un complément d'anesthésique local n'a pas fait la preuve de son efficacité.

Contraintes de la chirurgie ophtalmologique

Chirurgie du segment antérieur

La chirurgie de la cataracte est l'intervention ophtalmologique la plus fréquente. Elle consiste en l'ablation du cristallin devenu opaque et, le plus souvent, son remplacement par un implant. La phaco-émulsification est devenue quasiment une chirurgie « à globe fermé » puisque l'orifice d'incision est obturé par la sonde à ultrasons et qu'une irrigation en pression positive maintient la PIO. La redoutable hémorragie expulsive ne se voit de ce fait quasiment plus. Une fois en place, la sonde à ultrasons permet de maintenir le globe, et l'akinésie n'est pas indispensable. Les complications peropératoires (rupture capsulaire postérieure, luxation du cristallin, issue de vitré) peuvent rallonger l'intervention ou modifier le geste (vitrectomie, implant en chambre antérieure) et exiger une analgésie et une akinésie plus optimales.

Les chirurgies pour glaucome (trabéculectomie, sclérectomies lamellaire ou transfixiante pour le glaucome à angle ouvert, iridectomie pour le glaucome aigu par fermeture de l'angle) ont en commun d'améliorer la filtration de l'HA pour diminuer la PIO. La plus fréquente est la trabéculectomie, c'est une chirurgie à globe ouvert en contexte d'hypertonie, ce qui impose la prudence. On use en pré-opératoire d'agents hypotonisants comme l'acétazolamide et le mannitol (tenir compte des effets secondaires). L'ALR est souvent privilégiée. La compression oculaire temporaire (limitée à 30 mmHg) reste indiquée dans ce contexte d'hypertonie : elle permet de compenser l'augmentation de la PIO provoquée par l'injection d'AL, voire d'obtenir une PIO inférieure à celle de départ. Une éventuelle AG doit être profonde pour prévenir les augmentations intempestives de pression dans le segment postérieur (toux, lutte contre le respirateur).

La chirurgie réfractive vise à compenser la myopie, en sculptant l'épaisseur de la cornée pour en modifier les propriétés réfractives. Il s'agit d'interventions automatisées qui peuvent être réalisées sous collyre anesthésique local.

Chirurgie du segment postérieur

La chirurgie pour décollement de rétine est complexe, et potentiellement beaucoup plus longue. Elle peut associer différents gestes : ponction de liquide sous-rétinien, cryo-application externe ou photocoagulation interne, indentation ou cerclage, et tamponnement gazeux interne (le protoxyde d'azote est contre-indiqué dans ce dernier cas, et le reste pendant les trois mois qui suivent). Elle exige parfois le maintien de positions spécifiques en postopératoire. Elle peut aujourd'hui se pratiquer sous ALR avec des anesthésiques locaux de longue durée d'action. La durée ou l'extension du bloc peuvent nécessiter une réinjection en cours de chirurgie, faite par le chirurgien dans le champs opératoire, voire

par un cathéter d'ALR pour certains. L'utilisation de l'anesthésie générale n'empêche pas d'envisager une ALR en fin d'intervention afin de couvrir les premières heures postopératoires. Pour ces injections ou réinjections peropératoires, l'AES chirurgicale présente une efficacité et une sécurité attrayantes.

Chirurgie des annexes

La chirurgie du strabisme est grande pourvoyeuse de ROC ainsi que de nausées et vomissements postopératoires (NVPO). L'ALR aide à leur prévention (*voir* infra).

La désobstruction des voies lacrymales vise à rétablir l'évacuation des larmes vers le sac des fosses nasales. Il peut s'agir d'une simple mise en place de sonde canaliculaire ou d'une dacryocystorhinostomie.

Pédiatrie

Chez le petit enfant, on trouve principalement les pathologies tumorales et les syndromes malformatifs. Ces pathologies peuvent nécessiter des examens de suivi réguliers, réalisés sous AG compte tenu de l'absence de coopération. Sachant que toute AG interfère avec la PIO, on s'attachera à la standardiser pour limiter les interférences avec les mesures. Chaque syndrome polymalformatif peut poser des problèmes anesthésiques spécifiques.

Chez le grand enfant, le strabisme et le ptosis sont classiquement présentés comme un facteur de risque de susceptibilité à l'hyperthermie maligne. Aucune étude n'a pu le confirmer.

Traumatisme oculaire

Une plaie pénétrante nécessite une anesthésie générale en urgence. La réalisation d'une induction en séquence rapide à globe ouvert a suscité de nombreux débats concernant l'utilisation de la succinylcholine en raison de la crainte de l'aggravation des lésions par l'augmentation de PIO. Le pic de PIO est limité en amplitude et en durée, il est écrêté par l'agent d'anesthésie associé, et il est insignifiant comparé à celui lié à l'intubation : l'interdiction classique n'a plus de raison d'être. La disponibilité du sugammadex peut faire discuter l'intérêt d'un curare non dépolarisant pour l'induction. Une antibiothérapie est généralement nécessaire (*voir* infra).

Collyres et effets systémiques

La plupart des collyres employés contiennent une concentration élevée de principe actif. Leur résorption par la muqueuse des fosses nasales, très vascularisée, où l'entraîne le flux lacrymal peut donner lieu à des effets secondaires systémiques rares mais intenses, et parfois chroniques. La prévention de ces derniers repose sur l'utilisation de faibles concentrations et de faibles quantités de collyre, en évitant les instillations répétées. Les effets secondaires dépendent du collyre utilisé : adrénergiques, bêtabloquants, cholinergiques, ou anticholinergiques. L'utilisation de collyres bêtabloquants chronique a pu être incriminée dans l'aggravation d'une insuffisance cardiaque.

Période péri-opératoire

Consultation d'anesthésie

Une large part de la chirurgie ophtalmique, tout particulièrement la chirurgie de la cataracte, s'adresse à des sujets âgés. Ces patients sont fréquemment atteints d'altérations multiples des grandes fonctions. La polymédication est de plus source d'interférences avec les agents anesthésiques. La question des anticoagulants et des anti-agrégants plaquettaires est incontournable dans cette population. Comme pour les autres chirurgies, l'arrêt systématique n'est plus la règle, même en cas d'ALR, et la balance bénéfice/risque est à adapter au cas par cas. Pour le versant chirurgical, il faut distinguer la chirurgie de la cataracte de la chirurgie vitrorétinienne. Dans la chirurgie de la cataracte, les recommandations françaises et anglaises autorisent les AVK dans la mesure où l'INR est en zone thérapeutique 2-3 [17]. En présence d'aspirine, mais également de clopidogrel, les études ne montrent qu'une augmentation des complications mineures [18, 19, 20, 21]. Pour la chirurgie vitrorétinienne, en revanche, les données, moins nombreuses, pointent un risque plus net (doublement de 9 à 20 % des complications graves) [22]. Concernant les techniques d'ALR à l'aiguille, de même que l'AES à la canule, les bases de données en chirurgie de la cataracte permettent de relativiser le risque réel : les complications graves ne sont pas plus fréquentes sous AAP/AVK. La survenue d'un hématome rétrobulbaire artériel ne semble pas dépendre de la présence d'une anomalie de coagulation [3]. A contrario, la chirurgie ophtalmologique a une mortalité et une morbidité cardiovasculaires en péri-opératoire plus faibles que toutes les autres chirurgies (agression tissulaire modeste, rareté des variations hémodynamiques, absence d'alitement) : la littérature ne retrouve pas forcément d'augmentation des événements à l'arrêt des médicaments pour chirurgie de l'œil. Au total, les chirurgiens acceptent aujourd'hui d'opérer une cataracte sous anti-agrégants plaquettaires ou sous anticoagulants, et de même les techniques d'ALR sont utilisables. Il reste que le rapport risque/bénéfice doit être pesé au cas par cas, quelle que soit la rareté des événements considérés.

Chez le bronchitique chronique et l'insuffisant respiratoire, le traitement respiratoire sera renforcé et une kinésithérapie de drainage bronchique est prescrite jusqu'au matin de l'intervention.

Prémédication

L'objectif principal de la prémédication est d'atténuer l'anxiété pré-opératoire. Une prémédication légère est généralement suffisante. Une information adaptée et l'instauration d'un climat de confiance peuvent dispenser de toute prémédication pharmacologique. L'hydroxyzine est relativement dénuée d'effet secondaire chez le sujet âgé. La clonidine à la dose de 150 µg per os procure une sédation légère, limite les pics de PIO et d'HTA, et respecte la collaboration du patient. Chez le patient bronchitique chronique, de faibles doses de morphiniques IV (fentanyl 25 µg) et/ou la lidocaïne IV (1 à 2 mg/kg) déprime le réflexe de toux pour la durée de l'intervention.

Antibioprophylaxie

L'endophtalmie postopératoire est une complication rare (0,2 à 0,38 %), mais grave. Les germes retrouvés sont essentiellement des cocci Gram positif saprophytes du patient. Un certain nombre de facteurs de risque ont été identifiés, qui tiennent au patient (diabète, antécédent d'endophtalmie et du fait de sa gravité potentielle

la monophtalmie) ou à la chirurgie (matériel intra-oculaire hors chirurgie de la cataracte, extraction intracapsulaire ou implantation secondaire dans la chirurgie de la cataracte). La prévention passe d'abord par le respect des règles d'hygiène et d'asepsie.

Du fait de leur bonne pénétration dans les structures avasculaires de l'œil, les fluoroquinolones sont les antibiotiques de choix pour la voie générale. La lévofloxacine (Tavanic®) a un spectre adapté aux germes en cause. Son usage à grande échelle envisagé pour la cataracte poserait cependant un problème d'écologie bactérienne. Dans la chirurgie de la cataracte sans effraction capsulaire, l'injection intracamérulaire d'une céphalosporine de 2e génération (céfuroxime) en fin d'intervention a montré une efficacité (concentration au site opératoire) et une innocuité satisfaisantes. Cette méthode est donc recommandée par l'AFFSAPS [23], limi-tant l'usage de lévofloxacine aux patients allergiques (schéma en deux prises per os la veille et le matin), et aux ruptures capsulaires peropératoires (injection IV unique peropératoire). Les autres chirurgies à globe ouvert bénéficieront d'une antibioprophylaxie par lévofloxacine uniquement en présence de facteurs de risque. Les chirurgies à globe fermé et les ponctions ne nécessitent pas d'antibioprophylaxie peropératoire. En cas de traumatisme ouvert, une antibiothérapie de 48 heures par lévofloxacine est recomman-dée, avec, si la plaie est souillée, une injection

Période postopératoire

L'ALR a montré un réel apport dans l'analgésie postopératoire et la survenue de NVPO [24]. La douleur postopératoire est classiquement faible pour la chirurgie du segment antérieur et plus élevée pour la chirurgie du décollement de rétine et du strabisme. L'incidence NVPO est évaluée entre 16 et 76 % selon le type de chirurgie et la prévention mise en œuvre. Ils sont potentialisés par la douleur et l'hypertonie oculaire, et sont particulièrement fréquents pour la chirurgie du strabisme et du décollement de rétine. Pour les prévenir, nous disposons de moyens pharmacologiques (combinant de façon variable dexaméthasone, droleptan et sétrons). L'emploi de l'acupuncture a aussi été rapporté. Par ailleurs, l'analgésie non morphinique sera privilégiée : ALR et antalgiques périphériques (paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens). La douleur est un signe précoce de complication, endophtalmie ou hypertonie, et devra toujours être prise au sérieux.

Débats

ALR versus AG

L'anesthésie générale garantit une immobilité parfaite sans nécessiter la coopération du patient, et sans limite de durée. Elle n'expose pas au risque d'accident de ponction. Elle reste une indication de choix dans l'urgence et chez l'enfant, ainsi que dans les chirurgies très longues (pénibilité).

Cependant la grande majorité des interventions se pratique sous ALR. Les contre-indications de l'ALR, dictées par le risque de complication, sont rares, et pour la plupart relatives en prenant les précautions adéquates (anticoagulants, forte myopie et staphylome, patient monophtalme) en dehors de l'infection orbitaire, de la toux incontrôlable et du patient non coopérant. Les patients âgés et fragiles sont fréquents en ophtalmologie. Le bénéfice de l'ALR sur l'AG en termes de pronostic vital n'a jamais été démontré ; une étude retrouve chez des patients à risque des épisodes d'ischémie électrocardiographique plus fréquents sous anesthésie générale, sans différence en termes d'événements constitués ni de devenir [25]. En revanche, le risque de dysfonction cognitive postopératoire plaide pour l'ALR [26].

En cas d'AG, l'association d'une ALR est bénéfique dans les chirurgies douloureuses ou réflexogènes (correction du strabisme, énucléation, chirurgie vitrorétinienne) en termes de ROC, de douleurs et de NVPO.

Quelle ALR choisir ?

L'efficacité des différentes techniques d'ALR à l'aiguille comme de l'AES à la canule est satisfaisante, et les différences retrouvées ne sont pas cliniquement déterminantes [27, 28] ; la topique a de son côté un champ d'application naturellement limité du fait de l'absence d'akinésie, et d'une analgésie limitée aux structures en contact [28, 29].

La sécurité des techniques à l'aiguille est équivalente, la rareté des événements rendant difficile la mise en évidence d'une différence [27]. Les bases de données anglo-saxonnes rapportent en revanche l'innocuité supérieure de l'AES à la canule et de la topique [11, 12]. Il faut noter qu'en France le retrait d'hyaluronidase a fait augmenter la fréquence des strabismes postopératoires après ALR [9].

Le confort du patient est globalement moins bon sous topique, qu'il s'agisse de la douleur (plus fréquente), de l'éblouissement, de la perception plus nette de l'action chirurgicale. En fonction de la sédation qui l'accompagne, la ponction peut représenter le principal désagrément de l'ALR.

Si la controverse reste intense, les concepts théoriques et des études sur de forts collectifs plaident pour l'AES en termes de rapport efficacité/innocuité/confort [6, 7, 28]. Cependant, un certain nombre d'auteurs proposent un choix (notamment entre ALR et topique, mais également pour l'AG) plus pragmatique, attentif au contexte [1, 30, 31] : il s'agit de prendre en compte la difficulté opératoire potentielle (stratifiée en fonction de facteurs de risque qui sont connus et des types de complications possibles), l'expérience du chirurgien dans le geste pratiqué (et dans la gestion des complications potentielles), la compétence de l'anesthésiste pour un type d'ALR déterminé, et l'organisation de la structure de soin. Ainsi, on évitera de « lancer » un jeune interne sur une cataracte sous topique, et on préférera une ALR d'emblée dans les cas à risque élevé de conversion en chirurgie complexe.

Quelle organisation pour la chirurgie de la cataracte ?

Avec plus de 600 000 interventions par an, la chirurgie de la cataracte est devenue un enjeu de santé publique, en termes de coût comme de mobilisation de moyens humains et structurels. Les responsables publics comme les professionnels réfléchissent dans tous les pays développés à une rationalisation accrue de cette activité.

L'évolution des techniques permet aujourd'hui de réaliser cette chirurgie en ambulatoire, sous anesthésie locorégionale ou topique. La création de centres dédiés est encouragée.

Pour répondre à la demande d'efficience médico-économique, un certain nombre d'études questionnent aujourd'hui l'ensemble du parcours de soin : il a par exemple été proposé de limiter voire quasiment de supprimer examens et explorations pré-opératoires, au motif de la faible influence sur le risque de complications [32]. Il a été également avancé qu'il était possible de se passer de monitorage, voire d'opérer dans des structures sans anesthésiste. En France, l'HAS stipule clairement la nécessité d'une surveillance peropératoire standard et de la disponibilité d'un anesthésiste quelle que soit la technique utilisée, et envisage de ce fait la reconnaissance d'une activité de « recours anesthésique » dans les structures spécialisées [15].

Conclusion

L'anesthésie en ophtalmologie s'est enrichie successivement des différentes techniques d'ALR à l'aiguille, puis de l'AES et de la topique, à la recherche d'un compromis efficacité/innocuité toujours meilleur tout en tenant compte des évolutions chirurgicales et du développement de l'ambulatoire.

Elle offre aujourd'hui un panel d'outils permettant d'adapter l'anesthésie à la coopération du patient, à la difficulté et à la durée de l'acte, à la douleur et aux NVPO attendus en postopératoire, mais également à l'expérience du chirurgien. Elle demande à l'anesthésiste un maintien actif de ses compétences théoriques et pratiques.

Enjeu de santé publique, la chirurgie de la cataracte est l'objet de vifs débats organisationnels et médico-économiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schutz JS, Mavrakanas NA. What degree of anesthesia is necessary for intraocular surgery? It depends on whether surgery is "open" or "closed". Br J Ophthalmol. 2010;94:1400-13.
2. Blanc VF. Trigeminocardiac reflexes. Can J Anaesth. 1991;38:696-9.
3. Ripart J, Nouvellon E, Brezin A, Haddad L. Anesthésie en chirurgie ophtalmique. Paris: Arnette Blackwell (éd). 2006.
4. Davis DB, Mandel MR. Efficacy and complication rate of 16.224 consecutive peribulbar blocks. A prospective multi-centre study. J Cataract Refract Surg. 1994;20:327-37.
5. Vohra SB, Good PA. Altered dimensions of axial myopia as risk factors for penetrating ocular injury during peribulbar anaesthesia. Br J Anaesth. 2000;85:242-5.
6. Li HK, Abouleish A, Grady J, Groeschel W, Gill KS. Sub-Tenon's injection for local anesthesia in posterior segment surgery. Ophthalmology. 2000;107:41-7.
7. Ripart J, Lefrant JY, Vivien B, Charavel P, Fabbro-Peray P, Jaussaud A, et al. Ophthalmic regional anesthesia: medial canthus episcleral anesthesia is more efficient than peribulbar anesthesia. A double blind randomized study. Anesthesiology. 2000;92:1278-85.
8. Nouvellon E, L'Hermite J, Chaumeron A, Mahamat A, Mainemer M, Charavel P, et al. Ophthalmic regional anesthesia: medial canthus episcleral (sub-tenon) single injection block. Anesthesiology. 2004;100:370-4.
9. Hamada S, Devys JM, Xuan TH, Ganem S, Sahel JA, Héran F, et al. Role of hyaluronidase in diplopia after cataract surgery. Ophthalmology. 2005;112:879-82.
10. Edge R, Navon S. Scleral perforation during retrobulbar and peribulbar anesthesia: Risk factor and outcome in 50.000 consecutives injections. J Cataract Refract Surg. 1999;25:1237-44.
11. Eke T, Thompson JR. Serious complications of local anaesthesia for cataract surgery: a 1 year national survey in the United Kingdom. Br J Ophthalmol. 2007;91:470-5.
12. El-Hindy N, Johnston RL, Jaycock P, Eke T, Braga AJ, Tole DM, et al. The cataract national dataset electronic multi-centre audit of 55.567 operations: anaesthetic techniques and complications. Eye. 2009;23:50-5.
13. Rüschen H, Bremner FD, Carr C. Complications after sub-Tenon's eye block. Anesth Analg. 2003;96:273-7.
14. Kumar CM, Mac Neela BJ. Ultrasonic localization of anaesthetic fluids using sub Tenon's cannulae of three differents lenght. Eye. 2003;17:1-5.
15. HAS. Conditions de réalisation de la chirurgie de la cataracte : environnement technique. HAS 2010;www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/rapport_chirurgie_cataracte.pdf
16. Borazan M, Karalezli A, Akova YA, Algan C, Oto S. Comparative clinical trial of topical anaesthetic agents for cataract surgery with phacoemulsification: lidocaine 2% drops, levobupivacaine 0.75% drops, and ropivacaine 1% drops. Eye. 2008;22:425-9.
17. HAS. Prise en charge des surdosages en antivitamine K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques. HAS 2008;www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-9/surdosage_en_avk_et_accidents_hemorragiques_-_recommandations_v2.pdf
18. Benzimra JD, Johnston RL, Jaycock P, Galloway PH, Lambert G, Chung AK, et al. The Cataract National Dataset electronic multicentre audit of 55,567 operations: antiplatelet and anticoagulant medications. Eye. 2009;23:10-6.
19. Katz J, Feldman MA, Bass EB, Lubomski LH, Tielsch JM, Petty BG, et al. Risks and benefits of anticoagulant and antiplatelet medication use before cataract surgery. Ophtalmology. 2003;110:1784-8.
20. Kumar N, Jivan S, Thomas P, McLure H. Sub-Tenon's anesthesia with aspirin, warfarin, and clopidogrel. J Cataract Refract Surg. 2006;32:1022-5.
21. Saumier N, Lorne E, Dermigny F, Walkzak K, Daelman F, Jezraoui P, et al. Sécurité des anesthésies locorégionales à l'aiguille pour chirurgie du segment antérieur sous traitements antiplaquettaires et anticoagulants. Ann Fr Anesth Réanim. 2010;29:878-83.
22. Oh J, Smiddy WE, Kim SS. Antiplatelet and anticoagulation therapy in vitreoretinal surgery. Am J Ophthalmol. 2011;151:934-9.
23. AFSSAPS. Antibioprophylaxie en chirurgie oculaire – Recommandations de bonne pratique. AFSSAPS 2011;www.afssaps.fr/content/download/33308/436994/version/4/file/RBP_Antibioprophylaxie-chirurgieOculaire.pdf
24. Williams N, Strunin A, Heriot W. Pain and vomiting after vitreoretinal surgery: a potential role for local anaesthesia. Anaesth Intens Care. 1995;23:444-8.
25. Glantz L, Drenger B, Gozal Y. Perioperative myocardial ischemia in cataract surgery patients: general vs local anesthesia. Anesth Analg. 2000;91:1415-9.
26. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS; ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. Anesthesiology. 2009;110:548-55.
27. Alhassan MB, Kyari F, Ejere HO. Peribulbar versus retrobulbar anaesthesia for cataract surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2008;16:CD004083.
28. Budd JM, Brown JP, Thomas J, Hardwick M, McDonald P, Barber K. A comparison of sub-Tenon's with peribulbar anaesthesia in patients undergoing sequential bilateral cataract surgery. Anaesthesia. 2009;64:19-22.
29. Davison M, Padroni S, Bunce C, Rüschen H. Sub-Tenon's anaesthesia versus topical anaesthesia for cataract surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2007;18:CD006291.
30. Narendran N, Jaycock P, Johnston RL, Taylor H, Adams M, Tole DM, et al. The cataract national dataset electronic multicentre audit of 55.567 operations: risk stratification for posterior capsule rupture and vitreous loss. Eye. 2009;23:31-7.
31. Muhtaseb M, Kalhoro A, Ionides A. A system for preoperative stratification of cataract patients according to risk of intraoperative complications: a prospective analysis of 1441 cases. Br J Ophthalmol. 2004;88:1242-6.
32. Keay L, Lindsley K, Tielsch J, Katz J, Schein O. Routine preoperative medical testing for cataract surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2009;15: CD007293. DOI : 10.1002/14651858.CD007293.pub2.

36 ANESTHÉSIE EN ORTHOPÉDIE

Nadia ROSENCHER et Luc EYROLLE

L'anesthésie pour chirurgie orthopédique représente 26 % des actes d'anesthésie en France, soit 1 500 000 actes par an, deux fois plus que la chirurgie générale qui représente 13 % des actes. Le vieillissement régulier de la population oblige à prendre en compte toutes les pathologies liées à l'âge avancé. En effet, en orthopédie 50 % des sujets ont plus de 75 ans, et 36 % plus de 85 ans. Enfin, 50 % de la mortalité liée partiellement ou totalement à l'anesthésie est en chirurgie orthopédique [1]. Pour la chirurgie de la prothèse totale de hanche (PTH), la mortalité est de 0,5-1 % à trois mois par cardiopathie ischémique essentiellement. La subjectivité dans la demande oblige à une préparation particulièrement rigoureuse à l'intervention afin d'en assurer la réussite sans complication. La consultation d'anesthésie sera donc la clef de voûte de cette réussite.

Les risques spécifiques de la chirurgie orthopédique sont liés essentiellement au garrot, au « ciment », à la transfusion et aux complications thrombo-emboliques et infectieuses. L'anesthésiste-réanimateur doit non seulement être un bon médecin généraliste en consultation d'anesthésie, mais aussi un praticien entraîné à pratiquer toutes les techniques d'anesthésies locorégionales médullaires et tronculaires, avec ou sans échographe, permettant une bonne analgésie postopératoire compatible avec une récupération fonctionnelle précoce. En effet, la diminution des durées d'hospitalisation autorisée par une chirurgie moins invasive et les techniques de *fast-track anesthesia* sont un vrai enjeu pour l'avenir de l'orthopédie [2].

Dans cette nouvelle approche, les contre-indications anesthésiques absolues sont devenues rares, remplacées par l'évaluation du rapport bénéfice/risque de cette intervention. À l'antique « absence de contre-indication à l'anesthésie », il convient de substituer les questions : « le bénéfice est-il proportionné au risque ? » et, si la réponse est positive : « le patient est-il opéré dans les meilleures conditions possibles ? »

Consultation d'anesthésie

Il est recommandé de programmer la consultation pour chirurgie prothétique un mois avant l'intervention [3]. En effet, il est prouvé actuellement une relation entre la mortalité postopératoire à 1,2 et 3 mois et l'anémie pré-opératoire [4], rendant cette consultation très importante. Cette consultation s'oriente autour de l'évaluation cardiorespiratoire, de la recherche d'un foyer infectieux, et de la mise en place d'une stratégie pré-, per- et postopératoire tenant compte de la pathologie du patient, de la chirurgie proposée et des possibilités de stratégie transfusionnelle avec correction d'une anémie éventuelle.

Évaluation de la fonction cardiaque

Celle-ci est difficile, car un patient qui souffre lors de la marche évite tout effort. Cependant, elle est importante, car un équilibre cardiovasculaire satisfaisant permet une bonne tolérance du scellement peropératoire de la prothèse et de l'apprentissage de la marche avec béquilles en postopératoire, en situation quasi constante d'anémie. L'interrogatoire est essentiel et, confronté à l'examen et à l'ECG, il permet de guider les investigations cardiaques, pour évaluer, notamment, la réserve coronarienne, afin de mieux adapter le traitement. Cette évaluation est d'autant plus importante que le risque d'ischémie myocardique se complique de nécrose myocardique si des mesures thérapeutiques immédiates ne sont pas mises en œuvre. Actuellement, on considère que ce risque survient en période per- et postopératoire immédiat dans les premières 48 heures postopératoires [5]. Cet IDM postopératoire avec et sans signes cliniques augmente la mortalité jusqu'à 11 % en chirurgie non cardiaque. La surveillance répétée, de la troponine I surtout et du segment ST, permet de prendre toutes les mesures thérapeutiques adaptées immédiatement. De simples moyens de surveillance postopératoire (hémoglucotest, Hb, oxygénation et hémodynamique) [6] permettent de diminuer la mortalité de façon significative. L'interruption de l'aspirine n'est plus recommandée. La gestion raisonnée des traitements vasodilatateurs et hypolipémiants, le maintien du seuil transfusionnel entre 24 % et 30 % d'hématocrite en normovolémie et la prévention comme le traitement des épisodes de tachycardie par les bêtabloquants permettent de limiter ce risque.

Évaluation de la fonction respiratoire

En dehors de la préparation habituelle d'un patient ayant une bronchopneumopathie chronique (BPCO), l'évaluation de la fonction respiratoire permet également d'apprécier le bénéfice d'une anesthésie locorégionale (ALR) dès la consultation d'anesthésie. L'évaluation de la fonction respiratoire doit aussi prendre en considération les altérations physiologiques respiratoires liées

à l'âge. Les plus importantes sont la diminution de la compliance de la cage thoracique et la diminution de la réserve ventilatoire qui limitent la réponse respiratoire à l'effort. Par ailleurs, le retentissement des BPCO sur la circulation pulmonaire, notamment avec HTAP fixée, peut rendre catastrophique les modifications hémodynamiques lors du scellement.

Évaluation de l'appareil digestif

L'intérêt de cette évaluation repose sur la recherche d'un saignement occulte. Les patients douloureux sont volontiers traités par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) au long cours et les gastralgies ou les anémies silencieuses, d'origine digestive, sont fréquentes. La thromboprophylaxie nécessite un traitement anticoagulant et il est donc indispensable de détecter toute lésion à potentiel hémorragique dès la consultation, afin de la traiter. De plus, un traitement par AINS est souvent prescrit en postopératoire, dans le but d'éviter les ossifications périprothétiques et dans un but antalgique.

Détection et traitement de tous les foyers infectieux

Une prothèse de hanche ou de genou est un corps étranger, dont l'infection peut être dramatique en termes de pronostic fonctionnel et de durée d'hospitalisation. Il est donc nécessaire de traiter toute infection pré-opératoire, urinaire, dentaire ou autre, en évitant, si possible, les antibiotiques à fort pouvoir de sélection sur le staphylocoque, première bactérie en cause. La détection, dès la consultation, d'une population à risque infectieux particulier est désormais de pratique reconnue : patients venant de réanimation, avec une hospitalisation prolongée datant de moins de six semaines en établissement de rééducation ou de médecine, et une prise d'antibiotiques à spectre élargi dans les six semaines précédant l'hospitalisation [7]. En effet, cette population est à risque de portage chronique de bactéries multirésistantes (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline et entérobactéries sécrétrices de bêtalactamases). Ce dépistage justifie, dès la consultation, l'étude de la colonisation bactérienne (par écouvillon nasal et/ou anal et permet l'adaptation de l'antibioprophylaxie péri-opératoire à ces nouvelles données microbiologiques).

Stratégie transfusionnelle

L'épargne de sang homologue, malgré la déleucocytation systématique des concentrés globulaires (CGR) est justifiée chaque fois qu'elle est possible, mais il faut essayer de s'adapter aux besoins réels des patients pour augmenter le rapport bénéfice/risque des techniques. En résumé, la stratégie transfusionnelle a pour but d'éviter toute transfusion et commence en consultation d'anesthésie [8] par, entre autres, la correction de l'anémie, très fréquente chez le sujet âgé (Figure 36-1, [3]). Puis, pendant l'intervention, l'utilisation de l'acide tranexamique a été une

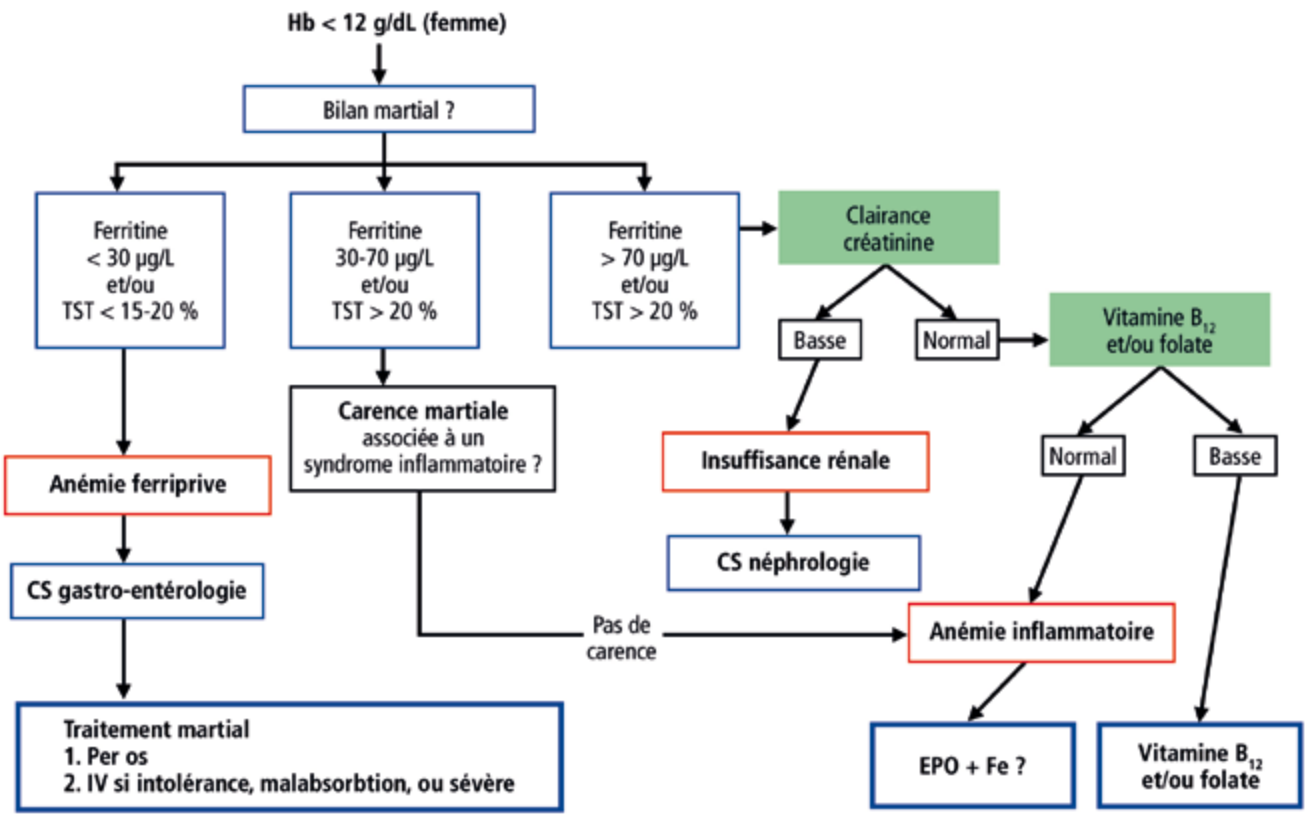


Figure 36-1 Détection, évaluation et traitement d'une anémie pré-opératoire en chirurgie orthopédique réglée (d'après [3]).

révolution en termes d'épargne transfusionnelle permettant une réduction de 35 % des transfusions [9]. Pour connaître ses besoins avant de décider de l'utilité d'une technique d'épargne sanguine, il faut calculer a posteriori le saignement médian sur vingt interventions de même type (perte sanguine estimée). Pendant la consultation d'anesthésie, il est nécessaire de calculer le saignement que le patient peut supporter sans aucune transfusion (perte sanguine tolérée), afin de déterminer la nécessité ou non d'une technique d'épargne sanguine. Celle-ci est nécessaire seulement si la perte tolérée est inférieure à la perte estimée. Plusieurs moyens sont disponibles.

Transfusion autologue programmée (TAP)

Les indications actuelles de la TAP sont très limitées, cependant elles doivent être réévaluées régulièrement en fonction de la pénurie de sang et des risques émergents non connus. En effet, les risques prévenus par la TAP sont essentiellement les risques de transmission du VIH, de l'hépatite C, B et du Creutzfeld-Jakob. Ces risques actuellement sont très bas. En effet, le risque viral cumulé d'une transfusion homologue est inférieur à 1/819 000, mais les risques non prévenus par la TAP sont l'erreur ABO et le risque infectieux. Ce risque cumulé pour toute transfusion (autologue et homologue) est de 1/55 000. La TAP réduit par cinq un risque très bas, mais l'anémie engendrée par les prélèvements de TAP multiplie par trois un risque très élevé. Au total, faire une TAP multiplie par 2,6 le risque global lié à la transfusion.

Érythropoïétine (EPO)

Il est souhaitable d'optimiser les prescriptions d'EPO pour augmenter le bénéfice coût/risque induit. En effet, l'efficacité de l'EPO augmente avec le délai (commencer si possible à J–30), les réserves de fer (prescrire 200 à 300 mg/j par voie orale) et la dose (600 UI/kg, soit 40 000 UI par semaine chez un adulte, ou 500 mg de fer en IV par semaine et par injection d'EPO). Il est reconnu qu'une injection de 40 000 UI d'EPO par semaine permet en moyenne sur trois semaines d'augmenter de 2 % l'Hte par semaine.

Pour obtenir une Hb entre 14 et 15 g/dL maximum à J–1, il suffit de s'adapter à l'Hb du patient en consultation d'anesthésie : soit 4 injections d'EPO si Hb = 10 g/dL ; 3 injections si Hb = 11 g/dL ; 2 injections si Hb = 12 g/dL ; 1 seule injection si Hb = 13 g/dL.

Le fer est indispensable à l'élaboration des GR. En cas de syndrome inflammatoire, privilégier le fer IV, mieux réabsorbé. En effet, les échecs de l'EPO sont liés à une mauvaise absorption du fer. Il est autorisé de prescrire à domicile du fer IV sous forme de Ferinject® selon l'AMM, mais à partir de fin 2013, la perfusion devra être faite en milieu hospitalier. En cas d'intolérance au fer oral ou de syndrome inflammatoire, la dose idéale par injection d'EPO serait de 500 mg/100 mL de sérum physiologique en 15 minutes. Même en cas de ferritinémie normale, la prescription de fer est indispensable car la ferritine est une réserve de fer qui libère celui-ci trop lentement dans la circulation. Cependant, l'hémosidérose est une contre-indication au fer. En postopératoire (fer per os non réabsorbé à cause du syndrome inflammatoire qui augmente l'hepcidine), il ne faut pas hésiter, après un traitement par EPO, à prescrire du fer IV, car associé aux réticulocytes très élevés après une EPO, la fabrication des GR sera accélérée.

Antifibrinolytiques [10]

L'acide aminocaproïque n'a aucune efficacité sur l'épargne sanguine. L'aprotinine n'est plus commercialisée actuellement.

L'acide tranexamique a toujours été évalué sur de petits effectifs de prothèse (hanche et genou) de première intention. Cependant, deux méta-analyses retrouvent une épargne transfusionnelle de 35 % après PTG et 28 % après PTH avec ce produit. En pratique, il est souhaitable de faire plusieurs bolus de 1 g (15 mg/kg) sur les 12-18 premières heures. Par exemple, 1 g avant le lâcher de garrot (ou à l'incision, en l'absence de garrot), puis 1 g à H+3 et toutes les 4 heures jusqu'à 6 heures le lendemain matin. Si RPTH, 1 g à l'induction + 500 mg/h jusqu'à la fin de l'intervention et toutes les 4 heures jusqu'à 6 heures du matin.

Bénéfice/risque : respecter les contre-indications

L'acide tranexamique et l'EPO ont les mêmes contre-indications : toute pathologie artérielle sévère ou mal équilibrée (artérite des membres inférieurs, AVC, IDM, cardiopathie ischémique récente ou mal équilibrée et HTA mal équilibrée ou sévère...).

Récupération péri-opératoire (per- et postopératoire, avec et sans lavage)

- **Indications** : saignement supérieur à 15 % de la volémie. En pratique, utile dans les reprises, et seulement parfois dans la chirurgie de première intention si VST inférieure à 4000 mL (femme de poids inférieur à 60 kg). **Contre-indications** : tumeur, infection, emploi de bétadine peropératoire, métallose. Et non si VIH+, HCV+, ...

Les règles de sécurité impératives sont à respecter : en effet, le sang homologue n'a jamais été aussi sûr, c'est pourquoi toutes ces techniques doivent pouvoir s'aligner en produisant du sang de la qualité actuelle de l'homologue.

- Fiche dans le dossier transfusionnel indiquant tout depuis le branchement du système jusqu'à la retransfusion (numéro du lot des consommables utilisés, nom du chirurgien, de l'anesthésiste, heure du branchement, Hb successives du patient...). La durée maximale avant la fin de la retransfusion est de 6 heures et cette transfusion doit être terminée en SSPI. De plus, il faut vérifier « périodiquement » sur le sang transfusé : Hb plasmatique (libre) pour vérifier les pressions d'aspiration mais norme = ?, protéines (vérification du lavage), volume, Hte ou Hb du sang transfusé (vérification de la centrifugation) et enfin bactériologie (nombre de germes admis par mL non précisé).

Seuils transfusionnels

En fonction du patient, du segment ST, de sa tolérance et de ses antécédents, mais en pratique après l'avis d'experts ; il ne faut jamais transfuser si 10 g/dL et presque toujours en dessous de 7 g/dL :

- ASA 1 et 2 : 7-8 g/dL ;
- ASA 3 et sujets âgés : 9 g/dL ;
- cardiopathie ischémique et insuffisance cardiaque : 10 g/dL, jamais au-dessus de 10 g/dL.

Anticiper ces seuils décidés pour ne pas descendre en dessous signifie fixer des seuils différents en SSPI et en salle, en fonction de la cinétique du saignement des différentes interventions. Par exemple, après PTH et PTG, le seuil en SSPI = 9 g/dL afin d'obtenir 8 g/dL en salle le lendemain matin. Si on n'anticipe pas, il faudrait faire des HemoCues® toutes les deux heures !

Il est nécessaire de faire boire abondamment les patients dès le retour en salle pour éviter un seuil anormalement élevé d'hypovolémie lorsqu'il existe des saignements postopératoires.

Réhabilitation

Si des difficultés à la marche avec béquilles, une fatigue ou des malaises apparaissent, une augmentation du seuil transfusionnel ou une discussion sur l'opportunité d'une injection d'EPO à J0 chez ces patients sont à envisager. Après une fracture du col du fémur, la reprise de la marche est un facteur prédictif de diminution de la mortalité à six mois.

Conclusion

La stratégie actuelle tend vers l'association de techniques permettant d'éviter toute transfusion (EPO + acide tranexamique ± récupération péri-opératoire). Cependant, il ne faut surtout pas oublier que le risque mortel lié à l'absence de transfusion est plus important que le risque transfusionnel actuellement.

Évaluation des problèmes de coagulation

Certaines interventions sont hémorragiques et nécessitent une thromboprophylaxie prolongée. Cependant, les examens d'hémostase en pré-opératoire ne sont pas recommandés, seul un interrogatoire ciblé permet de déterminer leur prescription.

L'interrogatoire doit être détaillé, à la recherche d'une maladie de Willebrand, ou surtout d'un traitement par l'aspirine ou autre anti-agrégant plaquettaire. En effet, la prise d'aspirine est très fréquente chez les patients âgés et ne doit jamais être arrêtée. Seuls le clopidogrel, le ticagrélor seront arrêtés 4 à 5 jours et le prasugrel 7 jours avant l'intervention soit sans aucun relais pour une reprise 24 à 48 heures en postopératoire, soit ils peuvent être remplacés par de l'aspirine en péri-opératoire (8 jours avant et 8 jours après).

La prescription des bas de contention graduée n'est plus d'actualité, seuls les mi-bas peuvent être prescrits, ils seront posés au bloc opératoire dès la fin de l'intervention si le risque thromboembolique est élevé.

Envisager le type d'anesthésie et l'analgésie dès la consultation

L'anesthésie générale (AG) comme l'anesthésie locorégionale médullaire ou périphérique peuvent être proposées selon le type d'intervention. La consultation est le meilleur moment pour discuter avec le patient des avantages et des inconvénients des deux méthodes, en fournissant tous les éléments : durée d'intervention, position, durée de l'analgésie postopératoire, nausées, céphalées, rétention d'urine... permettant au patient d'exprimer sa préférence. Actuellement, il n'existe pas de différence entre AG et ALR médullaire au niveau de la morbidité et de la mortalité.

La douleur postopératoire ne doit plus être considérée comme un tribut obligatoire de la chirurgie osseuse : des moyens d'analgésie efficace sont à la disposition des patients. Leur mise en œuvre sera discutée, cas par cas, dès la consultation pré-opératoire, en fonction de la structure de soins et de surveillance péri-opératoire, et rédigée dans un véritable protocole d'analgésie, détaillé auprès du patient.

Prescription des examens nécessaires

Pour permettre une pleine efficacité à cette consultation, le patient arrive avec des examens pré-opératoires prescrits par le chirurgien (selon l'ordonnance établie par l'anesthésiste). Ces examens sont le plus souvent, en cas de prothèse, par exemple :

– un examen dentaire (éliminant un foyer infectieux) ;

– un examen cytobactériologique des urines (ECBU) permettant un traitement adapté dès la consultation ;

– un ECG si l'âge est supérieur à 50 ans ou s'il existe une pathologie favorisante ;

– des examens biologiques : NFS (anémie ?), plaquettes (HBPM), ferritine ou, mieux, coefficient de saturation de l'hémoglobine (traitement martial), CRP (infection ?) et créatininémie ou plutôt clairance de la créatinine (AINS et anticoagulant).

Évidemment, certains examens sont injustifiés en l'absence de chirurgie prothétique.

À la fin de cette consultation, le délai d'un mois permet :

– de corriger une anémie pré-opératoire et de prescrire l'érythropoïétine associée au fer si 10 < Hb < 13 g/dL et l'absence de contre-indication ;

– de demander éventuellement un avis spécialisé cardiologique, urologique, gastro-entérologique, hématologique, ... ;

– de prescrire un traitement martial oral (200 mg à 300 mg par jour) ou IV (Ferinject®, le seul autorisé à domicile), désinfectant urinaire en cas d'infection, un pansement gastrique en cas d'anémie sous AINS, des bas antithromboses, un examen complémentaire (dont une colonisation bactérienne pour les groupes à risque précités) et/ou une préparation (respiratoire, cutanée, métabolique...) justifiés par la pathologie du patient.

Conclusion de la consultation

Le dossier est conclu avec une évaluation du risque et le patient a reçu une information complète (risque anesthésique, transfusionnel, analgésie...). Dans ce type de chirurgie fonctionnelle, l'information éclairée des risques est essentielle pour guider la décision de consentement du patient. Au cas où le médecin qui fait la consultation n'est pas assuré d'effectuer l'anesthésie, il en prévient le patient.

Pendant l'intervention

Lors de la visite, la veille de l'intervention, le médecin prend connaissance du dossier, vérifie qu'aucun événement nouveau n'est survenu depuis la consultation, et arrête la stratégie définitive per- et postopératoire en informant le patient de la procédure.

Antibiotiques

Antibioprophylaxie [7]

Elle permet de réduire le taux d'infection de 4 % à moins de 1 % en chirurgie prothétique articulaire. Elle est commencée dès la prise en charge du patient et au moins 30 minutes avant l'incision. Les gestes invasifs d'ALR doivent être pris en compte dans le *timing* de l'antibioprophylaxie. L'entretien pendant l'intervention est essentiel, avec réinjection toutes les 2 ou 3 heures (selon la demi-vie du produit) si l'intervention est longue ou enfin juste avant le lever du garrot.

La cible est le *Staphylococcus aureus* méthi-sensible (SMS), retrouvé dans plus de 70 % des infections, mais aussi le streptocoque et l'*Escherichia coli*. Cependant, 2 à 5 % des patients hospitalisés dans un service d'orthopédie « froide » sont porteurs à l'entrée d'un staphylocoque méthi-résistant, justifiant un dépistage de ces groupes à risque.

Antibiothérapie curative

Toute infection, quel que soit le site (urinaire, pulmonaire, cutanée, cathéter...), nécessite une antibiothérapie curative. La présence d'un matériel prothétique (comme dans la chirurgie cardiaque) est sensible à toute bactériémie. Dans ce cas, le traitement doit être débuté précocement sur des arguments probabilistes, puis secondairement adapté aux résultats bactériologiques. Les mesures d'antibioprophylaxie devront être adaptées à ce nouvel environnement microbiologique

Problèmes cardiopulmonaires contemporains du scellement

Le ciment utilisé pour sceller est du méthacrylate de méthyle. C'est un monomère liquide qui se mélange de façon extemporanée à un polymère (poudre). La pâte obtenue durcit en quelques minutes et dégage une réaction exothermique de 80 à 96 °C. Les Anglo-Saxons la nomment BCIS (pour *Bone Cement Implantation Syndrome*) ou syndrome d'implantation [11]. Les anesthésistes d'orthopédie l'appelaient autrefois le « choc au ciment ». Il s'agit d'une pathologie peu connue et peu publiée dans la littérature jusqu'à l'article de Donaldson de 2009 [11]. Il a réalisé, avec son équipe de Manchester, une bibliographie exhaustive et proposé une définition du BCIS, des patients à risque et de la prise en charge de cette pathologie.

Les manifestations cardiopulmonaires contemporaines du scellement ont été attribuées au ciment par le passé. En fait, un même syndrome est décrit au cours des PTH non cimentées et lors des manipulations chirurgicales intramédullaires : alésage, enclouage. Plusieurs mécanismes physiopathologiques (effet histaminolibérateur...) ont été proposés puis réfutés. La nature embolique de ces troubles est désormais admise grâce à l'échographie transœsophagienne (ETO) [12]. En effet, deux conditions sont nécessaires pour créer l'événement embolique : une cavité médullaire alésée et une hyperpression dans le fût fémoral.

Cavité médullaire alésée

Plus la surface alésée est vaste, plus l'ouverture des sinus veineux osseux est importante, et plus le nombre d'accidents augmente (de 0,02 à 0,12 %). La structure osseuse joue également un rôle : plus l'os est ostéoporotique, plus le nombre d'accidents est élevé. Celui-ci varie entre 1,5 % et 10 % dans les fractures du col du fémur. En revanche, dans les reprises de PTH, il existerait une pseudomembrane scléreuse réduisant l'interface os-ciment, qui protégerait des phénomènes emboliques.

Augmentation de la pression

L'augmentation de la pression dans le fût médullaire, par introduction de matériel prothétique, va causer l'expulsion, par l'intermédiaire des sinus veineux osseux, des micro-emboles. Cette hyperpression est corrélée à la durée de passage et à la quantité du matériel embolique visualisé au niveau de l'oreillette droite. De plus, cette hyperpression dans la cavité médullaire peut être majorée par le ciment, permettant ainsi l'expulsion du contenu médullaire dans le système veineux.

Migration de l'embole

L'embole va donc migrer, à partir de sinus veineux osseux, via la veine fémorale, jusqu'à l'oreillette droite, et ceci quelle qu'en soit sa nature : moelle osseuse, graisse, ciment, matériel fibrinocruorique et, surtout, air, dont le volume augmente sous l'effet de la chaleur dégagée par le ciment. La réalité de ces embolies est certifiée par l'échographie transœsophagienne qui a mis en évidence des thrombi de 1 à 5 cm. Cependant, ni la quantité, ni le volume, ni la durée de l'embolisation n'ont pu être corrélés aux manifestations cliniques [10]. L'embole crée une obstruction mécanique et la réponse pulmonaire intervient dans les différences de tableau clinique, comme dans la classique embolie fibrinocruorique. Les accidents majeurs sont la conséquence du dysfonctionnement du cœur droit, qui retentit sur le cœur gauche, entraînant une chute du débit cardiaque avec arrêt cardiaque et troubles du rythme. Les accidents mineurs sont une hypotension artérielle et une désaturation artérielle traduisant une agression alvéolocapillaire réversible et transitoire, lors de l'alésage du fémur et du scellement fémoral.

Les patients à risque de développement d'un BCIS sont : les patients avec antécédents d'hypertension artérielle pulmonaire et les patients avec antécédents cardiaques (selon le score de la *New York Heart Association* [NYHA] classe 3 ou 4). Les facteurs de risque liés à la chirurgie sont : les fractures pathologiques dues à une vascularisation endodiaphysaire plus fragile, les fractures intertrochantériennes, et l'utilisation de tiges longues [13]. Pour ces patients, une discussion avec l'équipe chirurgicale doit avoir lieu afin de peser le rapport bénéfices/risques pour le choix ou non de l'utilisation d'une prothèse cimentée.

Traitement préventif

Le traitement préventif repose surtout sur des mesures chirurgicales :

– éliminer par d'importants lavages le contenu intracavitaire : moelle osseuse et résidus d'alésage ;

– éviter l'hyperpression dans la cavité médullaire, soit par un drain de Redon au fond de la cavité au moment du scellement, soit par un trou de trépan réalisé dans la corticale fémorale, soit enfin par un scellement rétrograde du fémur (commencé par le fond) avec un ciment liquide.

Les mesures anesthésiques visent à minimiser les conséquences cardiopulmonaires de l'embol, surtout chez un patient fragile. En effet, la ventilation avec une FiO_2 supérieure ou égale à 40 %, associée à un contrôle de la volémie, sont les mesures utiles.

Problèmes liés au garrot [14]

Le garrot, associé à la vidange d'un membre, permet d'obtenir un champ opératoire exsangue facilitant l'acte chirurgical. La grande majorité des chirurgiens le considère comme un outil indispensable. Néanmoins, des modifications électromyographiques postopératoires sont retrouvées dans 77 % des interventions sous garrot et les neurophysiologistes en usent comme modèle expérimental de douleur.

Effets du garrot

NERFS

La force de cisaillement développée par le garrot peut léser les troncs nerveux sous-jacents. Le traumatisme est corrélé à la pression de gonflage et à la durée.

MUSCLES

La tolérance du muscle à l'ischémie a deux conséquences cliniques : la limite supérieure du temps de pose du garrot égale 90 minutes pour le membre supérieur et 120 minutes pour le membre inférieur, le temps de reperfusion entre deux périodes consécutives d'ischémie est de 5 à 10 minutes.

MÉTABOLISME ANAÉROBIE

Le métabolisme anaérobie aboutit à la production de lactates, la paralysie induite et l'hypothermie du membre augmentent la tolérance à l'ischémie. Cette ischémie entraîne une fibrinolyse expliquant ainsi les effets bénéfiques de l'acide tranexamique.

L'hypoxie et l'acidose entraînent la libération de myoglobine, d'enzymes intracellulaires et de potassium. La thromboxane A2 est libérée localement par rupture de l'endothélium vasculaire. Au lâcher de garrot, il apparaît une baisse de la température centrale de 0,7 °C, la saturation veineuse en oxygène peut chuter de 20 %, des augmentations de la $PaCO_2$, de la kaliémie sont fréquentes.

VAISSEAUX

L'augmentation de la perméabilité capillaire est précoce et engendre un œdème distal. La veine résiste bien à la compression extrinsèque et il existe une fibrinolyse locale dans le membre ischémié. La vidange veineuse peut entraîner une migration d'embols à partir d'une thrombose veineuse pré-opératoire. À la levée du garrot, le syndrome d'ischémie-reperfusion entraîne des lésions tissulaires proportionnelles à la durée de l'ischémie et au niveau de pression choisie.

Contre-indications au garrot

Une suspicion de phlébite, un état infectieux localisé au membre, les artériopathies évoluées et les patients porteurs d'une prothèse artérielle constituent des contre-indications au garrot. Les risques sont accrus chez les diabétiques.

En cas de pathologie cardiaque, deux garrots gonflés simultanément aux membres inférieurs entraînent une augmentation brutale de la post-charge.

Chez le traumatisé crânien, l'hypertension intracrânienne est aggravée par l'HTA concomitante de l'ischémie.

Prévention des complications du garrot

Il est souhaitable d'utiliser des garrots de dimension adaptée, à pression constante régulée par un réservoir pneumatique ou électrique.

Le garrot doit être posé à la racine des membres où existe un matelas musculaire protecteur.

La pression doit être égale à PAS + 100 mmHg au membre supérieur et 350 mmHg au membre inférieur chez le sujet normotendu.

La durée ne doit pas dépasser 60 minutes pour éviter toute lésion musculonerveuse. Les épisodes de lâcher de garrot avec reperfusion séquentielle de 30 minutes ne mettent pas à l'abri des lésions d'ischémie-reperfusion.

Pour éviter ou diminuer la douleur sous ALR, préférer la rachianesthésie et associer la clonidine aux anesthésiques locaux

En cas d'HTA, il est parfois utile d'ajouter des vasodilatateurs à action courte en perfusion. Respecter les durées de garrot de 90 minutes au membre supérieur et de 120 minutes au membre inférieur.

Conclusion

Compte tenu du peu de bénéfice que peut apporter l'utilisation d'un garrot pneumatique d'orthopédie, notamment en matière d'épargne sanguine, il est important qu'il y ait de bonnes indications avec une parfaite collaboration entre l'équipe chirurgicale et l'équipe d'anesthésie. Compte tenu du fait que tous les effets secondaires liés au garrot sont clairement dépendants de la durée d'utilisation, il faut que celle-ci soit réduite au maximum. L'hémostase n'est pas en soit une indication chirurgicale. De nombreuses techniques d'hémostase se sont révélées beaucoup plus efficaces. L'emploi de garrots simultanés doit être proscrit.

Types d'anesthésie

Actuellement, il est difficile de fixer une règle générale en donnant la préférence à un type d'anesthésie, générale (AG) ou locorégionale (ALR). Les facteurs déterminants seront le type d'intervention, les antécédents du patient, les pratiques du médecin anesthésiste, les conditions opératoires (durée, température de la salle, position, ...), la nécessité d'une rééducation précoce et « dynamique » dans les premières heures et, bien sûr, les préférences d'un patient bien informé dès la consultation d'anesthésie. Au plan du saignement peropératoire, l'ALR ne semble pas avoir d'avantages par rapport à l'AG. Au niveau morbidité et mortalité, aucune méta-analyse reconnue et publiée à ce jour n'a montré la supériorité d'une technique par rapport à l'autre [15]. Toutefois, alors que sécurité, confort et autonomisation rapide du patient (*fast-track anesthesia*) deviennent des impératifs pour l'orthopédie, la place de l'ALR, au moins en tant qu'analgésie globale per- et postopératoire, devient prépondérante.

Anesthésie locorégionale

ANESTHÉSIES LOCORÉGIONALES MÉDULLAIRES

Plusieurs travaux en orthopédie montrent la supériorité de la rachianesthésie (RA) par rapport à l'anesthésie péridurale (APD). En effet, le bloc moteur est plus complet, la latence est plus brève, le bloc sensitif est plus profond avec une meilleure imprégnation des racines L5-S1 renforçant la tolérance au garrot. De plus, l'espace péridural est modifié par l'arthrose vertébrale du sujet âgé, entraînant une diffusion aléatoire de l'anesthésique local. Leur indication reste la chirurgie du membre inférieur de durée inférieure à 90 minutes et pour certains la chirurgie du rachis simple (cure de hernie discale). Principal effet secondaire, leurs effets hémodynamiques sont de plus en plus contrôlés grâce au choix des AL et des modalités d'administration.

L'anesthésique local de choix semble être actuellement la bupivacaïne 0,5 % isobare, qui offre par rapport aux solutions hyperbares, en RA, une diffusion limitée, localisée au point d'injection, peu sensible à la gravité, peu influencée par les changements de posture imposés et de durée compatible avec l'acte chirurgical. Les doses sont de plus en plus limitées avec la maîtrise du bloc et

l'utilisation des adjuvants morphiniques.

La RA continue permet théoriquement de mieux maîtriser le bloc anesthésique en hauteur et en durée, cependant les études d'évaluation de cette technique sont rares.

La technique APD + RA permet le confort peropératoire de la RA, associé à l'utilisation d'un cathéter péridural, permettant l'analgésie postopératoire. Elle cumule toutefois les effets secondaires de ces deux techniques, imposant une structure de surveillance postopératoire adaptée pour bénéficier de la qualité d'analgésie.

Les limites des ALR médullaires sont les complications inhérentes aux techniques (bloc sympathique, inconfort du patient, rétention d'urine, d'éventuelles céphalées postopératoires, levée brutale du bloc d'analgésie, interférences avec les traitements antithrombotiques…), ainsi que les limites structurelles de la surveillance postopératoire.

ALR par blocs périphériques sous échographie

Depuis l'amélioration du repérage des nerfs périphériques par neurostimulation et surtout par l'échographie, ce type d'anesthésie a beaucoup progressé. En effet, la réalisation technique, la sécurité et la réussite des blocs ont bénéficié de ce repérage plus précis. Cependant, la connaissance de l'anatomie, des dermatomes et des rôles respectifs des différents nerfs est indispensable pour pratiquer ce type d'anesthésie.

Le principal intérêt de telles techniques est une durée prolongée de l'analgésie sans les effets secondaires des analgésies médullaires. Cependant, comme toute ALR, la durée de l'anesthésie est plus limitée (inférieure à 90 minutes) par l'inconfort du patient que par les qualités pharmacocinétiques propres des AL (bupivacaïne, carbocaïne, lidocaïne, ropivacaïne) ou de leurs adjuvants (adrénaline, clonidine) et l'utilisation des cathéters permettant de prolonger les durées du bloc sensitivomoteur.

Blocs périnerveux du membre supérieur Ce sont les plus courants :

– *pour la chirurgie de l'épaule* : le bloc interscalénique classique de Winnie ou une de ses variantes a pu être revisité sur les données de la « sono-anatomie » avec des abords postérieurs et la mise en place de cathéters mieux sécurisés, mieux contrôlés dans leur positionnement [16] ;

– *pour la chirurgie du coude, de l'avant-bras et de la main* : grâce à l'apport de l'échographie, le bloc infraclaviculaire, le bloc supraclaviculaire et le bloc axillaire ont remplacé avantageusement le bloc au canal huméral plus distal. Sous contrôle des ultrasons, la mise en place d'un cathéter dans ces localisations anatomiques permet aussi une analgésie prolongée pour une kinésithérapie active et précoce, facteur de qualité du résultat à long terme de la chirurgie intra-articulaire du coude et des extrémités.

Blocs périnerveux du membre inférieur Le bloc du plexus lombaire par voie postérieure selon la technique de Winnie permet l'anesthésie et l'analgésie des territoires des trois nerfs : fémoral, cutané latéral de cuisse et obturateur, de façon plus constante que l'abord inguinal. Toutefois, le repérage échographique n'a pas augmenté sa sécurité (blocs profonds en zone très vasculaire). Ainsi, l'analgésie du membre inférieur est au mieux réalisée par des multiblocs périphériques au niveau inguinal des nerfs fémoral, cutané latéral de cuisse et obturateur, toujours aisément repérables sous échographie dans leur trajet à partir du pli de l'aine.

L'association d'un bloc sciatique à un bloc du plexus lombaire ou de ses branches terminales est nécessaire à l'anesthésie complète du membre inférieur (chirurgie du genou mais aussi chirurgie du pied et de la cheville sous garrot).

Blocs tronculaires distaux Ils sont simples à réaliser, utiles pour compléter un bloc plexique, mais également suffisants de façon isolée pour des interventions distales (chirurgie de cheville et du pied), même quand on utilise un garrot. Leur intérêt a été récemment souligné dans la chirurgie ambulatoire par la qualité de l'analgésie postopératoire réalisée.

AG associée à ALR périphérique

Associer une AG à une ALR périphérique est devenu une pratique courante. L'expression des désirs et de la satisfaction du patient, dès la consultation, se traduit souvent par : « je ne veux rien voir et rien entendre ! » Les impératifs de l'anesthésie en orthopédie sont : **sécurité et confort**. L'ALR par blocs plexiques ou tronculaires assure stabilité hémodynamique et analgésie per- et postopératoire de qualité. L'AG sédative (à doses filées, médicaments à cinétique courte) donne au patient le confort peropératoire et la sécurité d'un contrôle et d'un monitorage fiable de la fonction ventilatoire sans les effets délétères, notamment hémodynamiques, d'une anesthésie profonde classique.

Le bénéfice de l'ALR par bloc plexique ou avec cathéter d'analgésie médullaire est incontestable au niveau de l'analgésie postopératoire pour la chirurgie orthopédique lourde proximale. C'est pourquoi, de plus en plus fréquemment, on associe une forme d'AG légère « sédative » à l'ALR par bloc nerveux périphérique dans les interventions de durée supérieure à 90 minutes afin d'améliorer le confort du patient. En effet, les salles d'opération en orthopédie ont toujours un flux laminaire, qui augmente la sensation de froid d'une salle à 18 °C. De plus, les patients se plaignent souvent des bruits des instruments, tels que le marteau ou la scie, et la position sur table orthopédique est loin d'être confortable. L'escalade de la sédation, faite après agitation d'un patient devenu incontrôlable, présente un risque supérieur à celui d'une AG sédative décidée, pratiquée, et soigneusement monitorée avant l'incision.

Comment et pourquoi éviter l'hypothermie ? [17]

Pour les interventions supérieures à deux heures, il faudra agir sur la première et la deuxième phase d'hypothermie peranesthésique. La baisse initiale est attribuée à la redistribution de la chaleur entre le noyau et l'écorce [17], et elle est prévenue soit par un réchauffement cutané pré-opératoire, soit par la prise d'un vasodilatateur type calcium bloquant plusieurs heures avant l'intervention. Sur la deuxième phase, il semble, actuellement, que seules les couvertures à air chaud pulsé aient fait la preuve de leur réelle efficacité. Les conditions du succès sont la surface couverte (toujours limitée pour la PTH) et la durée d'utilisation. Éviter l'hypothermie permet surtout de diminuer le frisson postopératoire, mais est également susceptible de diminuer le saignement et le risque infectieux.

Chez le sujet âgé, l'hypothermie engendrée par la basse température de la salle d'orthopédie, associée au flux laminaire, augmente les risques. Frank et al., en 1992, ont montré, chez le patient coronarien, que l'hypothermie était le meilleur signe

prédictif d'une ischémie myocardique postopératoire. Il n'est pas sans intérêt de noter qu'ils avaient construit leur étude pour démontrer le bénéfice de l'ALR et que ce fut un échec de ce point de vue. Sous anesthésie spinale pour fracture du col du fémur, le sujet âgé a un seuil de frisson diminué de 1 °C en moyenne et l'hypothermie est beaucoup plus importante que chez le sujet jeune. En effet, la thermorégulation est perturbée au cours de la sénescence par réduction de la masse musculaire, dérèglement du thermostat central et mauvais contrôle central de la thermolyse. Certaines études ont montré une incidence supérieure de l'hypothermie sous ALR, sans compter qu'il n'est pas facile de maintenir la couverture chauffante sur un patient qui bouge !

Après l'intervention

Dès la fin de l'intervention, l'anesthésiste définit une stratégie de la surveillance et des soins postopératoires comportant l'analgésie, la thromboprophylaxie et la surveillance des complications éventuelles.

Analgésie postopératoire en orthopédie

Cette chirurgie, bien que fonctionnelle, est le plus souvent très douloureuse. En salle de surveillance postinterventionnelle (SSPI) la douleur postopératoire est évaluée deux fois plus importante en orthopédie qu'en chirurgie viscérale. Ainsi les mesures d'analgésie seront anticipées multimodales et réévaluées. Jusqu'à récemment, le *Gold Standard* était la pompe de PCA morphine. Il semble que depuis l'essor des techniques d'analgésie locorégionale (ALR), l'utilisation large des anesthésiques locaux par voie périneurale associés aux nouveaux morphiniques par voie orale permet de « libérer l'autonomie du patient du carcan des perfusions, pompes PCA et autres drains de Redon ». C'est en chirurgie orthopédique que le concept de réhabilitation fonctionnelle postopératoire a fait la preuve de son efficacité [18]. L'association d'une analgésie puissante permise par l'ALR, la « désescalade rapide » des médicaments sédatifs par voie générale, permettent : la mobilisation précoce passive puis active, la reprise de l'alimentation, la qualité du repos et du sommeil, tous facteurs de réhabilitation précoce et de préservation de l'intégrité physique et psychique si importante chez une population particulièrement âgée en orthopédie. Les relations bénéfice/risque et coût/bénéfice ne sont pas opposées dans cette indication de l'ALR.

Caractère de cette douleur

Les caractères de cette douleur sont :

– de durée brève avec un maximum entre la troisième et la sixième heure, décroît à la 36e heure ;

– sa nature et son rythme sont de type inflammatoire et le mécanisme neurogène périphérique prédomine ;

– l'intensité varie avec le type de chirurgie : (par intensité décroissante) rachis, chirurgie majeure des extrémités, arthroplasties de la hanche et du genou ; mais également avec le protocole anesthésique : débutant à la deuxième heure après anesthésie générale, la douleur est ressentie vers la huitième heure après anesthésie locorégionale. Par ailleurs, les paroxysmes douloureux pendant les exercices physiothérapiques devront être pris en compte.

Principes du traitement

On insiste actuellement sur la nécessité d'apporter un soulagement précoce et puissant :

- le caractère anticipé de l'administration d'analgésiques (par voie générale ou locorégionale) doit se faire avant même l'intégration du message nociceptif : elle sera discutée dès la consultation pré-opératoire et incluse dans le protocole anesthésique (prémédication, association peropératoire) ;
- l'utilisation de ces différents traitements en association rejoint le concept d'analgésie « multimodale » développé par Kehlet dès 1993 ;
- l'analgésie pour kinésithérapie active et passive (attelle arthromotrice), comme après ligamentoplastie du genou et PTG, est mieux contrôlée avec des blocs tronculaires proximaux, qu'avec des analgésiques centraux. Ainsi du plus simple au plus compliqué, on a démontré l'efficacité :

– *le paracétamol* tient une place indiscutable dans tous les protocoles d'analgésie en chirurgie orthopédique ;

– *les AINS* sont très efficaces après chirurgie orthopédique : ils réduisent l'œdème postopératoire, à l'origine de la douleur de type inflammatoire ; l'abstention ne relevant que de contre-indications absolues (ulcère évolutif, insuffisance rénale, allergie avérée) ;

– *les morphiniques par voie systémique* : les techniques de titration IV dès la salle de réveil permettent d'adapter au mieux les doses efficaces pour les 24h qui seront administrées par pompe à demande, préprogrammée, type PCA. Toutefois le syndrome d'hyperalgésie parfois favorisé par l'utilisation exclusive de fortes doses de morphiniques impose de réévaluer le mécanisme douloureux. L'utilisation des anti-NMDA comme la kétamine ou des modificateurs de la douleur neuropathique comme gabapentine ou prégabaline permettent de contrôler dès la SSPI ces ruptures d'analgésie et d'éviter ultérieurement une chronicisation douloureuse [19] ;

– *les blocs nerveux tronculaires aux anesthésiques locaux* (bupivacaïne, lévobupivacaïne ou ropivacaïne associées ou non à la clonidine) : l'analgésie de la hanche est réalisée par un bloc du plexus lombaire par voie antérieure (inguinal paravasculaire au mieux sous contrôle échographique) ou par voie postérieure. Pour la chirurgie du genou, l'abord du bloc 3 en 1 par la technique de perte de résistance permet la mise en place sous aponévrotique iliaque d'un microcathéter, avec des réinjections, sans risque de lésion nerveuse. Le volume injecté (bolus ou IV continu) réalise un bloc analgésique des branches terminales du plexus lombaire. Le choix d'une concentration minimale efficace et l'association à des adjuvants a pour but l'obtention de la meilleure efficacité en réduisant le bloc moteur et la toxicité systémique. Les risques sont limités à l'injection intravasculaire accidentelle avec toxicité directe de l'anesthésique local, facilement prévenus par les précautions habituelles lors de toute injection. Pour la chirurgie simple de l'avant-pied, souvent très douloureuse dans les premières heures, l'analgésie est parfaitement assurée par un bloc du nerf sciatique, en une seule injection, avec un anesthésique local de longue durée (L-bupivacaïne + clonidine). Au niveau du membre supérieur, la mise en place d'un cathéter dans la gaine du plexus brachial donne une même analgésie prolongée et modulée en fonction des besoins (kinésithérapie active ou passive) ;

– enfin *l'analgésie médullaire péridurale continue* pendant 48 heures est très efficace, mais au prix d'effets indésirables (rétention d'urine, bloc bilatéral et effets hémodynamiques). Ce mode d'analgésie nécessite une structure de surveillance plus lourde.

Dans tous les cas, les solutions d'anesthésiques locaux utilisées pour analgésie sont les moins concentrées et les AL de forme lévogyres à la moindre toxicité : lévobupivacaïne de 0,125 à 0,375 % ou ropivacaïne 1 ou 2 % associée ou non à la clonidine, qui en prolonge les effets. Les réinjections se font soit de façon discontinue toutes les 8 à 12 heures, soit au mieux en continu à la seringue programmée ou à l'aide d'un infuseur, selon un protocole prescrit pour chaque patient. L'association bolus plus continu sur des infuseurs sécurisés et programmables personnalise au mieux la réponse à la douleur spécifique de chaque patient. Cette prise en charge de la douleur associée aux autres mesures de réhabilitation rend compte de l'amélioration du pronostic fonctionnel et de la diminution de durée d'hospitalisation.

Thromboprophylaxie [20] (*voir* Chapitre « Prévention de la thrombose »)

Il est courant de dire que la chirurgie orthopédique est un modèle expérimental de thrombose. L'embolie pulmonaire reste une des causes principales de mortalité imprévisible après chirurgie orthopédique des membres inférieurs. Cependant avec une prophylaxie adaptée, le risque actuel d'EP fatale est de 0,02-0,05 % comme le montrent les dernières études sur les nouveaux anticoagulants oraux [21].

Survenue et localisation ou histoire naturelle de la thrombose

Après arthroplastie de hanche, le risque de thrombose veineuse profonde (TVP) attestée par phlébographie est de 50 %, sans prophylaxie. Le tiers de ces TVP se situe dans le réseau proximal (veines fémorales, iliaques et poplitées). L'importance de cette localisation explique le risque élevé d'embolie pulmonaire (EP) : 4 % dont la moitié sont mortelles. De plus, un tiers des TVP totales sont controlatérales à la hanche opérée, mais elles sont distales. L'étude des dates de survenue révèle deux pics : J+3 et J+13 sans préjuger de la date de formation du thrombus qui est le plus souvent peropératoire.

Il est important de noter les grandes différences des TVP après prothèse de genou. Le risque de TVP est supérieur à 38 % en dépit d'une prophylaxie adaptée. Ces TVP sont distales essentiellement et homolatérales au genou opéré. Pour la fracture du col du fémur et les fractures du plateau tibial, la TVP se constitue très rapidement après la fracture et le risque emboligène est très élevé. Le délai recommandé pour opérer une fracture du col du fémur, infé-rieur à 48 heures, est lié surtout au risque d'EP.

Prophylaxie thrombo-embolique [20]

La prévention de la TVP commence par une meilleure connaissance des différents niveaux de risque, cependant le risque chirurgical domine.

Le risque de TVP diminue de 50 à 80 %, selon la méthode employée, et selon la chirurgie. Après une chirurgie pour prothèse totale de genou (PTG), les résultats obtenus avec les héparines ou AVK sont moins bons que pour la chirurgie de la hanche (PTH). En effet, il reste actuellement 38,8 % de TVP totales et 7,6 % de TVP proximales après PTG, alors que pour la PTH, les TVP totales sont à 16,4 % et seulement 3,8 % de proximales. Les traitements les plus efficaces sont le rivaroxaban, l'apixaban, les pentasaccharides, puis le dabigatran etexilate et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) à doses élevées.

DURÉE

Il est recommandé de continuer la prophylaxie jusqu'à déambulation normale, ce qui implique le déroulement complet du pas avec appui plantaire. La durée de la prophylaxie a fait l'objet actuellement de plusieurs études après chirurgie de la hanche qui montrent que le risque de TVP, après PTH, persiste 4 à 6 semaines après l'intervention. La durée de la prophylaxie après PTG est très discutée actuellement, mais il semble que la durée du risque soit aussi d'un mois [22].

Diagnostic d'une TVP

L'examen diagnostique de référence reste la phlébographie, mais l'échographie Doppler peut être plus performante lorsqu'il existe une localisation sur la veine fémorale profonde ou les veines jumelles. De plus, cet examen, non invasif, peut être répété et permet une surveillance régulière de la TVP. Cependant, en l'absence de signe clinique, l'échographie Doppler ne retrouve une thrombose que dans 60 % des cas par rapport à la phlébographie. Le taux des D-dimères (ELISA) inférieur à 0,5 µg/mL est un très bon signe prédictif négatif, mais n'est plus déterminant lorsque ce taux est anormal, comme dans les 5 premiers jours postopératoires. On considère actuellement que le dépistage systématique aboutit à une prescription d'anticoagulant à dose thérapeutique sur des TVP qui auraient probablement disparu sous l'action de la fibrinolyse physiologique, donc entraînant un risque supérieur au bénéfice.

Place des nouveaux antithrombotiques en prophylaxie thrombo-embolique [20]

Avec la découverte de la conformation moléculaire en trois dimensions des facteurs de coagulation, les chimistes ont pu localiser précisément le site ou les sites actifs de ces molécules pour les inhiber directement et spécifiquement. Cette spécificité permet de prévoir beaucoup mieux l'effet anticoagulant et donc d'éviter la surveillance biologique de la coagulation. Leurs contre-indications communes sont les femmes enceintes, l'allaitement, l'insuffisance hépatique et rénale sévères.

- Les HBPM restent l'anticoagulant de référence en orthopédie du fait de leur maniabilité et de l'importance du recul les concernant. Ce sont les seuls qui sont autorisés en relais des AVK, associés au clopidogrel, et tolérés chez la femme enceinte et chez l'insuffisant rénal sévère en prophylaxie.
- Le dabigatran étexilate (Pradaxa®) [21] anti-IIa spécifique oral atteint sa concentration maximum en 2 à 4 heures et est éliminé exclusivement par le rein, sa demi-vie est de 14 à 17 heures. Il est prescrit normalement à la dose de 220 mg/j. Mais son grand avantage est sa faible dose (150 mg/j) qui a reçu une AMM particulière chez les sujets fragiles, âgés de plus de 75 ans, et/ou insuffisants rénaux modérés, sujets de plus en plus fréquents en chirurgie orthopédique.
- Le rivaroxaban (Xarelto®) [13] anti-Xa direct, à la dose de 10 mg/j par voie orale, atteint sa concentration maximum en 2 à 4 heures après une prise orale, sa demi-vie chez les patients est de 7 à 11 heures, mais seulement 33 % est éliminé sous forme active par le rein. C'est actuellement le seul anticoagulant à réduire les thromboses symptomatiques significativement, c'est donc le plus efficace actuellement. Dans toutes les études, il n'existe pas de différence significative sur les saignements majeurs selon une définition qui exclut les saignements sur le site chirurgical. Cependant,

il existe une légère augmentation du saignement quel que soit le critère en comparaison avec l'enoxaparine. Les principales interférences médicamenteuses sont les antifungiques azolés et le ritonavir.

- L'apixaban (Eliquis®) a eu l'AMM européenne. Cet anti-Xa direct, à la dose de 2,5 mg matin et soir, est commencé 12 à 24 heures après l'intervention, il atteint sa concentration maximum en 2 à 4 heures et sa demi-vie est de 12 à 14 heures. La par-ticularité de cet anti-Xa est son élimination par voie hépatique à 75 % et 25 % seulement par voie rénale, ce qui serait intéressant chez les insuffisants rénaux modérés. Les études de phase III ont montré une meilleure efficacité (significative) sur les TVP totales et majeures, sans aucune augmentation des saignements majeurs.

En effet, le fait de commencer le lendemain de l'intervention en utilisant la moitié de la dose répartie matin et soir a permis, tout en gardant une meilleure efficacité, de diminuer les saignements du site opératoire. Il paraît particulièrement intéressant après PTG, car tout en gardant une supériorité sur les événements majeurs, il y a une tendance importante à diminuer le saignement [23].

Quelle place pour le fondaparinux à la dose de 2,5 mg/j aujourd'hui

L'étude OASIS 5 démontre l'efficacité et la très bonne tolérance de la dose de 2,5 mg/j de fondaparinux en comparaison de l'enoxaparine à dose thérapeutique dans les syndromes coronariens aigus (en l'absence de stent, selon son AMM). Cette dose (associée à l'aspirine), prophylactique en orthopédie, paraît par conséquent particulièrement indiquée chez les patients coronariens non stentés et les diabétiques. Elle permet, en effet, d'éviter une dose thérapeutique d'HBPM en cas d'élévation de la troponine I en postopératoire immédiat et ainsi de diminuer le risque de saignement tout en protégeant parfaitement le patient sur le plan coronarien. En revanche, le fondaparinux 1,5 mg/j qui a l'AMM, mais n'est pas commercialisé en France, s'adapte parfaitement aux sujets insuffisants rénaux modérés

En pratique : comment choisir l'anticoagulant après chirurgie orthopédique (Tableau 36-I)

Actuellement, compte tenu de toutes ces données, il apparaît important pour optimiser le bénéfice/risque de réserver la dose de 150 mg/j de dabigatran aux sujets fragiles à risque de saignement (> 75 ans, insuffisants rénaux modérés) et plutôt le rivaroxaban (10 mg/j) aux sujets jeunes, à risque thrombo-embolique élevé et obèses. L'apixaban paraît parfaitement indiqué après PTG car l'hématome augmente le risque d'infection et l'apixaban aurait une tendance à diminuer le saignement après PTG. Le fondaparinux paraît le mieux adapté chez l'insuffisant coronarien non stenté et les patients diabétiques qui sont très souvent coronariens.

Cependant, la voie orale le jour de l'intervention pose quelques problèmes.

En effet, dans toutes ces études avec ces nouveaux anticoagulants, il existe 20 % de nausées et vomissements et par conséquent la dose orale le jour de l'intervention peut ne pas être parfaitement réabsorbée chez un patient à jeun.

Les malades sortent de la salle d'opération à des horaires très différents entre 10 heures et 16 heures ; si on veut respecter l'AMM et donner le dabigatran 1 à 4 heures après la fin de l'intervention, le rivaroxaban 6 à 8 heures après, la première prise d'anticoagulant va s'étaler entre 11 heures et 4 heures du matin selon l'heure de sortie du bloc et le médicament choisi. Et théoriquement le lendemain, il faudrait respecter 24 heures d'écart, donc tous les patients devraient avoir des horaires décalés pendant toute la durée du traitement.

C'est pourquoi, nous suggérons de commencer avec une HBPM le soir de l'intervention pour tous les patients à la même heure et de reprendre avec un autre anticoagulant 24 heures après à la même heure. Ceci d'autant plus que l'acide tranexamique est largement utilisé et que l'anticoagulation doit être sûre après un antifibrinolytique. Ainsi, pas de problème si nausée ou vomissement et tous les anticoagulants sont donnés à la même heure.

Conclusion

La prophylaxie des accidents thrombo-emboliques, tant en chirurgie orthopédique qu'en traumatologie, reste un problème de grande actualité. De nombreux travaux sont encore nécessaires, concernant surtout l'heure du début et la durée du traitement. Des nouvelles molécules orales, synthétiques sont actuellement sur le marché, associant l'efficacité et la tolérance sans surveillance biologique.

Enoxaparine 40 mg/j	*Apixaban 2,5 mg x 2 par j à J+1 Pour la PTG*	*Dabigatran 150 mg à J+1*	*Rivaroxaban 10 mg à J+1 pour la PTH*
A J0 pour tous les patients Femme enceinte Relais AVK et Plavix® Traitement curatif Si insuffisance rénale sévère	Risque thrombo-embolique	Sujets de plus de 75 ans Insuffisants rénaux modérés Poids inférieur à 55 kg	Risque thrombo-embolique
		Contre-indications principales	
TIH	Ketoconazole Ritonavir Insuffisance hépatique Insuffisance rénale sévère Femme enceinte AVK et Plavix®	Insuffisance rénale sévère Insuffisance hépatique Quinidine Femme enceinte AVK et Plavix®	Ketoconazole Ritonavir Insuffisance hépatique Insuffisance rénale sévère Femme enceinte AVK et Plavix®

Maladies particulières, fréquemment rencontrées en orthopédie

Polyarthrite rhumatoïde

Tous ces patients sont traités par plusieurs types de médicaments, le consensus actuel concernant l'arrêt pré-opératoire se limite aux anti-TNF. La durée-arrêt varie en fonction de leur demi-vie (Tableau 36-II).

Définition

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la plus fréquente (1 à 2 %) des maladies rhumatologiques inflammatoires chroniques. Cette maladie est caractérisée par une inflammation synoviale polyarticulaire chronique, douloureuse et enraidissante, qui aboutit à long terme à la déformation et à la destruction des articulations. Il s'agit d'une affection sévère, capricieuse, qui évolue par poussées imprévisibles et rémissions plus ou moins complètes. Elle reste le plus souvent localisée aux articulations et aux tissus péri-articulaires ; elle peut néanmoins se compliquer d'une atteinte viscérale (cutanée, cardiaque, pulmonaire, oculaire...) et s'accompagner de sévères vascularites. Les patients atteints de PR meurent plus souvent d'infections (9,4 % versus 1 %), d'atteintes rénale (7,8 % versus 1 %), respiratoire (7,2 % versus 3,9 %) et gastro-intestinale (4,2 % versus 2,4 %).

Étiopathogénie

Elle demeure inconnue. Les hypothèses actuelles accordent une place importante à un terrain prédisposé (HLA DR4) sur lequel interviendraient un ou plusieurs facteurs déclenchant extérieurs (infection ? alimentation ? facteur hormonal ? stress psycho-affectif ?...) ; le rôle pathogène du facteur rhumatoïde est incertain.

Risques particuliers vis-à-vis de l'anesthésie

- Risque d'intubation difficile (surtout chez les patients ayant une PR juvénile). S'il existe une instabilité atloïdo-axoïdienne (usure des ligaments par atteinte rhumatoïde des bourses séreuses de l'apophyse odontoïde de C2) avec subluxation antérieure, les patients sont stables en extension, mais la flexion peut comprimer la moelle cervicale ou le bulbe. En revanche, s'il existe une subluxation postérieure, l'extension du rachis cervical est dangereuse, l'emploi du fibroscope devenant alors indispensable. C'est pourquoi une analyse fine des clichés radiologiques cervicaux est indispensable.

De plus, la sonde d'intubation doit être de taille inférieure, car les lésions d'arthrite crico-aryténoïdienne et cricothyroïdienne rétrécissent la filière laryngée. L'ankylose temporomandibulaire limite l'ouverture de la bouche.

- Risque d'insuffisance surrénale (hydrocortisone systématique si corticothérapie au long cours).
- Risque infectieux (corticoïdes, immunomodulateurs) nécessitant une antibioprophylaxie adaptée à l'intervention et au dépistage de foyers infectieux latents.
- Risque digestif (AINS, corticoïdes), une fibroscopie œsogastrique si gastralgies.
- Risque d'ischémie myocardique (probablement inhérente au traitement corticoïde). En effet, l'évaluation de la réserve coronarienne est très difficile chez des patients, sous corticothérapie au long cours, et dont les poly-arthralgies limitent les efforts.
- Risque de fibrose pulmonaire fréquente peut se compliquer en postopératoire d'infection.

Tableau 36-II Traitement habituel des polyarthrites.

Symptomatique	*Traitement de fond*	
	Traitement courant	*Anti-TNF (depuis 2000)*
AINS Cortidoïdes Antalgiques	Salazopyrine Antipaludien (Plaquenil®) Médicaments immunosuppresseurs (Imurel®) Méthotrexate (Novatrex®) Reflunomide (Arava®)	Anti-TNF Infliximab (Remicade®) Étanercept (Enbrel®) Adalimumab (Humira®) Rituximab (Mabthera®) IL-1-Ra (Kineret®) Abatacept (Orencia®)
Ne pas arrêter	**Ne plus arrêter**	**Arrêt avant chirurgie** **Entre 3 et 4 semaines**

Spondylarthrite ankylosante (SPA)

Définition

La SPA, plus fréquente chez l'homme, correspond à une ossification des tendons. Elle atteint les cartilages des articulations et des disques intervertébraux, entraînant une éventuelle ankylose.

On la classe parmi les spondylarthropathies (rhumatismes inflammatoires avec atteinte rachidienne, sacro-iliaque et arthrites périphériques, en l'absence de facteur rhumatoïde) qui comprennent la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le rhumatisme des entérocolopathies (maladie de Crohn, de Whipple, et rectocolite hémorragique). Elle touche surtout le sujet jeune, parfois l'enfant. Elle survient sur un terrain génétiquement prédisposé (fréquence de l'antigène HLA B27 dans la SPA : 90 %) sous l'influence d'un facteur d'environnement (microbien ?).

Risques particuliers

- Intubation trachéale difficile, nécessitant le plus souvent un fibroscope, d'autant plus que l'ouverture de bouche peut être réduite par une ankylose temporomandibulaire.
- Un risque non négligeable de fracture du rachis sur la classique « colonne de bambou » et d'instabilité cervicale imposant une installation très précautionneuse sur la table d'opération.
- La colonne vertébrale généralement soudée rend l'anesthésie péridurale ou rachidienne très difficile.
- La difficulté de ventilation est liée aussi à des ankyloses costovertébrales.
- La dépression respiratoire postopératoire est à surveiller particulièrement chez ces patients.
- Le risque d'ulcère ou de gastrite hémorragique, lié au traitement au long cours par AINS, est à surveiller chez un patient sous anticoagulant.
- Curarisation prolongée si traitement par la D-pénicillamine (syndrome myasthénique limitant l'emploi des curares non dépolarisants).
- Éviter le bloc plexique interscalénique, ou surveillance de la SpO_2 indispensable, car la paralysie diaphragmatique est redoutable.

Syndrome de Loge en traumatologie : surveillance vasculaire et nerveuse ?

Troubles vasculaires postopératoires

Ils sont facteurs d'œdème. Les lésions neurologiques sont aggravées par la position du membre.

L'œdème du membre opéré n'est pas d'origine univoque : l'œdème postopératoire simple est le plus souvent inflammatoire alors que l'œdème lié à un problème vasculaire persiste et s'aggrave. Soit il est d'origine artérielle, il est alors associé aux autres signes d'ischémie, soit il est seulement veineux et lymphatique. Seules l'échographie Doppler et la prise de pression des différentes loges des membres peuvent faire la part des différents mécanismes.

Mesure initiale

La surélévation du membre opéré, ainsi que la mobilisation précoce, permettent une régression de l'œdème chirurgical non compliqué. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être un complément efficace à ces mesures.

Mécanisme

Au maximum, l'œdème peut provoquer « un syndrome de Loge » défini comme une ischémie musculonerveuse par hyperpression dans une loge aponévrotique inextensible. La douleur excessive est le premier signe du syndrome de Loge, c'est pourquoi, avant toute prescription d'antalgique, il est préférable de vérifier la mobilité active du membre. Le diagnostic par prise de pression des loges musculaires et la reprise chirurgicale précoces permettent d'éviter des lésions ischémiques définitives. En cas de risque majeur de syndrome de Loge, le rapport bénéfice/risque de l'analgésie locorégionale sera discuté entre anesthésiste et chirurgien. Un autre facteur plus fréquent d'atteinte nerveuse : les compressions directes par non respect des positions physiologiques ; ainsi, un membre inférieur laissé en rotation externe peut provoquer une paralysie du sciatique poplité externe.

Fracture du col du fémur : pourquoi les accidents sont-ils si graves ?

La fracture du col du fémur est un véritable problème de santé publique. En effet, ce n'est pas simplement la conséquence d'une chute mais, le plus souvent, le témoin d'une maladie générale du patient âgé comme l'indiquent les chiffres de mortalité après fracture du col. La létalité est de 22 % à 3 mois, dont 7 à 18 % dans le premier mois, pour atteindre 40 % à un an. Parmi les 60 % qui survivent, la moitié des patients ne sont pas autonomes à 1 an. Ces chiffres incitent à la modestie quant à la part de l'anesthésie dans le pronostic de cette fracture.

Mortalité-morbidité [24]

Les principales causes de mortalité sont l'infarctus du myocarde, la pneumopathie et l'embolie pulmonaire. Le pronostic est principalement lié à des facteurs de comorbidité préexistant à la fracture et à l'intervention : âge, degré d'autonomie, troubles psychiques sont les seuls facteurs corrélés, de façon significative, à la mortalité. Ni la technique opératoire ni la technique anesthésique n'ont pu démontrer un effet déterminant. La part directe de l'anesthésie dans ce pronostic est désormais reconnue comme minime, mais le moindre faux-pas dans la gestion péri-opératoire se paie lourdement même chez un sujet âgé en bon état physiologique.

ALR versus AG

Le débat du meilleur choix de technique anesthésique n'est pas clos : l'ALR a montré son efficacité à la condition d'un environnement opératoire parfaitement maîtrisé et d'une réhabilitation postopératoire active dès la salle de réveil. L'AG ne lui est pas inférieure et permet sur certains terrains très fragiles une meilleure adaptation des traitements à des situations mieux analysées par un monitorage fiable. L'utilisation de médicaments à cinétique courte associée à des blocs périphériques analgésiques semble une technique de choix dont le bénéfice reste à évaluer. La baisse de la responsabilité directe de l'acte d'anesthésie dans la morbidité-mortalité après fracture du col du fémur ne doit pas impliquer un désintérêt de l'anesthésiste réanimateur pour cette question de santé publique.

Thromboprophylaxie dès que possible

La thromboprophylaxie doit être débutée le plus tôt possible car la thrombose se fait au moment du traumatisme et le délai entre la chute et l'intervention est déterminant pour le pronostic vital (risque d'EP précoce).

Événements hémodynamiques

Les événements hémodynamiques pré-opératoires trouvent souvent leur origine dans l'hypovolémie fréquemment associée. Toutefois la tolérance « limite » au remplissage rapide d'une cardiopathie sous-jacente justifie souvent l'utilité d'un monitorage hémodynamique précis par des méthodes non « invasives ».

La réhabilitatin précoce diminue la mortalité

La réhabilitation postopératoire la plus précoce possible bénéficie de techniques d'analgésie proposées dès l'arrivée à l'hôpital au service des Urgences et coordonnées par le médecin anesthésiste. De plus en plus, la spécialité s'associe aux autres intervenants du soin postopératoire (gériatres, rééducateurs, chirurgiens, cardiologues, nutritionnistes). Les programmes de réhabilitation avec retour précoce à domicile ont des résultats inférieurs à la prise en charge active intense et courte en milieu orthopédique par des équipes multidisciplinaires. L'élément déterminant semble être le contrôle efficace de l'environnement douleur.

Maladie de Paget : risques particuliers

Définition

Affection osseuse fréquente, isolée ou multifocale, caractérisée par un remaniement osseux « anarchique », c'est-à-dire une augmentation de la résorption osseuse par les ostéoclastes, suivie d'une ostéoformation secondaire anarchique. Elle apparaît le plus souvent chez l'homme après la cinquantaine (fréquence de 7 % après 60 ans).

L'os formé est fragile (fissures, fractures), hypertrophié (compressions nerveuses) et peut se déformer (créant des arthropathies de voisinage) et l'hypervascularisation entraîne une hyperhémie locale dans les formes très étendues avec risque de fistules artérioveineuses et exceptionnellement d'insuffisance cardiaque. De rares cas de dégénérescence sarcomateuse ont été rapportés.

Étiopathogénie

Elle est mystérieuse : la mise en évidence d'inclusions intranucléaires d'allure virale dans les ostéoclastes a fait évoquer la responsabilité d'un virus d'expression lente. L'intervention de facteurs génétiques et le rôle favorisant ou déclenchant d'un traumatisme ont été discutés.

Risques particuliers

- Il existe un risque hémorragique peropératoire très accru, lié à une augmentation du débit sanguin local. Il faut donc prévoir une demande supérieure d'unités d'autotransfusion dès la consultation d'anesthésie. En peropératoire, les techniques de récupération sanguine, avec lavage, sont indiquées en cas de chirurgie prothétique de hanche.
- Prévoir un traitement anti-ostéoclastique pré-opératoire si hypercalcémie (calcitonine ou bisphosphonates).
- Anesthésie péridurale ou rachidienne sont à éviter sur lésion pagétique. En effet, la ponction est difficile et le risque d'hématome rachidien potentiel est réel, aggravé par la prise d'anti-agrégant plaquettaire (AINS et aspirine).

Chirurgie carcinologique

Il existe deux types de chirurgie carcinologique : celle pour exérèse carcinologique d'une tumeur osseuse primitive, en général après chimiothérapie, qui s'adresse à des patients jeunes, et la chirurgie pour métastase osseuse.

La chirurgie des métastases osseuses est essentiellement palliative et réparatrice. Palliative, car elle ne prétend pas traiter le cancer. Réparatrice, car elle cherche à redonner à l'os ses qualités morphologiques et fonctionnelles. Cependant, l'exérèse tumorale n'est envisagée qu'en cas de métastase unique. Ces techniques chirurgicales lourdes laissent de plus en plus la place aux techniques moins invasives de radio interventionnelles (radio fréquence, vertébroplasties) sollicitant l'intervention de l'anes-thésiste dans un autre environnement.

Buts

- Assurer une exérèse carcinologique pour une tumeur primitive.
- Assurer la suppression de la douleur.
- Faciliter la poursuite du traitement anticancéreux.
- Assurer rapidement la meilleure fonction possible.

Étiologies les plus fréquentes des métastases et localisations des métastases

Le cancer du sein (30 % des métastases osseuses), puis la prostate et le poumon (15 %), le rein (10 %), le tube digestif, et enfin la thyroïde. Se rencontre plus occasionnellement une origine hématologique, génitale, mélanique et ORL. Enfin, dans 9 % des cas, la tumeur primitive reste inconnue.

Localisation : les localisations rachidiennes sont les plus fréquentes (70 %), elles nécessitent un traitement chirurgical en présence de complications radiculomédullaires évolutives. De plus en plus, des gestes préventifs de radiologie interventionnelle (cimentoplasties) réalisés sous ALR permettent de prévenir ces complications médullaires. Le pronostic vital des patients atteints de telles métastases varie selon le score de Tokuhashi (nombre et localisation des métastases, cancer primitif, état général du patient et sévérité de l'atteinte radiculaire). Ce score permet de déterminer si une chirurgie d'exérèse est possible (vertébrectomie) ou si un geste uniquement palliatif s'impose.

Les autres localisations sont fémorale, humérale, ceinture pelvienne (cotyle, sacro-iliaque et sacrum isolé) et ceinture scapulaire (omoplate et clavicule) : elles sont le plus souvent traitées par radiothérapie.

Risques spécifiques

- Liés à la chimiothérapie : en dehors du risque infectieux lié à l'immunosuppression, il faut craindre essentiellement les effets secondaires sur les fonctions :
  - cardiaque avec cardiomyopathie aux anthracyclines ;
  - rénale avec le Cis-DDP ;
  - hépatique avec le méthotrexate, et les anthracyclines ;
  - hématologique : constante avec les agents les plus utilisés, prédominant sur les lignées leucocytaires, puis plaquettaires et érythrocytaires.
- Liés à la radiothérapie :
  - difficultés d'intubation si cervicale ;
  - cicatrisation plus difficile sur fibrose et troubles trophiques.
- Liés à l'hémorragie per- et postopératoire d'autant plus importante que la tumeur nécessite des larges coupes osseuses dont on ne peut pas faire l'hémostase (tumeur du sacrum ou du bassin) ou si les métastases sont d'origine rénale ou thyroïdienne. Dans ces cas, la perte sanguine peut atteindre une masse sanguine en 15 minutes avec risque d'hypovolémie majeure et la perte totale peut dépasser 3 ou 4 masses sanguines. L'acide tranexamique est particulièrement indiqué dans ce type de chirurgie.
- Liés à l'hypercalcémie (après l'ostéolyse) prévenue actuellement par les diphosphonates en pré-opératoire.

Conséquences

TRANSFUSION

- Embolisation pré-opératoire inférieure à 72 heures avant intervention si risque hémorragique.
- Réserve de sang si origine rénale ou thyroïdienne avec abords veineux corrects.
- Aucune méthode d'autotransfusion n'est recommandée actuellement, mais l'indication de l'érythropoïétine doit être commencée après la dernière cure de chimiothérapie, à la dose de 40 000 UI par semaine, associée à du fer IV car le syndrome inflammatoire empêche la réabsorption du fer per os 1000 mg/3 semaines de Ferinject®.

ANALGÉSIE POSTOPÉRATOIRE

Elle doit être particulièrement ajustée aux besoins, chez des patients habitués aux antalgiques à fortes doses. L'objectif est de prévenir le syndrome d'hyperalgésie particulièrement fréquent sur ce terrain.

- Blocs périphériques avec cathéter pour la chirurgie des membres (exemple : bloc crural pour le fémur et le genou, bloc supraclaviculaire pour le membre supérieur) présentent un rapport bénéfice/risque très intéressant.
- Pompe d'analgésie autocontrôlée (PCA et PCRA pour les blocs périphériques) et à débit continu en fonction des doses de morphiniques par voie orale ou transdermique pré-opératoire.

• Analgésie multimodale associant le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (particulièrement intéressants dans les douleurs d'irradiation rachidiennes) au clonazépam, rivotril et gabapentine (Neurontin®, Lyrica®) très recommandés en cas de douleurs neuropathiques.

• Rachianesthésie à la morphine particulièrement adaptée aux tumeurs de la ceinture pelvienne et du sacrum

ANTIBIOPROPHYLAXIE

Antibioprophylaxie plus lourde et adaptée au site opératoire (germes anaérobie et Gram+ et Gram– si chirurgie du bassin et du sacrum justifiant l'élargissement du spectre sur les BGN). Pour le staphylocoque, la Vancocine® peut être indiquée car ces patients sont porteurs très souvent d'un germe métirésistant dès l'entrée dans le service.

Reprise de PTH

Actuellement, il y a environ 100 000 prothèses totales hanche (PTH) posées en France par an, dont environ 15 % de reprises de PTH (RPTH). Ce nombre augmente régulièrement tous les ans parallèlement au vieillissement de la population, et à l'élargissement des indications de la PTH initiale à une population de plus en plus jeune. L'évaluation du bénéfice/risque est beaucoup plus difficile lors d'une RPTH. En effet, que le descellement soit septique ou aseptique, le patient ne peut plus marcher et sa douleur est très invalidante, il est donc difficile, quel que soit son âge avancé ou ses antécédents, de refuser l'intervention, mais la préparation devra être particulièrement rigoureuse.

D'emblée il faut distinguer la RPTH avec infection patente de la RPTH pour faillite mécanique : en effet, le moindre doute quant à une étiologie septique impose une démarche diagnostique et de soins différents.

Particularités pré-opératoires

• L'anesthésie : actuellement, l'association anesthésie générale (AG) à un bloc du plexus lombaire (BPL) pour l'analgésie per- et postopératoire semble la solution idéale associant le confort et la sécurité de l'AG à l'analgésie postopératoire. Le plexus lombaire par voie postérieure est plus efficace que celui réalisé par voie antérieure. Cependant, l'innervation du cotyle dépend aussi des plexus sacrés et honteux, c'est pourquoi le BPL seul ne peut suffire à l'analgésie peropératoire. L'anesthésie rachidienne n'est pas indiquée à cause de la durée de l'intervention essentiellement.

• Les problèmes liés au ciment : dans les RPTH, l'os est remanié, les sinus veineux sont moins béants ou moins nombreux et une pseudomembrane fibreuse réduirait l'interface os-ciment, protégeant en partie l'importance des phénomènes emboliques.

RPTH septique

L'anesthésiste-réanimateur se retrouve de plus en plus confronté à cette éventualité. En effet, 20 % des RPTH sont des reprises dites «septiques». Par ailleurs, tout au long de la préparation d'une RPTH, c'est le caractère septique ou non de la reprise qui devra être discuté. En effet, il s'avère que pour un certain nombre de RPTH étiquetées « non septique », plusieurs prélèvements microbiologiques et histologiques systématiques pré-opératoires révèlent l'existence d'une infection. Ainsi, évoquer une cause septique pour un descellement d'implant impose une démarche péri-opératoire et multidisciplinaire. Ceci souligne l'importance du dialogue anesthésiste-chirurgien-microbiologiste, facteur essentiel du pronostic ultérieur. Cette démarche se fait en quatre étapes :

1) confirmer l'origine septique par des prélèvements multiples pré- et peropératoires ;

2) mettre en route une procédure spécifique : antibiotiques, technique chirurgicale adaptée ;

3) élaborer une stratégie de soins peropératoire, ce d'autant plus que les défenses locales du patient sont dépassées ;

4) établir un programme rigoureux de prise en charge des soins postopératoires en tenant compte du retentissement psychologique de cette véritable maladie chronique.

CONSULTATION D'ANESTHÉSIE

C'est une étape essentielle où doit se poser la question de l'origine septique de l'altération prothétique : il existe deux éventualités cliniques.

• Arguments cliniques évidents : parfois le chirurgien adresse le patient avec un tableau aigu de cicatrice désunie et inflammatoire, fièvre, écoulement. Les signes cliniques sont associés à des signes biologiques (CRP augmentés). L'indication opératoire est déjà posée et le médecin anesthésiste s'efforce de retrouver des documents microbiologiques sur cette prothèse qui évolue mal (prélèvements sur drains de Redon, cicatrice, fistule), le type et la conduite de l'antibioprophylaxie préalable (observance, durée). De plus, il doit rechercher un contexte septique extra-osseux récent en faveur d'une infection hématogène (cutané, ORL, dentaire).

• Arguments de suspicion : le plus souvent, c'est moins net, et devant un délai raccourci de faillite mécanique d'une PTH qui n'a jamais été indolore ou dans le cadre d'une surveillance radiologique systématique avec un contexte inflammatoire, il faudra savoir évoquer une infection tardive chronique. L'anesthésiste participe alors à une enquête « policière » avec reprise complète de l'histoire clinique à la recherche d'arguments de forte présomption de contamination de l'implant (retard de cicatrisation, hématomes, drainages maintenus de façon prolongée) ou d'un terrain favorable dit « immunodéprimé » (arthrite rhumatoïde, diabète, insuffisance rénale chronique, tumeurs malignes, corticothérapies au long cours, etc.).

CONDUITE À TENIR APRÈS LA CONSULTATION

Au cours d'un véritable *staff* médicochirurgical (anesthésiste-microbiologiste-chirurgien), deux situations se présentent.

• L'infection sur prothèse est évidente et se discute alors : (exemple d'arbre décisionnel Figure 36-2) [25] :

– la stratégie chirurgicale peut se résumer en lavage simple, changement prothétique en 1 ou 2 temps. Cette décision est prise en fonction de l'histoire clinique (infection aiguë ou tardive et chronique), de l'obtention d'une preuve microbiologique et du contexte général du patient ;

– la stratégie du traitement antibiotique toujours associée au geste chirurgical et la gestion prolongée du traitement médicamenteux dont il faudra informer le patient ;

– la préparation du patient, fonction de signes locaux et généraux de gravité (sepsis syndrome) qui peuvent être au devant de la scène clinique et imposer un geste de drainage en urgence de la collection suppurée.

• Le descellement d'origine septique est douteux : c'est souvent le cas des infections tardives chroniques. Des explorations

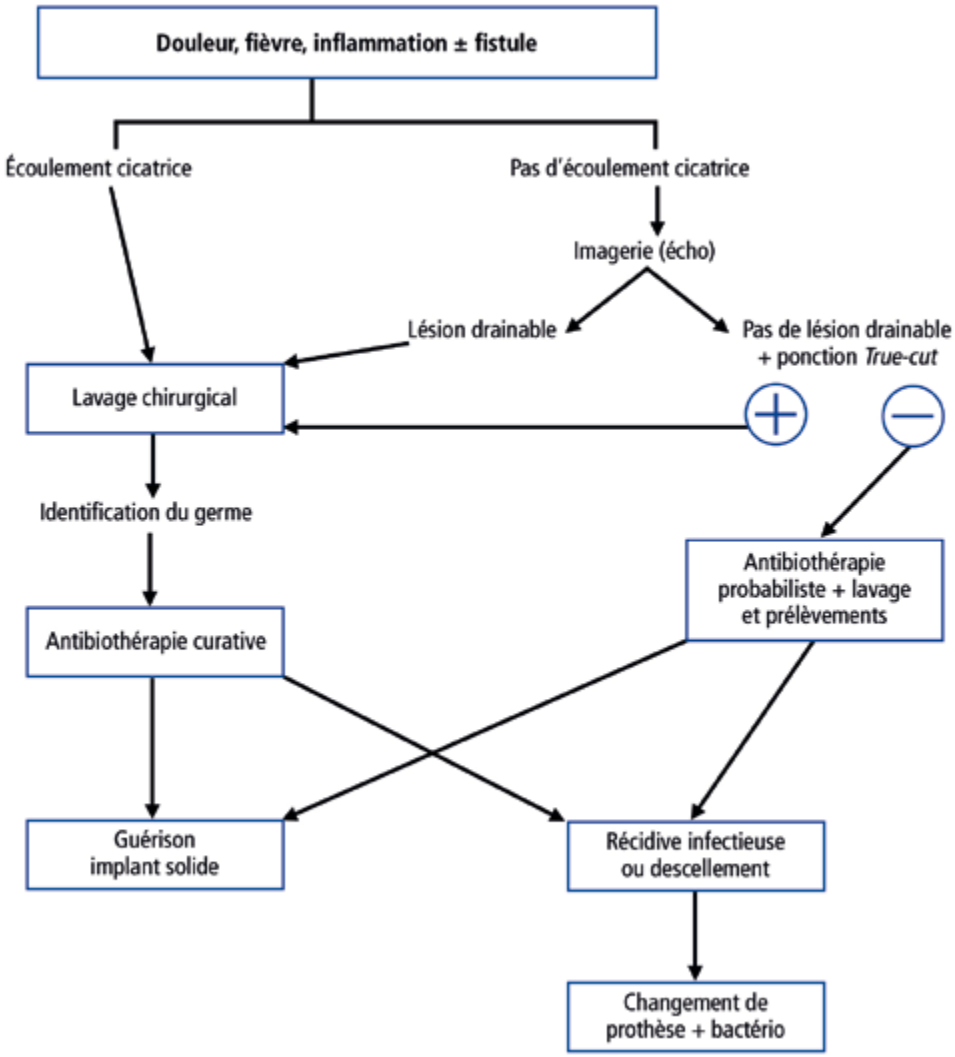


Figure 36-2 Arbre décisionnel devant une infection.

plus spécifiques permettent parfois de renforcer cette impression mais ne sont pas de pratique courante : examens isotopiques : la scintigraphie osseuse classique avec temps précoce ou couplée à la scintigraphie au citrate de gallium ou aux leucocytes marqués pourra non seulement confirmer le diagnostic mais aussi guider le chirurgien en montrant l'étendue des lésions. Dans tous les cas, il faudra s'efforcer d'obtenir des documents bactériologiques (arthrographie avec ponction) si possible avant l'intervention en sachant que bien souvent seuls les prélèvements dirigés pendant l'intervention opératoire permettront de trancher.

STRATÉGIE ANTIBIOTIQUE

Elle fait toute la difficulté de la prise en charge des RPTH septiques.

L'antibiothérapie seule est inefficace pour traiter une infection sur prothèse ; la chirurgie seule également. L'antibiothérapie sera d'autant plus efficace que l'excision des tissus nécrosés, surinfectés, et que l'ablation totale du matériel prothétique aura été effectuée.

Ce traitement répond aux critères de tout traitement anti- infectieux : un germe, une infection, une chimiothérapie, une durée :

– soit une antibiothérapie curative adaptée lorsque l'identification du germe infectant est possible avant l'intervention ;

– soit une antibiothérapie probabiliste ultérieurement adaptée en fonction des prélèvements peropératoires. Elle est bien sûr fonction de la qualité des prélèvements microbiologiques.

Prélèvements Devant une cicatrice inflammatoire, un écoulement, il faut insister sur la valeur diagnostic d'un prélèvement profond à la seringue avec ensemencement immédiat sur milieu spécifique.

En l'absence de signes locaux patents, c'est la ponction biopsie au cours de l'arthrographie qui apporte l'identité du germe. La sensibilité de cet examen est accrue lorsqu'il est couplé à une analyse histologique d'un fragment capsulaire (par aiguille *True-cut*). Toutefois, en pré-opératoire dans 30 % des cas, le germe n'a pu être isolé et c'est le prélèvement dirigé lors de l'intervention qui reste le dernier recours.

Germes

- Staphylocoques dans 63 % des cas dont près de la moitié est résistante à l'oxacilline. La caractéristique du staphylocoque dans les infections sur prothèse est d'être un germe producteur de *slime*, donc à pousse lente, parfois responsable d'infection retardée, plusieurs mois à plusieurs années après la pose initiale.
- BGN ≈ 14 % (*Pseudomonas*, KES).
- Anaérobies ≈ 8 % (*Peptostreptococcus*, *Clostridium*).
- Les associations polymicrobiennes ne sont pas rares (staphylocoques + BGN) dans 1 cas sur 4.
- Huit pour cent des infections n'ont pu être documentés.

Les molécules possibles et la durée de traitement font la spécificité de l'infection osseuse

Elles seront choisies en fonction de leur bonne diffusion osseuse et de leur bactéricidie vis-à-vis des germes isolés (Tableau 36-III).

Voies d'administration : locale ou générale ?

L'utilité d'une antibiothérapie locale reste controversée pour les poses de prothèse de première intention. Mais en cas de hanche septique, l'association antibiothérapie locale + générale est appliquée par la plupart des équipes même si l'efficacité de ces traitements locaux est encore mal établie.

Le but de l'antibiothérapie locale est l'obtention de concentrations d'antibiotiques « *in situ* » très vite bactéricide. Le risque invoqué : l'émergence rapide de mutants résistants dans les « trous » d'une molécule choisie arbitrairement.

Les modalités de l'antibiothérapie locale ne sont pas consensuelles :

– ciment imprégné d'antibiotiques, le plus souvent de gentamicine mais également de vancomicine, utilisé lors de la remise en place en 1 ou 2 temps de la nouvelle prothèse ;

– comblement de la cavité résiduelle (après ablation de la prothèse) par un ciment aux antibiotiques (réalisant une pseudoprothèse ou « *spacer* » en ciment), jusqu'à stérilisation complète du site opératoire et mise en place d'une nouvelle prothèse ;

– billes imprégnées de gentamicine, mise à la place de la prothèse infectée jusqu'à remise en place de la deuxième prothèse.

Par voie générale, la nécessité d'obtenir rapidement des taux sériques efficaces impose le choix de molécules à bonne biodisponibilité par voie intraveineuse (*voir* Tableau 36-III, Tableau 36-IV). En France, le relais per os est traditionnel, sa durée est variable (2 à 6 mois) selon les centres.

Tableau 36-III Choix de l'antibiothérapie. Classification des antibiotiques en fonction de leur diffusion osseuse (d'après [27]).

Excellente	*Moyenne*	*Faible*
Lincosamides	Bêtalactamines	Aminoglycosides
Rifampicine	Glycopeptides	
Acide fusidique	Cotrimoxazole	
Fosfomycine	Phénicolés	
Cyclines		

Modalités pratiques : antibiothérapie curative ou probabiliste

Au vu de l'enjeu fonctionnel représenté par ces infections sur prothèse de hanche, il est essentiel d'obtenir par tous les moyens une preuve microbiologique de l'infection osseuse.

- **Le plus souvent** : avant l'intervention, il faut éviter la prescription intempestive d'antibiotiques, négativant les cultures des prélèvements faits au cours de l'intervention. Il faut insister sur la fiabilité et la qualité des prélèvements dirigés par le chirurgien dans des conditions techniques irréprochables pour éviter les germes de contamination (fragments de tissus, d'os, interface os-ciment, ensemencement immédiat sur milieu standard et plus spécifiques, ...). L'antibiothérapie ne sera débutée qu'après ce prélèvement à des concentrations rapidement bactéricides par voie IV répondant aux critères d'une antibiothérapie curative (modalités, surveillance, durée 4 à 6 semaines IV puis relais per os pendant 2 mois).
- **Parfois** : l'existence avant l'intervention d'un terrain immunodéprimé, de signes généraux sévères, justifie l'antibiothérapie d'urgence dès que les prélèvements locaux et systémiques (ponction hanche, hémocultures...) ont pu être pratiqués. L'antibiotique sera choisi non plus sur preuve bactériologique, mais en fonction du terrain, de l'histoire clinique et des antécédents microbiologiques retrouvés : il s'agit d'une antibiothérapie

Tableau 36-IV Choix de l'antibiothérapie. Proposition de traitement des infections ostéo-articulaires en fonction du germe (d'après [27]).

Bactérie	*Traitement de première intention*	*Autres propositions*
Staphylocoques Meti-S	Fluoroquinolones + rifampicine, ou acide fusidique	Clindamicine + rifampicine Izoxacyl-pénicilline (oxa-cloxacilline) ou céfazoline + aminoglycoside
Staphylocoques méti-R	Glycopeptide + rifampicine, ou acide fusidique, ou fosfomycine	Fosfomycine + céfotaxime (si erythro S), ou rifampicine ou acide fusidique Rifampicine + acide fusidique
Entérocoque Streptocoque	Amoxicilline ± aminoglycoside	Glycopeptide (si amox -R)
Bacilles à Gram négatif (sauf *P. aeruginosa*)	Fluroquinolone (si acide nalidixique S) + céphalosporine de 3e génération	Fluoroquinolone + fosfomycine, ou imipénème
P. aeruginosa (bacille pyocyanique)	Ciprofloxacine (si peflo S) + ceftazidime	Ceftazidime + fosfomycine Imipénème + fosfomycine
Anaérobies	Clindamycine	Imidazolé

probabiliste qui sera poursuivie avec les mêmes règles jusqu'à l'obtention éventuelle de nouvelles orientations microbiologiques. Cette prescription fait tout l'intérêt de la concertation entre microbiologiste, chirurgien et anesthésiste.

L'attitude peropératoire de l'anesthésiste est conditionnée par le terrain et le retentissement de l'infection

Signes généraux : *sepsis syndrome*

- Ce n'est pas une éventualité rare de retrouver dès l'examen pré-opératoire une faillite des défenses locales avec altération de l'état général. Il faudra donner toute leur valeur à des signes au début discrets mais témoignant déjà d'un syndrome infectieux généralisé : fièvre, déshydratation, polypnée, confusion mentale d'un sujet âgé, trouble du transit digestif, oligurie avec élévation de l'urée et dénutrition. Après un bilan général court, il faudra savoir précipiter le traitement de tous les foyers infectieux, à commencer par le geste de drainage-nettoyage orthopédique sous surveillance hémodynamique renforcée. Dans ce cas, l'antibiothérapie sera débutée de façon probabiliste, bien avant l'abord chirurgical, afin de prévenir une éventuelle défaillance circulatoire.
- Parfois l'infection de hanche sur une prothèse ancienne n'est qu'une localisation d'une défaillance polyviscérale septique. Le geste chirurgical sera réalisé dans un contexte d'insuffisance circulatoire sévère imposant à l'anesthésiste-réanimateur un environnement de monitorage et de traitement lourd (surveillance hémodynamique, traitement par catécholamines, moyens de contrôle de la détresse ventilatoire...) imposant la surveillance postopératoire en milieu de réanimation.

Importance du saignement péri-opératoire

En effet, on parle de lavage chirurgical étendu : mise à plat des collections, temps d'excision de tous les tissus dévitalisés et des fragments d'os infectés, ablation de la prothèse, de tout le ciment et des éventuelles allogreffes osseuses. Le but est l'obtention d'une surface osseuse bien vascularisée dans un environnement de tissus mous nettoyés à la curette (hémostase précaire).

Dans ce contexte septique, les techniques d'autotransfusion pré-, per- ou postopératoires sont contre-indiquées et la transfusion est donc de type allogénique. L'acide tranexamique permet de diminuer ces pertes bien que son évaluation n'a jamais été faite dans les reprises.

Les pertes sanguines toujours importantes sont délicates à quantifier : abondance des liquides de lavage, imprégnation du champ opératoire, troubles de l'hémostase induits, saignement en nappe, ...

L'interprétation des paramètres hémodynamiques est parfois difficile et un collapsus peropératoire doit faire la preuve de son mécanisme hypovolémique par saignement diffus ou septique (bactériémies peropératoires).

La rigueur du soin postopératoire implique également une équipe multidisciplinaire et peut justifier des structures d'accueil spécifiques

Dans un deuxième temps, la prise en charge de ces patients au long cours se fait au mieux dans des structures médicales ouvertes (ambulatoire, voire hospitalisation à domicile HAD) habilitées à la gestion des traitements antibiotiques lourds. De plus, le retentissement psychologique d'une telle affection « chronique », nécessitant parfois des réinterventions multiples, justifie un suivi spécifique.

La conduite du traitement antibiotique, au long cours, répond à trois grands principes

- **Son efficacité** est jugée sur les paramètres cliniques : courbe de température, aspect cicatriciel, évolution de la CRP, culture des liquides de Redon qui doivent se négativer rapidement après l'intervention.
- **Sa tolérance** : les dosages (sérique et liquide de drainage) apprécient le risque de toxicité pour les molécules à index thérapeutique étroit (glycopeptides, aminosides) mais aussi préjugent de leur efficacité par l'obtention d'un profil cinétique parfaitement adapté aux conditions de chaque patient.
- **Sa durée** : le choix limité des molécules (notamment antistaphylococciques) impose une administration intraveineuse à fortes doses et souvent prolongée de 4 à 6 semaines, justifiant la mise en place pour certains de voie veineuse centrale de type chambre implantable (DVI). Une structure de soins spécifiques (unités septiques, service d'infectiologie) permet la surveillance du traitement intraveineux (et de ses risques propres), de l'évolution locale et microbiologique. Elle permet aussi le dépistage précoce des effets secondaires des antibiotiques à fortes doses : réaction neutropénique ou immuno-allergique, mycoses extensives cutanées ou digestives, colites aux antibiotiques, cytolyse hépatique, ...

Seul le suivi à long terme permet de parler de guérison

Le traitement anti-infectieux peut être prolongé parfois plus de 6 mois avec des réinterventions de reconstruction en plusieurs temps après stérilisation de l'articulation de la hanche. Le succès thérapeutique obtenu après traitement doit résister à l'épreuve du temps et être évalué plusieurs années après son arrêt.

Conclusion

La place prépondérante de l'anesthésie en orthopédie est affirmée actuellement par l'enquête de pratique de l'anesthésie en France [26]. La diversité du recrutement, l'âge avancé des patients, la nécessité de l'adaptation des multiples techniques anesthésiques font de cette spécialité un pôle d'attraction actuel et futur. Certains problèmes ne sont pas encore résolus : en effet, le risque cardiaque dans cette chirurgie reste élevé et mérite une réflexion nouvelle sur sa prévention. L'évaluation du rapport bénéfice/risque est un réel dilemme pour l'anesthésiste dans cette chirurgie avant tout fonctionnelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lienhart A, Auroy Y, Pequignot S, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, et al. Survey on anesthesia related mortality in France Anesthesiololgy. 2006;105:1087-97.
2. White PF, Kehlet H, Neal JM, Schricker T, Carr DB, Carli F, et al. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. Anesthesia & Analgesia. 2007;104:1380-96.
3. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. Br J Anaesth. 2010;106:13-22.
4. Beattie WS, Karkouti K, Wijeysundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. Anesthesiology. 2009;110:574-81.
5. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. Ann Intern Med. 2011;154:523-8.
6. Ausset S, Auroy Y, Verret C, Benhamou D, Vest P, Cirodde A, et al. Quality of postoperative care after major orthopedic surgery is correlated with both long-term cardiovascular outcome and troponin Ic elevation. Anesthesiology. 2010;113:529-40.
7. Martin C, Dupont H, Gauzit R, Kitzis M, Lepape A, Mimoz O, et al. Antibioprophylaie en chirurgie et en medecine interventionelle. Actualisation 2010. Ann Fr Anaesth Réanim. 2011;30:168-90.
8. Rosencher N, Bellamy L, Chabbouh T, Arnaout L, Ozier Y. Blood conservation approaches in orthopedic surgery. Transfus Clin Biol. 2008;15:294-302.
9. Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer C, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? Anesthesiology. 2006;105:1034-46.
10. Ereth MH, Weber JG, Abel MD, Lennon RL, Lewallen DG, Ilstrup DM, et al. e. Cemented versus noncemented total hip arthroplasty - embolism, hemodynamics, intrapulmonary shunting. Mayo Clin Proc. 1992;67:1066-74.
11. Donaldson AJ, Thomson HE, Harper NJ, Kenny NW. Bone cement implantation syndrome. Br J Anaesth. 2009;102:12-22.
12. Peltier L. Basic science and pathology. Fat embolism: a perspective. Clin Orthop Rel Res. 1988;232:263-70.
13. Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG, Gent M, Bandel TJ, Homering M, et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. J Bone Joint Surg Br. 2009;91:636-44.
14. Estebe JP, Malledant Y. Le garrot pneumatique d'orthopédie. Ann Fr Anesth Réanim. 1996;15:162-78.
15. O'Hara DA, Duff A, Berlin JA, Poses R, Lawrence V, Huber EC, et al. The effect of anesthetic technique on postoperative outcomes in hip fracture repair. Anesthesiology. 2000;92:947-57.
16. Ilfeld BM, Vandenborne K, Duncan PW, Sessler DI, Enneking FK, Shuster JJ, et al. Ambulatory continuous interscalene nerve blocks decrease the time to discharge readiness after total shoulder arthroplasty: a randomized, triple-masked, placebo-controlled study. Anesthesiology. 2006;105:999-1007.
17. Sessler D. Temperature regulation and anesthesia. ASA Refresher course. In: Anesthesiology PG Barash ed. 1993;vol 21:81-93.
18. Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubenovitch J, d'Athis F. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. Anesthesiology. 1999;91:8-15.
19. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. Lancet. 2006;367:1618-25.
20. Samama C, Laporte S, Steib A, Albaladejo P, Mismetti P, Marret E, et al. Up date recommendations in thromboprophylaxis. Ann Fr Anesth Réanim. 2011;30:947-51.
21. Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, Caprini JA, Kurth AA, Francis CW, et al. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. Thromb Res. 2010;126:175-82.
22. Barrellier MT, Lebel B, Parienti JJ, Mismetti P, Dutheil JJ, Vielpeau C. Short versus extended thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: a randomized comparison. Thromb Res. 2010;126:e298-304.
23. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. Lancet. 2010;375:807-15.
24. Rosencher N, Vielpeau C, Emmerich J, Fagnani F, Samama CM. Venous thromboembolism and mortality after hip fracture surgery: the ESCORTE study. J Thromb Haemost. 2005;3:2006-14.
25. Norden C, Gillespie W, Nade S. Infection in total Joint replacement. Boston: Norden, C; 1994. p. 291-319.
26. Auroy Y, Clergue F, Laxenaire M, Lienhart A, Pequignot F, Jougla E. L'anesthésie en France: anesthésies en chirurgie. Ann Fr Anesth Réanim. 1998;17:1324-41.
27. Besnier J, Choutet P. Critères microbiologiques et pharmacologiques du choix des antibiotiques. In: Sutter B, et al. Berck/Mer; 1998. p. 79-88.
28. Lavand'homme P. Perioperative pain. Current Opinion in

37 ANESTHÉSIE ET SÉDATION POUR DES INTERVENTIONS NON CHIRURGICALES

Annick STEIB, Su-Emmanuelle DEGIRMENCI
et Jean-Daniel PETER

Selon les résultats de l'enquête « Trois jours d'anesthésie en France » de 1996, l'activité anesthésique en dehors du bloc opératoire représente 20 % de l'activité globale [1].

Les actes effectués en secteur radiologique occupent la seconde position derrière les endoscopies digestives. Les techniques se sont diversifiées au cours du temps ; elles permettent de surseoir à certaines interventions chirurgicales ou de les supplanter. De ce fait, le médecin anesthésiste est confronté à des problèmes nouveaux, touchant à l'organisation (sécurité anesthésique) et à l'élaboration de stratégies nouvelles (adaptation des techniques à des gestes innovants).

Cette diversification a ouvert le chemin du dialogue avec d'autres disciplines, sources de progrès en termes de connaissances et de pratiques médicales.

Aspects généraux

Organisation

Les conditions spécifiques liées à l'environnement compliquent le plus souvent l'organisation de la prise en charge anesthésique. Néanmoins, à partir du moment où celle-ci est acceptée, elle ne peut déroger aux règles de sécurité adoptées dans les blocs opératoires. Ces règles concernent la consultation pré-anesthésique à distance d'un acte programmé, l'équipement correct des sites et de la SSPI, l'organisation et la programmation conformes au décret du 5 décembre 1994. L'évaluation pré-opératoire et la prescription d'examens complémentaires utiles, l'information du patient et le recueil de son consentement sont superposables à la pratique habituelle de l'anesthésie au bloc opératoire. Ils tiennent compte du patient, de l'acte envisagé (nature, durée, conséquences) et de l'anesthésie prévue.

Beaucoup de gestes sont réalisables selon un mode ambulatoire dont les règles d'application sont connues et codifiées et ne seront pas abordées ici [2]. En endoscopie digestive et bronchique, il existe des *check-lists* spécifiques destinées à accroître la sécurité du patient, élaborées en collaboration avec les sociétés savantes concernées et plus adaptées aux problématiques propres à ces disciplines (*voir* annexes). Concernant l'antibioprophylaxie relative aux différents actes décrits ci-dessous, le lecteur est invité à se référer aux recommandations mises à jour en décembre 2010 [3].

Agents et techniques de l'anesthésie en dehors du bloc opératoire

Types d'anesthésie

L'anesthésie générale est nécessaire pour certains actes. Elle est le plus souvent indiquée pour des gestes interventionnels de longue durée, nécessitant une immobilité absolue du patient ; l'accès limité aux voies aériennes représente un autre critère de choix. Ces indications seront abordées plus loin, en fonction des gestes effectués. Les agents utilisés ne sont pas spécifiques ; tout au plus est-il usuel de faire appel à des médicaments de cinétique rapide permettant un réveil précoce et de bonne qualité. Certains actes non douloureux ne requièrent pas de morphiniques.

La notion de sédation est fortement intriquée à l'anesthésie en dehors du bloc opératoire [4, 5]. Elle peut être consciente avec persistance de l'efficacité de la ventilation spontanée et des réflexes protecteurs des voies aériennes et de la capacité à répondre aux stimulations verbales ou physiques. Le terme de MAC ou *Monitored Anesthesia Care* désigne une telle pratique [6, 7] qui accompagne ou non une anesthésie locale (AL). Elle permet ainsi de réaliser l'acte chez un patient calme, coopérant, non anxieux et non douloureux. Une sédation plus profonde est quelquefois nécessaire ; ses risques sont connus : dépression des réflexes de protection des voies aériennes, dépression respiratoire. Le passage d'une sédation consciente à une sédation profonde est parfois imprévisible en raison de variabilités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

L'anesthésie locorégionale peut être proposée pour certains gestes : la rachianesthésie, l'anesthésie péridurale, les blocs plexiques ou tronculaires obéissent aux même critères de réalisation qu'au bloc opératoire.

Agents anesthésiques

La sédation intraveineuse fait appel à un nombre relativement limité de médicaments [4]. Le midazolam est la benzodiazépine la plus utilisée. Ce médicament possède un effet dit « interrupteur » qui peut faire évoluer un effet hypnotique mineur à un effet majeur pour une réinjection minime. Les posologies recommandées sont de l'ordre de 1 mg/2 min en bolus chez l'adulte jeune, réduites de moitié chez le vieillard. Le propofol représente le second agent intraveineux de choix, apprécié pour sa maniabilité, sa qualité de réveil et ses propriétés anti-émétiques. Les posologies varient selon le mode d'administration. Les effets secondaires dans le cadre de la sédation sont modérés notamment en termes

d'hémodynamique et de fonction ventilatoire. La douleur à l'injection et des phénomènes d'excitation sont plus fréquents. Les morphiniques (fentanyl, alfentanil, sufentanil et rémifentanil) sont utilisés pour diminuer la douleur pendant l'injection de l'AL et celle éventuellement liée à l'acte. Les événements respiratoires indésirables seraient moindres avec l'alfentanil comparé au fentanyl pour des doses équi-analgésiques. Le rémifentanil est intéressant en raison de ses propriétés pharmacocinétiques (demi-vie contextuelle courte, indépendante de la durée de perfusion). Le sévoflurane permet également de réaliser des sédations conscientes à des concentrations de 0,1 à 0,5 % associées à du N_2O (FE 50 %). L'utilisation de kétamine à doses minimes associée à de petites doses de benzodiazépines est également proposée ; la possible survenue de manifestations psychiques liées aux effets de la kétamine ainsi que l'allongement de la période de réveil limitent leur emploi en cas d'anesthésie ambulatoire. Deux hypnotiques sont en évaluation pour la sédation intraveineuse, la dexmédétomidine et le fospropofol disodique ; leur intérêt réside dans une sédation sans dépression respiratoire significative [8, 9].

Pour l'anesthésie générale, les myorelaxants de courte durée d'action, les agents halogénés récents (isoflurane, desflurane, sévoflurane), ainsi que d'autres hypnotiques (étomidate, thiopental) viennent enrichir la liste des agents anesthésiques précédemment évoqués.

Les médicaments utilisés lors des anesthésies locorégionales sont les mêmes qu'au bloc opératoire : anesthésiques locaux (lidocaïne, bupivacaïne, ropivacaïne), morphiniques (sufentanil, morphine), adjuvants (clonidine…).

Modalités d'administration

Plusieurs modalités d'administration sont proposées, notamment pour la sédation [4]. Des bolus itératifs (midazolam, propofol, morphiniques) adaptés aux temps interventionnels sont fréquemment réalisés. L'association de plusieurs médicaments (co-induction) ayant un effet synergique permet de réduire les posologies de chacun d'entre eux, limitant de ce fait leurs effets secondaires délétères. L'administration continue par voie intraveineuse est possible avec le propofol avec l'aide d'un pousse-seringue électrique conventionnel (3 mg/kg/h), ou selon le mode AIVOC. Au cours d'une sédation à objectif de concentration (SIVOC), les concentrations cérébrales utiles pour la sédation sont comprises entre 0,8 à 2 µg/mL en l'absence d'autres agents. La concentration initiale est en général ciblée à 1 µg/mL et modulée par paliers de 0,2 µg/mL. La sédation autocontrôlée a été proposée à certains patients qui s'auto-administrent un bolus prédéterminé d'agent hypnotique plus ou moins analgésique. Le propofol et le midazolam donnent le même degré de satisfaction globale du patient mais la récupération est plus rapide après propofol [4]. Différentes approches sont possibles : bolus de 0,2 à 0,7 mg/kg de propofol avec période réfractaire de 3-10 minutes. Cette technique expose au risque de sédation profonde chez le sujet âgé. L'autre technique consiste à proposer des doses de 3-5 mg sans période réfractaire. Tout en n'éliminant pas le risque de sédation profonde, elle permet de limiter les variations de concentrations plasmatiques. Le degré de satisfaction des patients est généralement bon mais la qualité de la sédation, évaluée par l'opérateur, laisse parfois à désirer. Le rémifentanil a été proposé comme agent de sédation isolé avec une dilution de 10 µg/mL et des posologies variant entre 0,02-0,25 µg/kg/min. Il comporte un risque non négligeable de dépression respiratoire.

Monitorage de la sédation

Le monitorage de la sédation peut être envisagé selon deux facettes combinant celui du niveau de sédation mais aussi celui des effets secondaires.

NIVEAU DE SÉDATION

Le monitorage du niveau de sédation fait appel à des échelles cliniques et éventuellement à une surveillance instrumentale.

Le degré de sédation peut être évalué à l'aide d'échelles. La plus connue en France est celle de Ramsay qui comporte les 6 stades suivants :

1) patient anxieux, agité ;
2) patient calme, coopérant ;
3) réponse aux ordres simples ;
4) patient endormi avec réponse au bruit ;
5) patient endormi avec réponse à la percussion de la gabelle ;
6) absence de réponse nociceptive.

La Société américaine dissocie la sédation consciente de la sédation profonde, précédant l'anesthésie générale. Une autre échelle (*Observer's Assessments of Alertness/Sedation,* OAA/S) a été proposée récemment. Elle est utilisée dans la plupart des publications (Tableau 37-I).

L'apport de l'index bispectral (BIS) reste à évaluer pour apprécier la profondeur de la sédation. Une grande variabilité de réponse a été observée dans plusieurs études.

EFFETS SECONDAIRES DE LA SÉDATION

Le monitorage des effets secondaires de la sédation fait appel à des critères cliniques et instrumentaux. Des effets délétères ont été

Tableau 37-I Échelle de sédation OAA/S (d'après [2]).

Réponse	*Expression verbale*	*Expression du visage*	*Yeux*	*Score*
Réponse aisée à l'appel du nom	Normale	Normale	Yeux ouverts, regard clair	5 (éveillé)
Réponse lente à l'appel du nom	Moyennement ralentie	Moyennement détendue	Léger ptosis ou regard vitreux	4
Réponse à l'appel du nom à haute voix et/ou de façon répétée	Mauvaise articulation ou expression très lente	Très détendue avec mâchoire relâchée	Ptosis marqué (plus de la moitié de l'œil) et regard vitreux	3
Réponse uniquement après stimulation tactile	Quelques mots reconnaissables	–	–	2
Aucune réponse	–	–	–	1 (endormi)

rapportés pour des concentrations cibles peu élevées de propofol utilisé selon le mode AIVOC comportant essentiellement des épisodes de désaturation. Une revue générale récente consacrée aux complications de la sédation qui ont donné lieu à des plaintes [10] a montré une incidence similaire de décès et de séquelles neurologiques irréversibles sous sédation comparée à l'anesthésie générale. Le quart des accidents était lié à une dépression respiratoire par excès de sédation, survenant de préférence chez des patients âgés, classés ASA 3 ou 4, bénéficiant d'une association d'agents sédatifs et dont le monitorage était limité. Si l'on s'intéresse aux plaintes se rapportant aux anesthésies pratiquées en dehors du bloc opératoire, la moitié relève d'actes effectués en endoscopie digestive [11]. Les deux études précédentes soulignent l'évitabilité de ces accidents par le monitorage de la fonction respiratoire. Ceci conduit à relever l'intérêt de la capnométrie chez un patient en ventilation spontanée, non intubé. Il existe sur le marché des modèles de capnomètres à microflux dotés de cellules de mesure de petit calibre pouvant être intégrés sur un dispositif de type lunettes.

Monitorage standard et environnement

Le monitorage standard comporte, à l'instar de tout acte anesthésique (décret n° 94-1050 du 5 décembre 1994), un électrocardioscope, la mesure non invasive de la pression artérielle, l'oxymétrie de pouls, le monitorage des gaz et vapeurs anesthésiques, la capnographie. Chez le patient non intubé, la capnographie à microflux permet la mesure du CO_2 expiré à l'orifice narinaire. Deux oxymètres de pouls sont utiles dans le contexte de la radiologie interventionnelle vasculaire [12]. Le premier placé du côté du membre inférieur ponctionné vérifie la qualité de la perfusion de celui-ci. Il guidera la vigueur de la compression et la surveillance après le retrait du désilet artériel. Le second dispositif assure le monitorage habituel de l'oxygénation. Le monitorage de la curarisation est nécessaire dès lors que des agents bloquant la transmission neuromusculaire sont intégrés dans le protocole anesthésique. Le monitorage de la température est utile car bon nombre d'actes ont une durée prolongée provoquant une déperdition thermique importante. L'accès aux voies d'abord veineux est souvent malaisé. L'identification soigneuse des lignes veineuses et artérielles est impérative.

L'environnement « douillet » du bloc opératoire fait souvent place à un environnement beaucoup plus hostile où l'anesthésiste avec ses différents moniteurs font figure d'intrus. L'accès au patient est limité, la place réservée à l'anesthésiste est exiguë, les salles sont sombres et froides et le risque d'exposition aux radiations ionisantes est réel en milieu de radiologie. Plusieurs points sont à même d'améliorer ces conditions. Il est nécessaire de disposer de câbles, tuyaux, tubulures de longueur suffisante pour s'adapter aux déplacements de la table ou aux mouvements de l'opérateur. L'acquisition d'une petite lampe permet la surveillance de l'aspect du patient. Dans les situations où l'anesthésiste se tient loin du malade et du matériel d'anesthésie, il est utile de disposer d'un écran de contrôle à distance. Celui-ci autorise la surveillance mais aussi le réglage des paramètres et des alarmes sans interruption de l'examen et sans prise de risque d'exposition répétée aux radiations ionisantes. Un monitorage plus sophistiqué est parfois requis. Il sera détaillé avec les différents actes le nécessitant. L'installation revêt une importance capitale avec vérification des points d'appuis ; elle sera particulièrement vigilante chez les patients en décubitus latéral ou ventral (pyélostomies).

Radioprotection, problèmes liés aux produits de contraste

L'essor de la radiologie interventionnelle expose les acteurs impliqués à l'action des radiations ionisantes. La radioprotection fait appel à des protections plombées collectives (paravents, portes...) et individuelles (tablier plombé, cache-thyroïde et lunettes plombées). Les normes d'irradiations sont fixées. L'évaluation des doses reçues est réalisée par la dosimétrie passive et active [13].

Les produits de contraste iodés (PCI) sont responsables d'accidents mineurs (nausées, vomissements, céphalées, douleurs à l'injection, sensation de prurit) ou plus sévères aboutissant au décès dans 1/160 000 cas [14]. L'incidence serait inférieure avec les produits non ioniques. Le risque de réaction anaphylactoïde serait multiplié par cinq en cas de réaction antérieure à un PC iodé et par deux chez le sujet atopique. En cas d'antécédents de type réaction cutanée modérée et en l'absence de bilan allergologique, il est conseillé de faire une prémédication par hydroxyzine 100 mg et d'injecter un PCI non ionique. Si la réaction a été retardée, il est conseillé de prescrire des corticoïdes le jour et les jours suivant l'injection du PCI [15].

La toxicité rénale est réelle. L'atteinte en général infraclinique peut aboutir à l'extrême à une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique en cas de créatininémie préalablement élevée. Les diabétiques et les insuffisants rénaux sont particulièrement exposés. L'administration de metformine sera interrompue 48 heures avant l'examen. Une hydratation correcte, l'interruption des traitements néphrotoxiques sont recommandés. De nombreuses publications récentes soulignent l'intérêt de l'administration de N-acétylcystéine au cours de la période qui entoure la procédure [16]. La néphropathie résulterait d'une atteinte tubulaire liée à une vasoconstriction induite par les PCI avec libération de radicaux libres oxygénés. Les posologies préconisées sont de 2 × 600 mg la veille et durant les 24 heures qui suivent l'injection. En situation d'urgence, il est proposé de recourir à des doses intraveineuses (150 mg/kg IV dans 500 mL de sérum physiologique 30 minutes avant l'injection suivi d'une perfusion de 50 mg/kg dans 500 mL de sérum physiologique durant 4 heures). Ce médicament peut provoquer des réactions anaphylactoïdes qui régressent à l'arrêt de la perfusion. La Société américaine de néphrologie a récemment fait le point sur l'emploi de ce médicament à visée préventive. Parmi les onze méta-analyses publiées, sept sembleraient montrer un effet bénéfique. Mais les auteurs signalent une grande hétérogénéité des résultats limitant la valeur des conclusions [16].

La metformine induit un risque d'acidose lactique dans un contexte d'altération préalable de la fonction rénale. Il paraît licite d'arrêter le traitement 48 heures avant et après le geste radiologique utilisant des PCI si tel est le cas [17]. En cas d'injection de produit de contraste iodé, il est recommandé d'interrompre le traitement le matin de l'intervention. Elle sera réintroduite au minimum 48 heures après le geste en l'absence d'insuffisance rénale.

Particularités de certains actes

Nous envisageons différents types d'actes réalisés en secteur de radiologie, d'endoscopie digestive, de lithotritie, de sismothérapie. Les actes réalisés dans le secteur cardiologique [cardioversion,

implantologie cardiaque, cardiologie interventionnelle, endoprothèses aortiques (TAVI)] ne sont pas abordés ci-dessous.

Actes réalisés en secteur de radiologie

Radiologie interventionnelle

De nombreux actes sont réalisés dans le secteur de neuroradiologie interventionnelle [18]. Ils comportent le traitement des anévrysmes intracrâniens (occlusion sélective par une spire ou occlusion de l'axe par un ballonnet largable) et celui des malformations artérioveineuses (embolisation avec injection de colle) et actuellement des thrombolyses in situ dans le cadre de la gestion des AVC ischémiques. Dans la plupart des cas, l'anesthésie générale est privilégiée pour ces procédures de longue durée, requérant une immobilité parfaite. Un réveil rapide pour évaluer l'état neurologique est souhaitable. Le maintien de l'état hémodynamique et d'une pression de perfusion cérébrale optimale s'appliquent à la neuroradiologie interventionnelle à l'instar des procédures neurochirurgicales. Le monitorage du patient dépend de la nature du geste (durée, complexité, conséquences). Deux voies veineuses de bon calibre et soigneusement identifiées seront mises en place dans les procédures complexes. La mise en place d'un cathéter artériel associé ou non à un cathéter veineux central est recommandée dans la gestion des anévrysmes ou des lésions qui nécessitent le recours à des médicaments vasoactifs. La tentation d'utiliser la voie latérale du désilet fémoral est légitime ; néanmoins cette voie sous-estime la PAS et surestime la PAD. De ce fait, un cathétérisme radial associé est préférable. Il permet également d'assurer la mesure répétée des gaz du sang pour adapter la ventilation. Le maintien d'une hypocapnie modérée est nécessaire pour éviter l'ischémie cérébrale dans une situation où le cerveau ne peut être visualisé contrairement à la neurochirurgie. En l'absence de gradient marqué, les paramètres ventilatoires sont ajustés pour maintenir la PET CO_2 entre 30-35 mmHg. Une hypercapnie transitoire peut favoriser la progression d'un microcathéter. La surveillance de la diurèse (sondage vésical) est nécessaire pour ces interventions longues, durant lesquelles l'inflation hydrique peut être importante et les produits de contraste peuvent exercer un puissant effet osmotique. La mesure de la température fait appel aux différents sites œsophagien, vésical, mais aussi tympanique, reflétant directement la température intracérébrale. Elle objective très souvent une hypothermie dont la prévention repose sur l'emploi de moyens actifs de réchauffement (couvertures à air pulsé). Le monitorage cérébral peut être assuré par différentes méthodes dont l'intérêt reste à valider (réveil peropératoire, EEG, Doppler transcrânien, potentiels évoqués somesthésiques et moteurs, mesure du débit sanguin cérébral). Le recours à l'index bispectral (BIS) pour guider la profondeur de l'anesthésie est intéressant si l'on souhaite un réveil en cours de procédure. Une héparinisation est débutée rapidement après la ponction fémorale à l'aide d'un bolus de 3000 à 5000 UI suivi d'une perfusion continue de 1000 UI par heure. Le monitorage du temps de coagulation active (ACT) à l'aide de l'Hémochron® (Gamida) ou de l'Hémotec® (Medtronic) facilite l'ajustement des doses. Les valeurs souhaitées sont de 2 à 3 fois la valeur témoin (110-120 secondes). L'adjonction d'anti-agrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel) est rapidement associée.

L'adjonction d'une perfusion de nimodipine (2 mg/h) est prescrite pour prévenir le vasospasme cérébral.

En cours de procédure, une hypotension peut être demandée pour réduire le débit d'une malformation avant l'injection de colle. La nicardipine, l'esmolol sont efficaces. À l'inverse, une hypertension est souhaitée pour améliorer la perfusion cérébrale après occlusion vasculaire ou favoriser la progression de microcathéters. La phényléphrine permet cette augmentation de pression.

Deux complications majeures sont à craindre au cours de ces interventions : la thrombose (3,5 %) et l'accident hémorragique (2,4 %). En cas d'occlusion vasculaire, l'augmentation de la pression de perfusion associée ou non à une thrombolyse in situ représentent les gestes à réaliser en urgence. En cas de rupture hémorragique, l'arrêt de la perfusion d'héparine, sa réversion par la protamine et des manœuvres endovasculaires (montée rapide de coils) sont préconisés. Une intervention neurochirurgicale en urgence doit pouvoir être envisagée. Chez le patient endormi, l'augmentation brutale de la pression artérielle (réflexe de Cushing) est un signe évocateur de rupture objectivée par l'extravasation du produit de contraste.

Dans le cas particulier de la prise en charge endovasculaire d'un anévrysme ayant donné lieu à une hémorragie méningée, la prise en charge anesthésique est identique. L'aspirine n'est pas indiquée. Le traitement du vasospasme cérébral repose sur le traitement 3H associant hypertension, hypervolémie et hémodilution.

Parmi les techniques endovasculaires, les désobstructions artérielles (carotides, membres inférieurs) par angioplastie (± stent ou fibrinolyse) sont également effectués dans ce secteur de radiologie. De durée plus courte que les actes précédents, elles sont le plus souvent réalisées sous sédation. L'angioplastie permet de dilater une sténose athéromateuse ou fibreuse. Elle peut être associée à la mise en place d'un stent. La pose d'endoprothèses aortiques est proposée chez les patients ayant des comorbidités qui limitent les indications opératoires. L'administration de médicaments interférant avec l'hémostase (héparine) justifie des possibilités de monitorage de la coagulation. Les valeurs minimales d'ACT souhaitées pour la réalisation d'angioplasties sont de 300 secondes. Elles atteignent 400 secondes pour l'implantation de stent.

La revascularisation d'une artère thrombosée fait appel à des médicaments fibrinolytiques (urokinase ou activateur du plasminogène) injectés in situ.

Les techniques d'embolisation sont utilisées à visée pré-opératoire pour réduire la vascularisation de tumeurs avant une intervention chirurgicale programmée 24 à 48 heures plus tard. Elles peuvent également être effectuées en urgence, en cas d'hémoptysie, d'épistaxis, chez le polytraumatisé (fracture du bassin, plaies hépatiques, rénales), chez la parturiente (hémorragie de la délivrance). Dans ce cas, le choc hémorragique est souvent au premier plan et les difficultés liées à la gestion du remplissage sont réelles : approvisionnement en produits sanguins labiles, transfusion rapide, réchauffement, accès au patient, contrôle de l'hypothermie, surveillance biologique, drogues de réanimation.

De nombreuses autres procédures viscérales sont également réalisées : stents biliaires ou digestifs percutanés, néphrostomies percutanées, TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*). Chacune d'entre-elles nécessite de prendre en compte l'état du patient (anxiété, troubles métaboliques, pathologies associées) et des conditions de réalisation de l'examen (durée, posture) pour adapter au mieux la stratégie anesthésique.

Tomodensitométrie interventionnelle

Depuis quelques années, on utilise le scanner pour effectuer des interventions par voie percutanée, en alternative à la chirurgie à « ciel ouvert ». Les appareils de dernière génération avec un temps d'acquisition court et une reconstruction rapide d'images permettent un excellent repérage et contrôle de la ponction percutanée de l'ensemble des organes et des espaces anatomiques. Les techniques et les indications de la tomodensitométrie interventionnelle s'étendent, et deviennent de plus en plus perfectionnées.

La cimentoplastie percutanée consiste à injecter du ciment acrylique par voie percutanée, sous contrôle scanner et radiologique dans une structure osseuse. Le but est de traiter les douleurs en consolidant un os fragilisé. Les indications portent essentiellement sur les atteintes vertébrales : tumeur vertébrale douloureuse, en particulier métastatique, ostéoporose sévère avec tassement vertébral après échec du traitement médical, avec risque de tassement ou de compression mais aussi métastases douloureuses de l'acétabulum (os coxal). Cette technique est contre-indiquée en cas de troubles de la crase sévères (introduction d'un trocart 10 G) et d'infection.

Le patient est installé en décubitus ventral, bras vers le haut. L'intervention dure globalement deux heures en tenant compte de l'installation, des repérages TDM, de la cimentoplastie proprement dite et du nombre de niveaux. La posture et la durée sont parfois mal tolérées par certains patients fragiles, dénutris ou insuffisants respiratoires et l'AG est souvent préconisée si supérieure ou égale à 3 niveaux.

L'anesthésie comporte une sédation. L'adjonction de bolus de propofol lors de l'introduction du trocart dans le corps vertébral et de l'injection du ciment est souvent nécessaire. Les complications immédiates de la technique sont les radiculalgies par compression radiculaire à la suite d'une injection veineuse épidurale ou par expulsion d'un fragment (utilisation de la scopie pour surveiller lors de l'injection du ciment), l'embolie pulmonaire en cas d'injection intraveineuse. Lors de l'injection du ciment, le patient est exposé aux mêmes risques qu'en chirurgie orthopédique conventionnelle, justifiant une surveillance rapprochée des paramètres hémodynamiques. Les suites sont peu douloureuses, le geste ayant le plus souvent un effet antalgique immédiat.

La radiofréquence consiste à utiliser des ondes de radiofréquence pour traiter de façon curative ou palliative des tumeurs hépatiques primaires et secondaires inaccessibles à la chirurgie mais aussi des lésions osseuses et des tumeurs d'autres organes (reins, poumons). Un trocart est introduit dans la lésion sous repérage tomodensitométrique et relié à un appareil délivrant des ondes de radiofréquences qui détruisent la lésion. Suivant sa taille, on délivre une à plusieurs séquences de 10 minutes. Le nombre de séances nécessaire croît avec la multiplicité des localisations.

L'intervention est douloureuse et justifie, dans la plupart des cas, le recours à une anesthésie générale avec intubation et ventilation contrôlée lors du traitement des lésions hépatiques ou pulmonaires (proches de la capsule ou de la plèvre). La mise en place d'une sonde nasogastrique permet la vidange gastrique et facilite le geste. Pour les lésions osseuses, le type d'anesthésie est variable et se superpose aux techniques décrites plus loin pour le traitement des ostéomes ostéoïdes.

La période postopératoire est très douloureuse, requérant une prise en charge par des morphiniques (titration de morphine, voire PCA) ou un bloc périphérique pour les lésions osseuses.

Les risques inhérents à la technique regroupent l'embolie gazeuse quand la lésion est proche de la veine cave inférieure ou des veines sus-hépatiques (surveillance de la capnie), la pancréatite secondaire, un risque septique, la survenue d'un hématome sous-capsulaire, des fistules biliaires, un pneumothorax ou une hémoptysie pour les lésions pulmonaires.

La coagulation au laser permet de détruire par coagulation certains types de tumeurs bénignes du squelette très douloureux se localisant préférentiellement dans les os longs et dénommés ostéomes ostéoïdes. Cette tumeur apparaît chez l'homme jeune (avant 25 ans dans 90 % des cas). La coagulation au laser remplace avantageusement la chirurgie délabrante qui immobilisait le patient pendant plus de trois mois.

Ce geste est très douloureux, notamment lors du repérage de la lésion. Il est donc nécessaire de proposer une anesthésie générale ou une anesthésie locorégionale selon la localisation. Pour les localisations des membres inférieurs ou du bassin, une rachianesthésie avec de la bupivacaïne hyperbare associée ou non à de la morphine est particulièrement bien adaptée. La position d'installation du patient est décidée avec le radiologue, en fonction de chaque localisation. Le membre porteur de l'ostéome doit être parfaitement immobilisé et doit être placé le plus près de la coupole du scanner. Ceci nécessite parfois d'installer le patient à l'envers sur la table, et de déplacer tout le monitorage. Lors de la coagulation, la condensation de vapeurs dans la lésion explique la survenue de violentes douleurs durant les six premières heures. Ces douleurs peuvent perdurer pendant 48 heures si la lésion est péri-articulaire. Une analgésie efficace est nécessaire, faisant appel à différentes solutions : titration de morphine, injection de ropivacaïne en sous-périosté, blocs nerveux tronculaires.

La cryothérapie, réalisée à l'aide de cryosondes, consiste à appliquer un froid extrême au contact d'une zone anatomiquement repérée en se guidant par l'imagerie. La visualisation de la bonne position de la cryosonde ainsi que de la congélation est suivie par ultrasons, tomodensitométrie ou résonance magnétique. La supériorité de l'IRM est de visualiser des tumeurs invisibles au scanner (rein, foie, métastase osseuse) et de n'émettre aucun rayonnement. Les patients éligibles à cette technique sont essentiellement ceux dont la tumeur est périphérique, et dont l'état est difficilement compatible avec un geste chirurgical (patients âgés, souffrant de comorbidités [hypertension artérielle, diabète, insuffisance rénale, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque]). Les seules contre-indications absolues de cette technique sont les troubles irréversibles de la coagulation sanguine. Les cryosondes, qui peuvent être très nombreuses à converger vers une tumeur de taille importante, ne lèsent pas par le froid les tissus qu'elles traversent car elles contiennent un gaz comprimé (azote, argon, hélium) à température ambiante. Ce n'est qu'à l'extrémité de la sonde que le gaz est décomprimé et qu'il se forme un glaçon à -180 °C. Les cellules tumorales au contact meurent en raison de la formation de glace dans le cytoplasme, de phénomènes osmotiques par rétraction et éclatement cellulaire et de phénomènes ischémiques par suppression de l'apport sanguin. Il est suggéré que cette technique stimule en outre le système immunitaire à attaquer les cellules cancéreuses restantes. Le froid extrême est appliqué durant au moins 10 minutes avec des séries d'alternance congélation-décongélation.

La cryothérapie percutanée nécessite une anesthésie locale ou une sédation voire une anesthésie générale si la tumeur est importante et la séance de longue durée. La proximité de la tumeur avec le diaphragme est pour certains auteurs l'indication d'une ventilation à haute fréquence pour obtenir une immobilité du patient

et minimiser le risque de lésions diaphragmatiques causées par le froid [19]. Les douleurs postinterventionnelles sont minimes ; le geste peut être envisagé en ambulatoire si la séance a été de courte durée et la tumeur superficielle ; c'est en particulier le cas du traitement de l'ostéome ostéoïde dont la cryothérapie représente le traitement idéal. Par rapport à la chirurgie, la cryothérapie est grevée d'une moindre morbidité et la durée de séjour hospitalier est plus courte. La survie après traitement par radiofréquence ou cryothérapie de tumeurs hépatiques non chirurgicales est comparable [20]. Les complications observées après cryothérapie sont l'hémorragie, la thrombopénie, l'épanchement pleural, la survenue d'un SDRA par relargage de cytokines par les tissus sains proches de la zone traitée [21] et les cryolésions tissulaires de voisinage (pancréatite, sténose de la jonction pyélo-urétérale, iléus). Il est indispensable de réchauffer concomitamment l'urètre et le rectum par une circulation de liquides tièdes lors de la cryothérapie de la prostate [22].

Anesthésie pour IRM

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) permet d'obtenir des images de haute résolution de certains tissus placés dans un champ magnétique intense (0,3 à 2 Teslas soit 3000 à 20 000 Gauss). Sous l'effet de l'action d'une onde de radiofréquence (RF) de durée brève (impulsion), les protons de l'organisme absorbent une partie de l'énergie qu'ils vont restituer à l'arrêt de l'impulsion sous forme de signal électromagnétique aboutissant à l'image IRM. Les contraintes liées au champ magnétique sont nombreuses et conditionnent la sélection des patients et du matériel utilisé pour l'anesthésie et le monitorage [23].

Certains de ses effets sont directs pour le patient ; le champ magnétique est susceptible d'inactiver ou de modifier le fonctionnement d'un pacemaker ou d'un défibrillateur implantable, de mobiliser des implants métalliques (clip anévrysmal intracérébral, valves cardiaques fortement ferromagnétiques de type Starr-Edwards Pie 6000, corps étranger métallique intra-oculaire du soudeur, implants oculaires ou auditifs, certaines endoprothèses coronariennes). Les ondes RF peuvent générer des brûlures au niveau d'électrodes ECG, du capteur de SpO_2, des sondes thermiques, de tatouages comportant des particules métalliques. La réalisation de l'examen chez la femme enceinte reste sujette à caution en l'absence de recul suffisant concernant la tératogénicité.

Le champ magnétique agit à distance sur tout objet ferromagnétique qui peut se transformer en projectile dangereux pour le patient (effet missile). Un inventaire précis des poches est indispensable avant de pénétrer dans l'enceinte. Les commandes électroniques de nombreux appareils servant à monitorer et ventiler les patients sont susceptibles d'être perturbées. Ainsi, les cartes magnétiques et les disquettes d'ordinateur sont modifiées par des champs supérieurs ou égaux à 30 Gauss.

Parmi les autres conséquences, il faut citer le bruit produit par l'examen (65-95 DB) qui peut générer une perte d'audition transitoire ou définitive en cas de pathologie auditive. L'emploi de produits de contraste (gadopentate de diméglumine : Magnevist® ou gadotérate de méglumine : Dotarem®) hyperosmolaires est responsable de réactions adverses dans 2,4 % des cas, de type céphalées, nausées, vomissements, urticaire, érythème, brûlures locales. La fréquence des réactions anaphylactoïdes est voisine de 1/100 000 ; il n'y a pas d'allergie croisée avec les produits de contraste iodés.

L'anesthésie pour IRM chez l'adulte est indiquée chez les patients pusillanimes, claustrophobes ou atteints de pathologies gênant l'immobilité complète requise par l'examen (maladie de Parkinson, chorée, pathologies psychiatriques). De même, chez les enfants, une anesthésie générale est souvent nécessaire. L'anesthésiste sera également amené à prendre en charge des patients de réanimation intubés et ventilés et dans l'avenir des procédures interventionnelles au même titre qu'en scanographie. Les critères d'exclusion ont déjà été signalés. L'obésité morbide ne permet pas d'insérer le patient dans le tunnel étroit.

Une sédation par midazolam peut être suffisante chez les patients anxieux. En cas d'anesthésie générale, le contrôle des voies aériennes (intubation ou masque laryngé) est indispensable en raison des difficultés extrêmes d'accès au patient en cours d'examen. Il faudra proscrire les sondes ou masques armés de même que le type de masque laryngé comportant un ressort métallique, sources d'artefacts. Concernant l'équipement anesthésique, il convient de se référer à du matériel « IRM compatible ». Cependant, la liste n'est pas exhaustive et le choix devra toujours être validé en situation d'utilisation réelle. Concernant l'ECG, il est recommandé de tresser les câbles pour diminuer la formation de boucles qui favorisent la création de courants induits générateurs de brûlures. Les électrodes seront placées à proximité du centre du champ magnétique, dans le même plan. L'allongement des tuyaux (PNI, respirateur, lignes de prélèvement des gaz expirés) est nécessaire. Le capteur de SpO_2 doit être placé à l'extrémité du corps la plus éloignée du centre de l'aimant et disposé en évitant toute boucle. L'emploi de fibres optiques diminue la distorsion d'images et le risque de brûlure. Les piles de laryngoscope sont attirées par l'aimant. Seule l'alimentation par une pile au lithium permet d'utiliser le laryngoscope dans l'enceinte. En cas d'urgence, l'absence de matériel adapté pour réaliser une intubation ou une défibrillation impose la sortie du patient hors de l'enceinte. En effet, il n'est pas possible d'interrompre le fonctionnement de l'appareil d'IRM dans un délai inférieur de 3 à 20 minutes selon la machine. Chez les patients de réanimation, le fonctionnement des pompes à perfusion est perturbé par le champ magnétique. Le système de type *dial a flow* évite cet inconvénient mais n'est pas toujours adapté à l'administration de certains médicaments (amines pressives).

Endoscopies digestives

Les endoscopies digestives hautes et/ou basses représentent 95 % des anesthésies pour endoscopie non chirurgicale, soit 15 % du total des anesthésies en France. Les trois quarts de ces gestes sont réalisés dans des cliniques privées ; la moitié touche des patients âgés de 50 à 75 ans et de classe ASA 1. Les actes peuvent être à visée diagnostique ou thérapeutique. Ils sont vécus de façon désagréable par le patient qui les appréhende. Dans la plupart des cas, le geste est effectué en ambulatoire s'il est compatible avec les critères de sélection de l'anesthésie du patient ambulatoire. La résection de polypes, les gestes sur les voies biliaires sont en général suivis d'hospitalisation.

Endoscopies digestives hautes

Elles regroupent différents types de geste dont la durée et les répercussions sont variables. Elles s'adressent à toutes les classes de malades englobant ainsi le patient ASA 1 bénéficiant d'une coloscopie de dépistage et à l'autre extrême le patient ASA 3-4 avec altération importante de l'état général chez lequel un geste endoscopique de drainage des voies biliaires (CPRE) est préféré

à un geste chirurgical. Certaines atteintes sont plus fréquentes, telles la cirrhose avec perturbation des fonctions hépatiques. Des risques d'inhalation par stase ou retard à la vidange gastrique sont à craindre en cas de diabète, d'obésité, de hernie hiatale (fréquente chez le sujet âgé), de diverticule œsophagien, d'état subocclusif, d'hémorragie digestive [24].

Le problème majeur des endoscopies hautes réside dans l'obstruction pharyngée, proportionnelle au calibre de l'endoscope. Cette obstruction entraîne des troubles de l'oxygénation majorés par l'anesthésie locale pharyngée associée, l'utilisation de benzodiazépines et la distension œsophagienne, source de troubles de la mécanique diaphragmatique objectivés chez l'animal. Il en résulte des phénomènes d'hypoxie qui ont été imputés dans la survenue de troubles du rythme et de décès rapportés au cours de ces actes. La prévention de ces accidents repose sur l'administration d'oxygène. Celle-ci peut se faire grâce à une sonde qui apportera l'oxygène à proximité de la glotte ; en effet, l'endoscope ayant tendance à fermer les choanes, l'apport d'O_2 par sonde nasale n'est pas toujours efficace. Dans les situations où le geste est long, en décubitus latéral ou ventral (cas des CPRE) chez un patient en mauvais état, l'intubation orotrachéale sera plus à même de circonscrire ces phénomènes hypoxiques. Dans ces conditions, elle permettra également une surveillance capnographique. Cependant, la mise en place d'une sonde orotrachéale n'est pas un garant absolu d'une oxygénation optimale percholangiographique. Le va-et-vient de l'endoscope est susceptible de mobiliser la sonde et génère une stimulation permanente qui requiert une anesthésie profonde.

Les techniques d'anesthésie varient selon le geste. Une sédation par propofol ou midazolam permet la réalisation des œsogastroduodénoscopies. Elle n'est pas recommandée pour la sclérose de varices œsophagiennes en urgence pour laquelle le risque d'inhalation est majeur. Elle peut être suffisante pour l'écho-endoscopie et le cathétérisme rétrograde des voies biliaires. L'anesthésie générale avec intubation est plus souvent utilisée dans ce dernier cas. Il en est de même pour la gastrostomie par voie endoscopique (s'il existe des troubles de la déglutition majeurs ou un cancer ORL) ou pour l'œsophagoscopie rigide et les séances de dilatation œsophagienne pour sténose.

Les suites sont en général simples et permettent dans bon nombre de cas le retour à domicile. Une surveillance est cependant nécessaire après CPRE à la recherche de complications : pancréatite et angiocholite avec choc septique. Enfin, une perforation œsophagienne est possible après œsophagoscopie rigide et dilatation.

Endoscopies digestives basses

La colonoscopie est l'examen le plus fréquent. Peu douloureux, il est réalisé en ambulatoire en l'absence de contre-indications. Une préparation colique est indispensable pour visualiser correctement l'ensemble du côlon. L'ingestion de 4 litres de polyéthylène glycol (PEG) en deux temps, 2 litres la veille de l'examen et 2 litres 5 heures avant l'examen, réalise un lavage intestinal sans modifier l'état hydro-électrolytique [25]. Les conséquences sont différentes pour certaines préparations hypertoniques à l'origine d'hypovolémies pouvant être sévères chez le sujet âgé. Le risque de régurgitation est faible lors de la compression abdominale qui favorise la migration de l'endoscope au niveau des angles car le PEG favorise également la vidange gastrique. Les protocoles anesthésiques sont variables utilisant des hypnotiques (bolus avec co-induction, AIVOC, sédation autocontrôlée) et plus rarement des morphiniques. L'injection d'agents ralentissant la motricité intestinale est parfois souhaitée par l'opérateur. Le phloroglucinol (Spasfon®) n'a pas d'effet secondaire délétère. Le tiémonium (Viscéralgine®) et le bromure de N-butylhyoscine (Buscopan®) ont des effets atropiniques non souhaités chez certains patients (sujets âgés, glaucome, cardiopathie ischémique, atteinte prostatique). La résection de polypes ou les biopsies peuvent être sources de perforation ou d'hémorragie.

La réalisation simultanée d'une coloscopie et d'une gastroscopie est parfois indiquée. La question de savoir s'il faut commencer par la gastroscopie ou la colonoscopie a fait l'objet de débats passionnés. Il n'existe pas de recommandations dans ce domaine et le respect de critères de sécurité (vacuité gastrique, adéquation de la profondeur de l'anesthésie au degré de stimulation nociceptive) permet d'envisager sereinement l'une ou l'autre attitude. Les entéroscopies par voies haute et basse à la recherche de tumeurs, de causes de saignement sont des gestes de longue durée amenant à proposer une anesthésie générale avec intubation orotrachéale. La SFED a rédigé des recommandations concernant la gestion des médicaments agissant sur l'hémostase (AAP, anticoagulant) [26].

Endoscopies bronchiques

L'endoscopie bronchique consiste à observer les voies respiratoires à l'aide d'un fibroscope souple ou d'un bronchoscope rigide. Le fibroscope souple permet une visualisation de la filière des voies respiratoires supérieures et inférieures et son extrémité béquillable autorise des manœuvres sélectives. Il est utilisé pour effectuer notamment des lavages broncho-alvéolaires (LBA), des levées d'atélectasie, des biopsies bronchiques, des biopsies transbronchiques précédées ou non d'écho-endoscopies. La bronchoscopie rigide est indispensable pour réaliser l'extraction de corps étrangers, la résection de granulomes, la mise en place de prothèses endotrachéales et le traitement de lésions par laser. Dans ce dernier cas la FIO_2 ne doit pas dépasser 50 % pour éviter des accidents de brûlures.

L'amélioration des techniques d'anesthésie a permis d'élargir les indications des fibroscopies souples par le confort qu'elles procurent ; de nombreux protocoles de sédation sont utilisables et la fibroscopie est généralement réalisée par voie nasotrachéale. Le propofol est cependant supérieur au midazolam par une sécurité accrue en matière de retentissement respiratoire et de récupération psychomotrice. L'anesthésie générale est préconisée pour les patients les plus fragiles ou à leur demande ; dans ces cas le fibroscope passe au travers d'un dispositif supraglottique qui permet une ventilation contrôlée de bonne qualité. En raison du caractère non douloureux du geste en postprocédure, le protocole d'anesthésie générale le plus maniable associe propofol et rémifentanil en AIVOC avec une anesthésie locale appuyée permettant un réveil et une autonomie respiratoire dès la fin du geste.

La bronchoscopie rigide, réalisée grâce à un tube cylindrique introduit dans la trachée à travers les cordes vocales sous le contrôle de la vue, nécessite une protection dentaire efficace à l'aide de gouttières et requiert une anesthésie profonde pour limiter au maximum le risque de lésion de la filière laryngotrachéale par des mouvements incontrôlés ; l'anesthésie générale la plus fréquemment réalisée associe propofol et rémifentanil avec objectif de concentration de cible élevée avec une anesthésie locale

généreuse de l'ensemble de la filière pharyngolaryngotrachéale ; la curarisation est exceptionnellement nécessaire. La baisse de la pression artérielle concomitante de cette anesthésie générale profonde nécessite l'administration fréquente de vasoconstricteur sous forme d'éphédrine. Lors de la bronchoscopie rigide, la ventilation assistée est réalisée par un dispositif latéral qui s'avère moyennement efficace en raison de fuites autour du bronchoscope. Les fuites sont massives lorsqu'à travers le bronchoscope, il est introduit un fibroscope souple, des pinces à biopsie ou à corps étranger, ou le dispositif de pose d'une prothèse trachéale, et une ventilation à haute fréquence à type de jet-ventilation est souvent utile (Colchen). Dans ces cas, la surveillance par capnographie est temporairement impossible. En cas de bronchoscopie rigide, il est préconisé de réveiller le patient en salle d'intervention sauf si un dispositif supraglottique ou une sonde d'intubation trachéale sont placés en fin d'intervention.

Des incidents mineurs peropératoires comme l'épistaxis, des accès de toux ou des nausées, n'interdisent en général pas le déroulement de l'examen. L'hypoxie est combattue par des concentrations souvent élevées d'oxygène. L'hypercapnie liée à l'obstruction des voies aériennes par le fibroscope, une dépression des centres respiratoires par les anesthésiques en cas de ventilation spontanée, un laryngospasme ou un bronchospasme sont prévenus par une prudente administration des drogues sédatives, une anesthésie locale de bonne qualité avant le début de l'examen, des β-2-mimétiques et traités par une interruption temporaire de l'examen pour rétablir des échanges gazeux satisfaisants par une ventilation assistée. L'œdème laryngé lors d'endoscopies prolongées ou difficiles peut rendre nécessaire l'administration d'un corticoïde (méthylprednisolone 1 mg/kg). L'hémoptysie à la suite d'une biopsie bronchique ou transbronchique n'est généralement préoccupante que chez les patients ayant un trouble de l'hémostase ou une thrombopénie de moins de 50 g/L. Un pneumothorax peut s'observer après biopsie transbronchique et justifie la réalisation du geste sous amplificateur de brillance et la radiographie du thorax en SSPI. Un pic fébrile n'est pas rare, quelques heures après un LBA.

Sismothérapie ou électroconvulsivothérapie

L'électroconvulsivothérapie (ECT) consiste à provoquer une crise motrice généralisée chez des patients souffrant de troubles thymiques majeurs (dépression, accès maniaques, schizophrénie). Le nombre d'ECT serait proche de 70 000 par an en France. Les séances sont répétées 2 à 3 fois par semaine au cours d'une série thérapeutique qui peut s'étendre sur plusieurs semaines. Elles peuvent être réalisées en SSPI (décret du 5 décembre 1994). La crise comitiale est provoquée par l'application transcrânienne d'un courant électrique d'intensité constante et fait de trains d'ondes brèves pulsées pour les appareils récents. Le seuil épileptique varie selon l'âge, le sexe, les traitements associés, les agents anesthésiques et les conditions techniques (position des électrodes, choc uni ou bitemporal). Il est souhaitable que la durée de la crise monitorée par EEG soit supérieure à 25 secondes. La phase tonique initiale s'accompagne d'une hypotension artérielle, d'une bradycardie sinusale voire d'une pause sinusale. La phase clonique qui suit se caractérise par une hypertonie sympathique clinique (avec hypertension artérielle, tachycardie, troubles du rythme) et biologique (élévation des catécholamines plasmatiques). Le mode d'action de l'ECT reste inconnu. Son efficacité est réelle sur le plan clinique dans les indications citées. Cette technique est contre-indiquée en cas d'hypertension intracrânienne, de décollement de rétine et de phéochromocytome. Elle est discutée en termes de bénéfice/risque chez le patient allergique, coronarien, sous anticoagulant, ayant fait un épisode récent d'hémorragie cérébrale ou ayant une malformation vasculaire connue.

L'évaluation pré-opératoire obéit aux règles de sécurité anesthésique. On s'attachera à apprécier l'état cardiovasculaire (effets hémodynamiques de la crise), à rechercher une allergie (myorelaxant à répétition), à détecter une ostéoporose (fragilité ostéo-articulaire). Les patients sont souvent polymédicamentés. Les risques d'interférence avec l'anesthésie sont minimes depuis la disparition des IMAO non sélectifs. Cependant, le lithium est susceptible de potentialiser l'effet des curares. Par ailleurs, les effets indésirables cardiovasculaires de l'ECT sont majorés par les antidépresseurs tricycliques. On a observé des crises prolongées avec les IMAO sélectifs, des états de mal épileptique avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. À l'inverse, les médicaments qui élèvent le seuil convulsif (benzodiazépine, barbiturique, carbamazépine, valproate de sodium) doivent être arrêtés progressivement. L'information et le consentement du patient et/ou de son entourage sont souhaitables (hospitalisation d'office ou à la demande d'un tiers).

L'anesthésie pour ECT est de courte durée. Elle permet de supprimer la perception du choc électrique grâce à la narcose. La curarisation est de règle pour contrôler la phase tonicoclonique de la crise convulsive et prévenir ainsi les accidents ostéo-articulaires. L'administration d'analgésiques n'est pas indispensable. L'injection d'atropine est utile pour prévenir une bradycardie multifactorielle (choc, antidépresseurs, succinylcholine). Le propofol (1 à 1,5 mg/kg) et l'étomidate (0,15-0,3 mg/kg) sont les deux hypnotiques les plus utilisés [27]. Cependant, l'élévation du seuil convulsivant et la réduction de la durée des crises observée sous propofol sont susceptibles de compromettre l'efficacité de l'ECT pour certains auteurs. À l'inverse, l'augmentation de la durée des convulsions sous étomidate pourrait accroître son efficacité. La succinylcholine est le myorelaxant de référence (0,5 à 1 mg/kg) malgré son risque anaphylactique. Une hyperthermie maligne dans les rares cas où l'ECT est indiquée pour traiter un syndrome malin des neuroleptiques représente un risque exceptionnel. Dans la myasthénie, le recours au mivacurium a été proposé. L'emploi de curares non dépolarisants n'est pas justifié en dehors de cas particuliers (procédures plus longues, multimonitorées) posant concomitamment le problème du contrôle des voies aériennes (intubation orotrachéale ou masque laryngé). Dans les autres cas, l'application d'un masque facial et la ventilation en oxygène pur dès l'apnée sont de règle. Un rouleau de compresse ou un cale-bouche éviteront la morsure de la langue, des lèvres ou des fractures dentaires. La surveillance postinterventionnelle est conforme aux critères usuels. Des agitations sont décrites requérant une injection de benzodiazépines. Des épisodes de désaturation peuvent s'observer en SSPI. Dans certains cas, l'acte peut être effectué sous forme ambulatoire.

Certains problèmes particuliers sont parfois rencontrés : l'absence de déclenchement de crise nécessite une réduction des médicaments élevant le seuil convulsivant, le maintien d'une hypocapnie (hyperventilation) et l'administration intraveineuse préalable de caféine. À l'inverse, une crise de durée supérieure à 180 secondes doit être traitée : nouvelle dose d'hypnotique

ou benzodiazépine d'action rapide (clonazépam 0,5-1 mg). Le patient porteur d'un défibrillateur implantable ne doit pas être relié à la terre (risque de fuite de courant et déclenchement possible d'une fibrillation ventriculaire). Le défibrillateur devra être désactivé avant l'acte. Un pacemaker peut également être inhibé, imposant le recours à un aimant. Enfin, le contrôle de la décharge adrénergique peut faire appel à la clonidine, l'esmolol (0,5 mg/kg) en l'absence de contre-indications.

Lithotritie extracorporelle

La fragmentation percutanée des lithiases urinaires par une onde de choc a bénéficié ces dernières années de progrès considérables sur le plan technologique. La mise au point de lithotripteurs piézoélectriques et électromagnétiques ne requiert plus l'immersion des patients. De même, la tolérance cardiaque est meilleure, l'onde de choc entraînant exceptionnellement des troubles du rythme contrairement à ce qui était observé avec les lithotripteurs électrohydroliques. Ces derniers généraient des extrasystoles chez 80 % des patients, imposant la synchronisation du tir avec la période réfractaire de l'ECG (onde r). Ces nouvelles modalités génèrent moins de douleurs. L'ensemble de cette évolution a également transformé le contexte anesthésique en simplifiant les techniques plus orientées vers une analgésie par voie générale ou locorégionale. La lithotritie s'inscrit dans le cadre typique de l'anesthésie du patient ambulatoire. Les indications concernent les calculs rénaux et urétéraux volumineux ; le geste est contre-indiqué au cours de la grossesse, en cas de cancer rénal, de troubles de l'hémostase, d'infection urinaire, d'obésité morbide, d'une sténose urétérale, d'un anévrysme à proximité du calcul. Les risques liés au geste comportent les crises de colique néphrétique lors de l'élimination des fragments, l'hémorragie sous-capsulaire favorisée par la prise d'anticoagulants ou d'anti-agrégants, les bactériémies générées par une infection urinaire préexistante. Ces données soulignent l'importance de la gestion d'un traitement anticoagulant et/ou anti-agrégant ainsi que la réalisation systématique d'un ECBU et le dosage des β-HCG chez la femme en âge de procréer lors de l'évaluation pré-opératoire.

La technique d'anesthésie s'est simplifiée avec l'utilisation des nouveaux lithotripteurs. Elle consiste le plus souvent en une sédation associant des doses modérées de midazolam et d'alfentanil. L'emploi d'Emla® seul a été évalué avec des résultats non différents d'un placebo. L'anesthésie générale reste réservée aux enfants et patients pusillanimes. L'anesthésie périmédullaire est possible (rachianesthésie au sufentanil) mais représente un geste lourd dans ce contexte. Les mêmes précautions décrites lors de l'ECT seront prises chez les patients porteurs d'un pacemaker ou d'un défibrillateur implantable. Les suites sont en général simples, autorisant le retour du patient à son domicile le même jour.

Conclusion

L'anesthésie du patient en dehors du bloc opératoire présente des difficultés particulières inhérentes aux conditions ergonomiques et à l'évolutivité des techniques interventionnelles. Une bonne compréhension de celles-ci et de leurs conséquences, le respect des critères réglementaires entourant l'acte d'anesthésie contribuent à assurer la réalisation de ces actes en toute sécurité pour le patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lienhart A, Auroy Y, Clergue F, Laxenaire MC, Péquignot F, Jougla E. Anesthésies hors chirurgie et obstétrique. Ann Fr Anesth Réanim. 1998;11:1347-51.
2. Prise en charge anesthésique des patients en hospitalisation ambulatoire. RFE, Sfar. 2009.
3. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation 2010 de la conférence de consensus Sfar.
4. Quinart A, Nouette-Gaulain K, Sztark F. Techniques de sédation en anesthésie. In: Sfar editor. Conférences d'actualisation. 44e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris: Elsevier; 2002. p. 387-98.
5. Pino RM. The nature of anesthesia and procedural sedation outside of the operating room. Curr Opin Anesthesiol. 2007;20:347-51.
6. Juvin P, Lasascki S, Seince PF. Le *monitored anesthesia care* (MAC) : utilité et application. In: Servin F, Vidiand X. Administration intraveineuse des agents anesthésiques. Collection d'anesthésie, de réanimation et d'urgences. Paris: Masson; 1998. p. 129-35.
7. Ghisi D, Fanelli A, Tosi M, Nuzzi M, Fanelli G. Monitored anesthesia care. Minerva Anesthesiol. 2005;71:533-8.
8. Silvestri GA, Vincent BD, Wahidi MM, Robinette E, Hansbrough JR, Downie G. A phase 3, randomized, double-blind study to assess the efficacy and safety of fospropofol disodium injection for moderate sedation in patients undergoing flexible bronchoscopy. Chest. 2009;135:41-7.
9. Candiotti KA, Bergese SD, Bokesch PM, Feldman MA, Wisemandle W, Bekler AY. Monitored anesthesia care with dexmedetomidine: a prospective, randomized, double-blind, multicenter trial. Anesth Analg. 2010;110:47-56.
10. Bhananker SM, Posner KL, Cheney FW, Caplan RA, Lee LA, Domino KB. Injury and liability associated with monitored anesthesia care. Anesthesiology. 2006;104:228-34.
11. Robbertze R, Posner KL, Domino KB. Closed claims review of anesthesia for procedures outside the operating room. Curr Opin Anaesthesiol. 2006;19:436-42.
12. Krivosic-Horber R, Leclerc X, Doumith S, Drizenko A, Frangie S, Pruvo JP. Anesthésie-réanimation pour traitement endovasculaire des anévrysmes intracrâniens rompus à l'aide de coils. Ann Fr Anesth Réanim. 1996;15:354-8.
13. Anastansian ZH, Strozyk D,, Meyers PM, Wang S, Berman MF. Radiation exposure of the anaesthesiologist in the neurinterventional suite. Anesthesiology. 2011;114:512-20.
14. Lejus C, Blanloeil Y, Dupas B. Complications des produits de contraste. In: Sfar editor. Conférences d'actualisation. 40e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris: Elsevier. p. 277-97.
15. Moneret-Vautrin DA, Codreanu F, Drouet M, Plaud B, Karila C, Valfrey J, et al. Conduite à tenir de l'anesthésiste en cas de réaction médicamenteuse antérieure. Ann Fr Anesth Réanim. 2011;30:246-63.
16. Fischbane S. N Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:281-3.
17. Geste péri-opératoire des traitements chroniques et dispositifs médicaux. RFE, Sfar. 2009.
18. Steib A, Hausberger D, Robillart A, Roche A, Franckhauser D, Dupeyron JP. Anesthésie en radiologie interventionnelle. Ann Fr Anesth Réanim. 2006;25:15-25.
19. Rioja J, Tzortzis V, Mamoulakis C, Laguna MP. Cryotherapy for renal tumors: current status and contemporary developments. Acta Urol Esp. 2010;34:309-17.
20. Adam R, Hagopian EJ, Linhares M, Krissat J, Savier E, Azoulay D, et al. A comparison of percutaneaoux cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. Arch Surg. 2002;137:1332-9.
21. Chapman WC, Debelak JP, Pinson CW, Washington MK, Atkinson JB, Venkatakrishnan A, et al. Hepatic cryoablation, but not radiofrequency ablation, results in lung inflammation. Ann Surg. 2000;231:752-61.

22. Vestal JC. Critical review of the efficacy and safety of cryotherapy of the prostate. Curr Urol Rep. 2005;6:190-3.
23. Veenith T, Coles JP. Anaesthesia for magnetic resonance imaging and position emission tomography. Curr OP Anesthesiol. 2011;24:451-8.
24. Servin F. Anesthésie pour endoscopie digestive. Les essentiels. Congrès Sfar. 2011.
25. Préparation à l'endoscopie digestive basse. CED. Acta Endosc. 2009;39:122-6.
26. Napoléon B, Boneu B, Maillard L, Samama CM, Schved JF, Gay G, et al. Recommandations de la SFED pour la prise en charge des patients sous anticoagulants ou sous agents antiplaquettaires avant une endoscopie digestive. www.sfed.org.
27. Tan HL, Lu CY. Comparison between the effects of propofol and etomidate on motor and electroencephalogram seizure duration during electroconvulsive therapy. Anaesth Intensive Care. 2009;37:807-14.

Annexe 1. *Check-list* « Sécurité du patient en endoscopie digestive ».

IDENTIFICATION DU PATIENT
Etiquette ou
Nom, prénom, date de naissance

CHECK-LIST
« SECURITE DU PATIENT EN ENDOSCOPIE DIGESTIVE »

Date endoscopie .....
Gastro-entérologue .....
Anesthésiste / IADE .....
Coordonateur Check-list .....

Le coordonateur check-list est celui qui en vérifie les items - le plus souvent, un personnel infirmier en coordination avec le gastro-entérologue et l'anesthésiste responsables de l'intervention

AVANT L'ENDOSCOPIE (*avec ou sans anesthésie*)

1- Identité du patient
Le patient a décliné son identité
Sinon, *par défaut*, autre moyen de vérification de son identité
☐ oui ☐ non

2- Le type de l'endoscopie
est confirmé par le patient
et dans tous les cas par le dossier
☐ oui ☐ non

3- Le matériel nécessaire pour l'intervention est opérationnel
- pour la partie **endoscopique** ☐ oui ☐ non
- pour la partie **anesthésique** ☐ oui ☐ non ☐ NA

4- Vérification croisée par l'équipe des **points critiques** et des mesures adéquates à prendre
- allergie du patient ☐ oui ☐ non
- risque d'inhalation, de difficulté d'intubation ou de ventilation au masque ☐ oui ☐ non
- risque de saignement important ☐ oui ☐ non

5 – Patient à jeun ☐ oui ☐ non

6- La préparation adéquate (coloscopie, gastrostomie) a été mise en œuvre ☐ oui ☐ non ☐ NA

7- Vérification croisée de **situations spécifiques** entre les membres de l'équipe médico-soignante concernant notamment
- la gestion des **anti-agrégants plaquettaires** et/ou des **anticoagulants** ☐ oui ☐ non ☐ NA

8- l'antibioprophylaxie est effectuée ☐ oui ☐ non ☐ NA

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

SFED
SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ENDOSCOPIE DIGESTIVE

APRES L'ENDOSCOPIE

9- Confirmation orale par le personnel auprès de l'équipe
- **de l'étiquetage des prélèvements** ☐ oui ☐ non ☐ NA

10- Les prescriptions pour les suites immédiates de l'endoscopie sont faites **de manière conjointe** ☐ oui ☐ non

En cas d'écart avec la check-list, précisez la décision choisie
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Annexe 2. *Check-list* « Sécurité du patient en endoscopie bronchique ».

Identification du patient
Etiquette du patient ou
Nom, prénom, date de naissance

CHECK-LIST « SÉCURITÉ DU PATIENT EN ENDOSCOPIE BRONCHIQUE »

Version 2013

Établissement : .....
Date endoscopie : ..... Heure (début) : .....
Pneumologue : .....
Anesthésiste / IADE : .....
Coordonnateur check-list : .....

La check-list a pour but de vérifier, de manière croisée au sein de l'équipe, que les différents points critiques ont été pris en compte et que les mesures adéquates ont été prises.
Le coordonnateur check-list est celui qui en vérifie les items - le plus souvent, un personnel infirmier en coordination avec le pneumologue et l'anesthésiste responsables de l'intervention.

AVANT L'ENDOSCOPIE (avec ou sans anesthésie)

1. **L'identité du patient** est **correcte** :
   - le patient a décliné son identité, sinon, *par défaut*, autre moyen de vérification de son identité
   ❑ Oui ❑ Non

2. **Le patient** est **à jeun** ❑ Oui ❑ Non

3. Vérification croisée de **situations spécifiques** entre les membres de l'équipe médico-soignante concernant notamment la gestion des **antiagrégants plaquettaires** et/ou des **anticoagulants** ❑ Oui ❑ Non ❑ Non applicable

4. Le **matériel** nécessaire pour l'intervention est opérationnel :
   - pour la partie **endoscopique** ❑ Oui ❑ Non
   - pour la partie **anesthésique** ❑ Oui ❑ Non ❑ Non applicable

5. Vérification croisée par l'équipe de **points critiques** et des mesures adéquates à prendre :
   - **allergie** du patient ❑ Oui ❑ Non
   - risque de **saignement** important ❑ Oui ❑ Non

6. **Patient suspect ou atteint d'EST** (en cas de réponse positive, l'endoscopie doit être considérée comme un acte à risque de transmission d'ATNC et il convient de se référer aux procédures en cours dans l'établissement en lien avec l'Instruction n° DGS/R13/2011/449). ❑ Oui ❑ Non

APRÈS L'ENDOSCOPIE

7. **Confirmation orale** par le personnel auprès de l'équipe de l'étiquetage **des prélèvements, pièces opératoires**, etc. ❑ Oui ❑ Non ❑ Non applicable

8. Les **prescriptions** pour les **suites** immédiates de l'endoscopie sont faites de **manière conjointe** ❑ Oui ❑ Non

En cas d'écart avec la check-list, précisez la décision choisie

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

HAS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

La réponse « Oui » à un item valide sa vérification croisée au sein de l'équipe. Si cette vérification n'a pu être réalisée, la réponse « Non » doit être cochée.
L'item « Non applicable » correspnd aux situations où le critère n'est pas applicable.

FFP Fédération Française de Pneumologie

38 ANESTHÉSIE EN PÉDIATRIE

Corinne LEJUS et Cécile MAGNE

Risque en anesthésie pédiatrique

Dans le registre nord-américain des arrêts cardiaques péri-opératoires POCA (*pediatric perioperative cardiac arrest*) survenus entre 1998 et 2004, 193 cas (49 %) sont directement liés à l'anesthésie [1]. Les agents anesthésiques sont responsables dans 18 % des cas. Les causes cardiovasculaires sont les plus fréquentes (41 %) : hypovolémie secondaire à une spoliation sanguine, hyperkaliémie liée à la transfusion. Un traumatisme vasculaire au décours de la mise en place d'un cathéter veineux central est la principale cause en relation avec le matériel. Le laryngospasme est la cause respiratoire la plus fréquence (27 %). L'anesthésie pédiatrique se caractérise par une incidence élevée d'événements respiratoires bronchospasme, hypoxémie...) qui peut dépasser 20 % selon les séries. Ces événements sont quatre fois plus fréquents en dessous de 1 an avec une diminution du risque de 8 % par année d'âge. Les autres facteurs de risque sont une pratique anesthésique non spécialisée et la chirurgie ORL.

Structure et maintien des compétences en anesthésie pédiatrique

Les directives du Schéma régional d'organisation sanitaire (SROS) enfant/adolescent ont défini deux niveaux de structure en fonction de l'âge des enfants qu'elles sont en mesure d'accueillir et du type de chirurgies qu'elles peuvent pratiquer (Tableau 38-I). La période néonatale correspond aux 28 premiers jours de vie. Un nourrisson est âgé de 1 à 24 mois. Le maintien des compétences en anesthésie-réanimation pédiatrique repose sur un entretien et une actualisation des connaissances théoriques et de la pratique clinique. L'ADARPEF, le CFAR et la Sfar ont proposé un cahier des charges du maintien d'une compétence en anesthésie pédiatrique et un cahier des charges des centres de formation en anesthésie pédiatrique.

Tableau 38-I Structures en anesthésie pédiatrique d'après le SROS 3 de l'enfant et de l'adolescent.

Structure	*Âge des enfants*	*Hospitalisation*	*Chirurgie*
Centre spécialisé	Quel que soit l'âge	Service de chirurgie pédiatrique individualisé	
Centre de proximité	> 3 ans	Espace d'hospitalisation dédié aux enfants	Volume d'activité suffisant
	1 à 3 ans		Activité hebdomadaire régulière du chirurgien et de l'anesthésiste

Physiologie pédiatrique utile pour l'anesthésie

Physiologie respiratoire

Particularités anatomiques

La tête est volumineuse (Tableau 38-II), le cou court et la langue volumineuse. La filière nasale est étroite et la respiration nasale. Le larynx est haut (C4) et antérieur, l'épiglotte longue et rigide. Les cartilages trachéaux sont souples ce qui peut être à l'origine d'apnées obstructives en hyperflexion de la tête. Avant l'âge de trois mois, les sondes gastriques sont insérées par voie orale, car la respiration est essentiellement nasale jusqu'à cet âge. Une grosse langue et l'étroitesse de la filière oro-pharyngo-laryngée participent aux risques d'obstruction des voies aériennes supérieures.

Tableau 38-II Poids (en kg), taille (en cm) et périmètre crânien (en cm) selon l'âge.

Âge	*Poids (kg)*	*Taille (cm)*	*Périmètre crânien (cm)*
Naissance	3,5	50	35
3 mois	5,5	59	40
6 mois	7	65	43
9 mois	8,5	70	45
1 an	9,5	74	46
2 ans	12	85	48
3 ans	14	93	50
5 ans	17,5	105	–
10 ans	30	135	–

Chez l'adulte, le larynx est assimilé à un cylindre. Chez l'enfant, la forme est plutôt conique. La portion la plus étroite est l'anneau cricoïde et non pas, comme chez l'adulte, les cordes vocales. À ce niveau, l'épithélium est très sensible à l'inflammation. Chez le nouveau-né, un œdème d'une épaisseur de 1 mm diminue la surface du larynx de 75 % et multiplie les résistances des voies aériennes par un facteur 16. La trachée est courte (4-5 cm à la naissance). L'analyse radiologique et fibroscopique de la distance séparant l'extrémité de la sonde d'intubation de la carène souligne le risque d'intubation sélective ou d'extubation au cours de toute mobilisation céphalique per-anesthésique.

Mécanique ventilatoire (Tableau 38-III)

La compliance thoracique est élevée chez le nouveau-né et le nourrisson alors que la compliance pulmonaire, très faible chez le nouveau-né et le nourrisson, augmente avec l'âge et le poids. Il existe une tendance naturelle au collapsus pulmonaire, due à l'augmentation relative des forces élastiques de rétraction. Il en résulte un faible volume courant (Vt), une diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et une tendance à la constitution d'atélectasies. Vt et volume de l'espace mort (Vd) rapportés au poids corporel sont constants quel que soit l'âge (6-8 mL/kg et 2,2 mL/kg respectivement). Le Vd représente un tiers du Vt. La CRF, initialement basse chez le nouveau-né, augmente pendant les premiers jours de vie puis régulièrement avec l'âge. Rapportée au poids, elle est relativement constante au-delà des premiers mois de vie. Le volume de fermeture est proche de celui de la CRF. La fermeture des petites voies aériennes provoque une inhomogénéité du rapport ventilation/perfusion avec un effet shunt pulmonaire, potentiellement responsable d'hypoxémie. Deux mécanismes physiologiques participent au maintien de la CRF : en fin d'expiration, une légère fermeture du larynx génère une autoPEP. Chez le nourrisson, une activité diaphragmatique postinspiratoire évite la fermeture des petites voies aériennes. Les résistances totales sont élevées du fait de l'étroitesse des voies aériennes. Les voies aériennes supérieures représentent deux tiers des résistances totales. Le tonus des muscles intercostaux influence considérablement la stabilité de la cage thoracique, facilement déformable. La composition des muscles intercostaux et du diaphragme change avec l'âge. Avant 37 semaines de gestation, les fibres de type I à haute capacité oxydative, peu sensibles à la fatigue, représentent moins de 10 % des fibres musculaires versus 25 % chez l'enfant à terme et 50 % chez l'adulte. Une fréquence respiratoire élevée, inversement proportionnelle à l'âge, assure l'augmentation de la ventilation-minute pour faire face à une consommation d'O_2 deux fois plus élevée que chez l'adulte (6 à 7 mL/kg). Ainsi, le nourrisson est particulièrement vulnérable à toute augmentation du travail respiratoire et/ou de la consommation d'O_2 et/ou de la diminution de tonus musculaire.

Tableau 38-III Paramètres ventilatoires.

	Fréquence respiratoire	*Volume courant mL/kg*
Nouveau-né	40	5-6
6 mois	30	6-7
1 an	25	10
12 ans	18	10-15

Les effets de l'anesthésie générale sont plus marqués que chez l'adulte. Les halogénés diminuent le tonus des muscles intercostaux et des muscles pharyngés ce qui favorise, en ventilation spontanée, l'apparition d'une respiration paradoxale et contribue à abaisser la CRF. La mise en place d'une sonde d'intubation court-circuite les résistances des voies aériennes supérieures, mais également le frein glottique et son action d'auto-PEEP, opposent une résistance inversement proportionnelle au diamètre interne, avec une augmentation globale du travail respiratoire pour le nourrisson en ventilation spontanée. Tout concourt donc à la constitution d'atélectasies. Tous les agents hypnotiques augmentent la compliance thoracique. Le déséquilibre entre les forces d'expansion thoracique et de rétraction pulmonaire altère la CRF. La diminution du Vt (qui génère aussi des atélectasies) et de la CRF, liée au collapsus des zones pulmonaires dépendantes, est proportionnelle à la profondeur de l'anesthésie. La curarisation exerce aussi des effets délétères en ventilation contrôlée par inhibition de l'activité diaphragmatique expiratoire. Ce mécanisme est plus marqué chez le nourrisson et reversé par l'application d'une PEP qui maintient le volume télé-expiratoire. Une augmentation significative de la CRF est rapportée lorsque l'anesthésie générale est associée à une anesthésie péridurale par voie caudale, probablement par diminution de la tension pariétale abdominale favorisant le déplacement caudal du diaphragme. Tous les agents anesthésiques diminuent le tonus des muscles pharyngés, ce qui peut conduire à l'obstruction des voies aériennes. Traction du menton, luxation de la mandibule et insertion d'une canule de Guédel améliorent la perméabilité des voies aériennes et diminuent le travail respiratoire. La constitution d'atélectasie est quasi constante en anesthésie et survient dès les premières minutes. Elle entraîne une baisse de la compliance pulmonaire et altère l'oxygénation. Elle est favorisée par un faible Vt (< 6 mL/kg). À l'inverse, un Vt supérieur à 10 mL/kg est responsable de lésions alvéolaires et induit des phénomènes inflammatoires. Le meilleur compromis est un Vt entre 6 et 8 mL/kg. La constitution d'atélectasie par résorption des gaz alvéolaires est favorisée par une FIO_2 élevée. Elle est prévenue par l'utilisation d'une FIO_2 inférieure ou égale à 0,4 ou de la FIO_2 minimale nécessaire pour obtenir une SpO_2 inférieure ou égale à 99 %. Les études sur les effets de l'application d'une PEP sont peu nombreuses et discordantes. La survenue d'atélectasie pourrait être prévenue avec une aide inspiratoire et l'application systématique d'une PEP pendant la pré-oxygénation. En dessous de 2 ans, une PEP systématique de 5 cmH_2O compense la perte du frein expiratoire. Il est probable qu'elle prévienne également la survenue d'atélectasies mais ne puisse pas lever celles qui sont déjà constituées. On peut conseiller une manœuvre de recrutement devant toute hypoxémie non expliquée. L'application d'une PEP à 15 pendant 10 cycles avec une pression d'insufflation à 40 serait efficace. Néanmoins, le risque de barotraumatisme n'a pas été évalué.

Pré-oxygénation et tolérance à l'apnée

La durée d'une pré-oxygénation efficace varie en fonction de l'âge. En dessous de 1 an, la probabilité d'atteindre en 60 secondes une FEO_2 supérieure à 90 % est de 90 %. Au-delà de 1 an, le délai est un peu plus long mais l'objectif est toujours atteint en 100 secondes. Souvent difficile à réaliser sur un nourrisson n'appréciant pas l'application hermétique du masque, elle prolonge la durée d'apnée avant la baisse de la SpO_2. Cependant, en raison d'une

CRF réduite, le gain est d'autant plus faible et la baisse de SpO_2, d'autant plus rapide que l'enfant est jeune, et de surcroît enrhumé. Malgré le risque d'atélectasie, la pré-oxygénation reste recommandée pour prévenir la survenue d'une désaturation pendant l'intubation.

Transport de l'oxygène

L'hémoglobine fœtale (HbF) représente 60 à 80 % de l'hémoglobine à la naissance. L'hémoglobine adulte (HbA) est majoritaire à 3 mois, et quasi exclusive à 6 mois. Si l'HbF possède une affinité pour l'O_2 plus grande (P50 = 19 mmHg) que l'HbA, on observe chez le nourrisson une affinité plus faible (P50 30 mmHg) que chez l'adulte (P50 27 mmHg) avec une déviation vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine. Pour une même pression partielle artérielle en oxygène, la quantité d'O_2 délivrée aux tissus est donc plus faible chez le nouveau-né que chez l'adulte. À l'inverse, elle est plus grande chez le nourrisson. Cette particularité est compensée chez le nouveau-né par une polyglobulie. Les valeurs normales de l'hémoglobinémie varient avec l'âge (18 g/dL à la naissance, 11 g/dL à 6 mois, valeurs adulte à partir de 1 an). L'anémie physiologique atteint son maximum entre 2 et 3 mois avec un taux d'hémoglobine entre 9 et 11 g/dL. Une carence martiale est souvent associée : elle est maximale vers 10 mois. Il faut également tenir compte d'une augmentation physiologique de la consommation d'oxygène. L'ensemble de ces caractéristiques explique pourquoi les valeurs du seuil transfusionnel habituellement retenues chez l'adulte sain ne sont pas extrapolables à l'enfant de moins de 2 ans. Une hémoglobinémie 10,3 g/dL chez le nouveau-né possède une efficacité équivalente à 5,7 g/dL chez le nourrisson et 7 g/dL chez l'adulte.

Toxicité de l'oxygène

Éviter l'hyperoxie est aussi important qu'éviter l'hypoxémie. Pendant la vie intra-utérine, la SaO_2 n'excède pas 75 %. L'exposition du nouveau-né à une FIO_2 de 100 % est rarement justifiée, mais des concentrations plus faibles peuvent également générer des effets secondaires. L'excès d'O_2 non justifié est associé à une morbidité sévère. La formation de radicaux libres et de la peroxydation des lipides membranaires cause des dommages tissulaires. Elle contribue au développement des bronchodysplasies pulmonaires, caractérisées par une dysrégulation de l'inflammation et une altération de l'expression des protéases et des facteurs de croissance. Il en résulte une fibrose et une insuffisance respiratoire. La vasoconstriction de la rétine, conduit à l'oblitération vasculaire, la néovascularisation et la rétraction rétinienne, qui caractérisent la rétinopathie du prématuré. Les altérations du développement cérébral, des fonctions rénale et cardiaque majorent la mortalité. L'hyperoxygénation est particulièrement dommageable chez le prématuré dont les défenses anti-oxydantes sont réduites. Sur ce terrain, il est conseillé de maintenir la SaO_2 entre 85 et 95 %. L'*International liaison committee on resuscitation* (ILCOR) recommande l'utilisation de l'air ambiant (FIO_2 à 21 %) plutôt que l'O_2 pur pour la réanimation en salle de naissance. Une enquête postale auprès de 247 anesthésistes pédiatriques de l'Association des anesthésistes pédiatriques de Grande-Bretagne et d'Irlande indique que 52 % d'entre eux ont pour objectif d'administrer aux nouveau-nés des FIO_2 inférieures à 40 % [2].

Système cardiovasculaire (Tableau 38-IV)

À la naissance, l'arrêt de la circulation ombilicale et l'expansion pulmonaire concourent à l'inversion des régimes de pression et à l'instauration de la circulation systémique de type adulte (systèmes à haute et basse pression, fermeture du canal artériel et du trou de Botal, disparition du canal d'Arantius). En période périnatale, tous les stimuli augmentant les résistances artérielles pulmonaires (hypoxémie, acidose, hypothermie, hypovolémie) peuvent entraîner une hypoxémie par réouverture des shunts, voire un retour à une circulation de type fœtal.

Le nouveau-né a une masse myocardique faible. Les fibres de collagène du myocarde néonatal sont essentiellement des fibres de type I, plus rigides que les fibres de types III, plus élastiques et contenues dans le cœur mature. Ces particularités confèrent initialement au cœur une contractilité faible et une compliance myocardique basse et, par la suite, des volumes télédiastolique et d'éjection systolique

Tableau 38-IV Variation des paramètres hémodynamiques en fonction de l'âge (intervalle de confiance 95 %).

	Fréquence cardiaque b/min	*PAS mmHg*	*PAD mmHg*	*PAM mmHg*	*Débit cardiaque L/min*	*Index cardiaque L/min/m²*
Nouveau-né	100 – 180	65 – 103	35 – 69	45 – 80	–	–
3 mois	110 – 180	70 – 108	36 – 68	47 – 81	–	–
6 mois	100 – 180	72 – 112	36 – 70	48 – 84	–	–
9 mois	100 – 180	72 – 112	37 – 71	48 – 84	–	–
1 an	90 – 150	72 – 112	38 – 72	48 – 84	–	–
2 ans	75 – 145	75 – 115	40 – 70	–	–	–
4 ans	70 – 130	80 – 110	40 – 70	–	3,8	5,6
5 ans	–	–	–	–	4,6	5,4
10 ans	55 – 125	85 – 115	45 – 75	–	6,8	5,2
14 ans	55 – 125	90 – 120	50 – 80	–	–	–

PAD : pression artérielle diastolique ; PAM : pression artérielle moyenne ; PAS : pression artérielle systolique.

(VES) bas. Ceci a deux implications majeures. Le débit cardiaque (Dc) est fréquence-dépendant (une bradycardie < 80 b/min équivaut à une inefficacité circulatoire) et la tolérance à l'hypervolémie est très mauvaise. L'immaturité du système sympathique et sa stimulation quasi maximale au repos expliquent la faible capacité de réponse du myocarde au stress. La Pa systolique est chez le nouveau-né un bon reflet de la volémie et toute hypovolémie se traduit immédiatement par une baisse de la pression artérielle (Pa). La faible compliance du myocarde néonatal, limite ses capacités à augmenter le VES en réponse à une expansion volémique. Ce phénomène est majoré par les troubles de la relaxation ventriculaire observée en protodiastole, consécutifs au recaptage lent du calcium du fait de l'immaturité du réticulum sarcoplasmique. En dépit d'une forte densité des récepteurs β-adrénergiques, la réponse à leur stimulation est altérée par le couplage intracellulaire immature avec le système de l'adényl-cyclase. En revanche, le système parasympathique, et en particulier la réponse vagale à l'hypoxie, sont matures à la naissance, ce qui explique la survenue rapide et fréquente des bradycardies lors d'épisodes de désaturation

L'adaptation du myocarde a ses nouvelles conditions de pré- et post-charge est rapide. La masse myocardique triple au cours des 3 premières semaines de vie tandis que la contractilité du ventricule gauche (VG) croît. Le VES augmente avec l'âge alors que la fréquence cardiaque (Fc) diminue. Le Dc atteint chez le nourrisson (180 à 240 mL/kg/min) des valeurs 2 à 3 fois plus élevées que chez l'adulte. Pendant les premiers mois, la consommation d'oxygène baisse tandis que le remplacement de l'HbF par HbA favorise l'augmentation de l'extraction tissulaire. Le rapport des proportions de protéines contractiles et des fibres collagène augmente progressivement au cours des 5 premiers mois de vie de façon proportionnelle à la compliance cardiaque. Les variations de la Pa sont corrélées positivement au poids de naissance et à la fois à l'âge postnatal et gestationnel. La Pa systolique croît de façon très importante au cours des 5 premiers jours, augmente ensuite rapidement durant les 6 premières semaines de vie, puis progressivement jusqu'à la période adulte.

Particularités neurologiques

Chez le nouveau-né et surtout le prématuré, la régulation du débit sanguin cérébral est immature. Les vaisseaux périventriculaires sont fragiles et les situations de stress (hypoxie, hypercapnie, hypernatrémie, hyper- ou hypotension, hypothermie...) sont responsables d'hémorragies sous-épendymaires et intraventriculaires. La myélinisation est incomplète, ce qui explique les concentrations d'anesthésiques locaux efficaces plus faibles que chez l'adulte. Le système sympathique est immature mais à l'inverse, le tonus est élevé ce qui justifie l'indication large de l'atropine chez le jeune nourrisson. Les variations morphologiques du rachis influent la pratique des anesthésies médullaires. La lordose lombaire n'apparaît qu'avec l'acquisition de la marche, ce qui facilite la progression des cathéters dans l'espace péridural. Les niveaux du cul-de-sac dural et de l'extrémité médullaire varient avec l'âge (cul-de-sac en S2-S3 à la naissance, moelle en L3 à la naissance, en D12-L1 chez l'adulte). Aussi, chez le nouveau-né, les ponctions rachidiennes sont réalisées en dessous de L3 et le risque de brèche dure-mérienne au décours d'une ponction caudale est majoré. Le volume de LCR est rapporté au poids, 2 fois plus important chez le nouveau-né (4 mL/kg) que chez l'adulte.

La mort cellulaire neuronale, en relation avec plusieurs molécules hypnotiques utilisées en anesthésie, a été récemment documentée sur plusieurs modèles d'animaux immatures. Plusieurs études sur des rongeurs indiquent que les antagonistes des récepteurs NMDA, comme la kétamine, entraînent des modifications histopathologiques à type de lésions neurodégénératives sur le cerveau en cours de développement. D'autres agents anesthésiques comme l'isoflurane, peuvent induire des lésions sur ce modèle, exacerbées par l'administration concomitante de midazolam ou de protoxyde d'azote. Ces études suggèrent la possibilité de séquelles cognitives. Les données non cliniques impliquent également tous les agents anesthésiques qui potentialisent la transduction de l'acide γ-amino-butirique, comme potentiellement toxiques pour le cerveau en développement. La possibilité d'une neurotoxicité induite par des agents anesthésiques a conduit la communauté anesthésique à s'interroger sur la sécurité des anesthésies réalisées en période néonatale et chez le jeune enfant. Cependant, ces phénomènes n'ont pas été explorés de façon prospective en clinique humaine.

Fonction rénale et répartition des secteurs hydriques

Le débit de filtration glomérulaire est multiplié par 2 aux cours de la première semaine de vie. À un mois, la capacité de filtration atteint 60 % des valeurs adultes rapportées à la surface corporelle. La maturité complète, atteinte vers 1 an, repose sur la croissance de la surface de filtration et de la taille des pores de la membrane glomérulaire. L'immaturité de la fonction tubulaire explique l'altération du pouvoir de concentration des urines. Le pouvoir de dilution est conservé mais du fait de l'immaturité de la fonction de filtration, le nouveau-né élimine difficilement de grandes quantités d'eau libre. Au total, la tolérance du nouveau-né à la surcharge volémique est limitée et la diurèse n'est pas un bon reflet de la volémie au cours des premières semaines de vie.

L'interprétation de la kaliémie et de la créatininémie doit tenir compte des particularités physiologiques de cette tranche d'âge. À la naissance, la créatininémie élevée représente en fait le taux maternel. Dans les conditions normales, elle devient inférieure à 50 µmol/L à la fin de la première semaine de vie. La clairance et la fraction excrétée du potassium, plus faibles que chez l'adulte, expliquent une hyperkaliémie relative physiologique.

Le contenu aqueux de l'organisme varie de façon inverse avec l'âge. À la naissance, il représente 80 % du poids corporel contre 60 % chez l'adulte. Le secteur extracellulaire comporte alors 45 % de l'eau totale, contre 35 % pour le secteur intracellulaire. La proportion d'eau dans l'organisme baisse progressivement au cours des premiers mois avec des variations inverses de l'importance relative des secteurs extra- et intracellulaires. Les valeurs adultes sont atteintes à 3 ans. L'augmentation néonatale du secteur interstitiel accroît le volume de diffusion de l'albumine, ce qui implique que l'albumine contenue dans le secteur vasculaire ne représente que 20 % du pool total. Sa synthèse hépatique est supérieure à celle de l'adulte, mais un catabolisme élevé accélère son *turn over*. L'albuminémie est de 30 g/L et atteint les valeurs adultes vers 6 mois.

Tube digestif et fonction hépatique

Le volume gastrique varie en fonction de l'âge. L'administration rapide de rations alimentaires trop importantes est responsable d'intolérance digestive, de reflux gastro-œsophagien voire de gêne ventilatoire. La fonction hépatique est immature. Ceci concerne de nombreux systèmes enzymatiques. Les réactions de phase II (conjugaison) se normalisent en 1 à 3 mois, les réactions de phase I (système des cytochromes P450) en quelques semaines. Les réserves glucidiques hépatiques basses et la diminution de la néoglucogénèse exposent le nouveau-né et le jeune nourrisson à un risque plus grand d'hypoglycémie en cas de jeune prolongé.

Hémostase

La vitamine K_1, liposoluble, apportée par l'alimentation est absorbée par l'intestin grêle et stockée dans le foie. L'hypovitaminose profonde, observée chez le nourrisson nourri au lait maternel, responsable de manifestations hémorragiques graves liées à un déficit en facteurs II, VII, IX et X, est devenue rare du fait de la supplémentation systématique à la naissance. Une carence modérée n'est cependant pas exceptionnelle, notamment en cas de sténose du pylore. Un apport intraveineux de 5 mg normalise le bilan biologique en moins de 24 heures. En période néonatale et chez le jeune nourrisson, l'immaturité hépatique est souvent responsable d'un défaut de synthèse du facteur IX, liée à une expression plus lente du gène. Si le taux de facteur IX est supérieur à 30 %, une normalisation secondaire est attendue. S'il est inférieur à 20 %, la possibilité d'une hémophilie B ne doit pas être négligée. L'interprétation d'un allongement du TP ou du TCA chez le nouveau-né en période néonatale et dans les 6 premiers mois de la vie est donc souvent délicate. L'allongement peut être lié à l'immaturité hépatique, mais il est indispensable de s'assurer que cet allongement n'est pas lié à un déficit constitutionnel comportant un risque hémorragique. Les valeurs adultes du facteur IX sont atteintes entre 6 et 12 mois, alors que les facteurs II, VII et X atteignent des valeurs optimales en 10 jours. Le facteur V rejoint le taux adulte à 3 jours de vie. Le facteur I se normalise en 3 jours. Les taux de fibrinogène, de facteur VIII et de facteur Willebrand sont identiques à ceux de l'adulte. Les diagnostics de maladie de Willebrand et d'hémophilie A sont donc réalisables dès la période néonatale. À l'inverse, il existe une hypercoagubilité chez le nouveau-né et le prématuré, du fait de la baisse du taux des protéines anticoagulantes (AT3, protéines C et S, cofacteur 2 de l'héparine) favorisant la thrombose dans certaines circonstances (infection, cathétérisme). La protéine S atteint un taux normal en 3 mois. La protéine C se normalise entre 1 et 4 ans.

Régulation thermique

La régulation thermique du nouveau-né est rendue précaire par la conjonction de plusieurs facteurs (panicule adipeux sous-cutané peu épais, rapport surface corporelle/poids élevé source de déperdition thermique importante par radiation, absence de frisson). L'oxydation de dépôts dorsal et splanchnique de graisse « brune » entraîne une thermogénèse non liée au frisson, par stimulation sympathique mais au prix d'une importante dépense énergétique (augmentation de la consommation d'oxygène et de glucose) qui peut aggraver une détresse vitale. L'hypothermie induit une dépression respiratoire et cardiaque, diminue le métabolisme hépatique et accroît le risque infectieux. Les effets anesthésiques majorent les conséquences de l'immaturité de la thermogenèse. Le contrôle de la température est un impératif majeur en particulier pour le nouveau-né. Le maintien de la normothermie repose sur l'utilisation d'une table radiante, de couverture ou de matelas soufflants, d'une température de salle d'opération élevée (25 °C), le réchauffement des apports intraveineux, des solutions antiseptiques cutanées, des solutés de lavage péritonéal et de la mise en place systématique d'un bonnet chez les plus petits.

Pharmacologie pédiatrique utile pour l'anesthésie

La pharmacocinétique des agents anesthésiques est fonction de nombreux facteurs variables avec l'âge. Chez le nouveau-né, le nourrisson et le petit enfant, l'hypoprotidémie (albumine, α1-glycoprotéine acide) augmente les fractions libres et la diffusion tissulaire. Les masses musculaires et graisseuses sont relativement réduites. Les secteurs hydriques total et extracellulaire sont importants. Ces particularités expliquent l'augmentation du volume de distribution. L'importance des débits locaux (débit sanguin cérébral) rend compte du passage rapide des médicaments au niveau des tissus cibles (cerveau). L'élimination est sous la dépendance du rein dont la fonction n'est pas mature à la naissance et du métabolisme qui est presque totalement hépatique. Les possibilités d'épuration dépendent d'une part du foie (masse et débit) et de la maturation des systèmes enzymatiques.

Hypnotiques halogénés

La rapidité de l'induction anesthésique par inhalation chez l'enfant s'explique par une ventilation alvéolaire élevée, une CRF réduite, un compartiment richement vascularisé plus grand que celui du compartiment faiblement vascularisé (graisses) et un débit sanguin cérébral élevé. Ces facteurs sont également responsables de la rapidité du réveil. La puissance de tous les agents halogénés est plus faible chez le nourrisson et l'enfant (à l'exception du nouveau-né) que chez l'adulte (Tableau 38-V). Les anesthésiques halogénés sont tous dépresseurs cardiovasculaires avec un effet inotrope négatif dose-dépendant. Cependant, avec le sévoflurane, la baisse de Pa est principalement due aux effets systémiques et non à un effet myocardique. C'est pourquoi, il a supplanté l'halothane qui exerce des effets hémodynamiques beaucoup plus prononcés en cas de surdosage (hypotension, bradycardie sévère

Tableau 38-V Concentration alvéolaire minimale (CAM) des halogénés en fonction de l'âge en O_2 pur.

	Nouveau-né	*1 – 6 mois*	*1 – 3 ans*	*Adulte jeune*
Halothane	0,87	1,2	0,97	0,75
Isoflurane	1,6	1,87	1,6	1,15
Sévoflurane	3,3	3,2	2,6	2,05
Desflurane	9,2	9,4	8,7	7

voire arrêt circulatoire). Les anesthésiques halogénés sont tous dépresseurs respiratoires (diminution dose-dépendante du Vt accompagnée d'une augmentation de fréquence respiratoire). Seuls le sévoflurane et l'halothane sont utilisables pour l'induction par inhalation du fait de l'irritation des voies aériennes provoquée par l'isoflurane et avec une plus forte intensité encore par le desflurane. L'induction par inhalation est la technique de choix chez l'enfant de moins de 8 ans car elle évite la prise préalable de voie veineuse, souvent délicate et redoutée par l'enfant réveillé. Elle est aussi possible chez les enfants plus grands mais au-delà de 30 kg elle ne dispense pas de la pose d'une voie veineuse qui peut être réalisée de façon indolore après 3 minutes d'inhalation d'un mélange 50/50 % de protoxyde d'azote (N_2O).

Dès que possible, le choix des modalités de l'induction (par inhalation ou IV) est laissé à l'enfant. De nombreux « trucs » facilitent l'acceptation de l'induction : masques colorés et parfumés, induction sur les genoux (de l'anesthésiste, de l'infirmière « élue » par l'enfant… voire de la maman), lecture ou petite histoire racontée, chants, sifflet-avion sur l'orifice expiratoire de la valve. De multiples modalités d'administration du sévoflurane ont été proposées (6 à 8 % d'emblée, paliers progressifs, technique de la capacité vitale, association N_2O pour réduite les concentrations et limiter les phénomènes d'agitation). L'administration de 8 % d'emblée entraîne une perte du réflexe ciliaire en 40 à 60 secondes et un myosis centré des pupilles en 240 secondes. La réduction des concentrations inhalées augmente ces délais. Cependant, l'inhalation prolongée de concentrations élevées majore le risque de décharges épileptiformes, ce qui conduit actuellement à préconiser d'éviter de dépasser 6 %.

Les signes de l'anesthésie permettent de suivre la progression de l'induction : coopération puis phase d'agitation, correspondant à la perte du contrôle volontaire, mydriase avec divergence ou convergence des yeux, nystagmus, puis myosis avec centrage des globes oculaires au stade chirurgical ; tachycardie, polypnée puis diminution du rythme cardiaque et de la fréquence de la respiration qui devient pendulaire et régulière. Il est capital de ne pas effectuer, au cours des stades intermédiaires de l'anesthésie, de stimulations (aspiration, pose d'une canule de Guedel, tentative d'intubation ou pose de voie veineuse trop précoces) pouvant déclencher un laryngospasme. Le monitorage de la ventilation et des gaz est primordial dès l'induction. Bien que cette technique ait été utilisée dans cette indication, il n'est pas conseillé de pratiquer une induction par inhalation chez l'enfant non à jeun et l'on préférera l'induction intraveineuse en séquence rapide. L'intubation sans curare est possible sous administration exclusive de sévoflurane, mais exige un geste rapide ainsi qu'un niveau profond d'anesthésie qui peut être obtenu par l'association de faibles doses intraveineuses de morphinique ou de propofol. Un des inconvénients du sévoflurane, de même que les agents de courte durée d'action comme l'isoflurane ou le desflurane, est d'être responsable d'agitation en phase de réveil, sans rapport avec la douleur et qui n'est pas prévenue par l'administration de midazolam en prémédication. L'administration pré- ou peropératoire de multiples agents sédatifs (propofol, morphiniques, clonidine, kétamine…) a été proposée pour la prévenir.

Protoxyde d'azote

Le mélange équimoléculaire d'oxygène et de N_2O (MEOPA, Entonox® en bouteille de 135 bars) est indiqué chez l'enfant pour l'analgésie pré-hospitalière (traumatologie) et aussi durant les petits gestes courts tels que les petites chirurgies de surface, les pansements, les ponctions veineuses, les ponctions lombaires, les myélogrammes… L'inhalation doit être réalisée sur prescription médicale nominative par du personnel médical ou paramédical spécifiquement formé mais non nécessairement anesthésiste. Le local (salle d'urgence, de soins, chambre) doit être aéré ou facilement ventilable. Il doit comporter une source d'oxygène et de vide. Le stockage doit se faire entre 4 et 36 °C, toute bouteille ayant subi des températures négatives devant être exclue (risque d'hypoxie par séparation du mélange). Les effets recherchés sont l'euphorie, une analgésie de surface et l'anxiolyse. Le débit de gaz doit être suffisant pour maintenir le ballon gonflé sans tension et non écrasé même à l'inspiration. L'inhalation est débutée 3 à 5 minutes avant le geste douloureux, poursuivie pendant sa réalisation et interrompue dès son terme. Les principales contre-indications sont la présence d'un traumatisme crânien, d'une cardiopathie, d'un pneumothorax ou d'une dilatation digestive. L'inhalation est interrompue s'il apparaît des effets secondaires importants (nausées, vomissements, dysphorie, vertiges, fourmillements…). Leur réversibilité mais aussi celle de l'analgésie est quasi immédiate.

Hypnotiques intraveineux

Le volume du compartiment central de distribution important du propopol impose d'augmenter les doses pour l'induction (5 mg/kg) comme pour l'entretien. La clairance d'élimination plasmatique est également supérieure. En revanche, après une heure de perfusion, la demi-vie contextuelle plus grande (10,4 minutes chez l'enfant versus 6,7 minutes chez l'adulte), impose de diminuer le débit d'administration pour éviter l'accumulation. Les caractéristiques pharmacocinétiques des systèmes d'anesthésie à objectif de concentration, actuellement commercialisés en France, ne sont donc pas adaptées à l'enfant. Le propofol diminue la Pa, surtout chez l'enfant de moins de 5 ans. L'apnée est fréquente à l'induction (> 30 secondes dans 10 % des cas). La douleur à l'injection peut être évitée par adjonction de 1 à 2 mL de lidocaïne à 1 % pour 20 mL de propofol. L'étomidate (0,3-0,4 mg/kg) ne possède pas d'AMM en dessous de 2 ans. Malgré des phénomènes d'excitation à l'induction, sa bonne tolérance hémodynamique est intéressante en cas d'hypovolémie ou de cardiopathies. Chez le nourrisson, la dose d'induction du thiopental est de 7 à 10 mg/kg. Elle est réduite chez le nouveau-né (5 mg/kg) du fait de capacités d'élimination altérées. La kétamine bénéficie de multiples voies d'administration. Elle est utilisable par voie rectale (10 mg/kg) avec des effets variables selon la résorption, intramusculaire (rarement utile car douloureuse), ou intraveineuse (par bolus de 0,5-1 mg/kg pour l'analgésie ou 2-3 mg/kg pour l'induction). Son intérêt réside dans la bonne tolérance hémodynamique, ses propriétés analgésiques de surface et anti-hyperalgésiques. La réflexivité laryngée est conservée. Les phénomènes psychodysleptiques sont moins fréquents chez le nourrisson et sont diminués par le midazolam. L'hypersialorrhée est prévenue par l'administration d'atropine. Le volume de distribution et la clairance d'élimination plasmatique des benzodiazépines sont supérieurs chez le jeune enfant à ceux de l'adulte, ce qui explique une demi-vie plus courte. En revanche, chez le nouveau-né, on observe un allongement de cette demi-vie (2 à 3 fois supérieure à l'adulte) en rapport avec l'immaturité hépatique. Les benzodiazépines sont peu utilisées comme agent d'induction en

anesthésie pédiatrique car les délais d'action sont trop longs et les effets inconstants, même à doses importantes. La principale utilisation reste la prémédication.

Morphiniques

Alfentanil, fentanyl et sufentanil sont métabolisés essentiellement par la voie oxydative du cytochrome hépatique P450 3A4. L'activité du CYP3A4 est extrêmement basse chez le fœtus. Sa transcription est activée pendant la première semaine de vie de telle sorte que l'activité catalytique atteint 30 à 40 % des valeurs de l'adulte après le premier mois et 100 % après l'âge d'un an. Les demi-vies de ces morphiniques sont donc augmentées chez le nouveau-né, surtout prématuré, du fait de cette immaturité hépatique. Elles sont légèrement plus courtes chez l'enfant et le nourrisson que chez l'adulte en raison d'une masse et d'un débit hépatiques proportionnellement plus élevés. L'intérêt de l'alfentanil réside dans sa courte durée d'action et son action très rapide. Il est utile pour les chirurgies de très courte durée. Si la conservation de la ventilation spontanée est souhaitée, il est préférable de réaliser une titration par bolus de 5 µg/kg. Le sufentanil est souvent préféré pour les chirurgies majeures au fentanyl du fait du moindre risque de recirculation. La dose d'induction est d'environ 0,3 µg/kg. La dose d'entretien est de l'ordre de 1 µg/kg/h. Des doses beaucoup plus élevées sont utilisables en cas « d'anesthésie analgésique ». Une injection trop rapide entraîne une rigidité thoracique qui peut rendre difficile la ventilation. Le rémifentanil possède l'AMM à partir de 1 an. Son métabolisme par des estérases plasmatiques permet de s'affranchir des problèmes d'accumulation liés à l'immaturité hépatique. Les données sur son utilisation au cours des premiers jours de vie sont limitées et son utilisation doit rester prudente, notamment en ce qui concerne la tolérance hémodynamique. L'administration systématique d'atropine est préconisée par certains auteurs pour prévenir les bradycardies fréquentes.

Curares

De multiples particularités physiologiques (variation du volume de distribution, maturation de la jonction neuromusculaire, structure, distribution et nombre des récepteurs, myélinisation progressive des fibres, concentration synaptique de l'acétylcholine, taille de la surface de jonction musculaire, distribution des fibres musculaires de types I et II interfèrent avec le comportement pharmacocinétique et pharmacodynamique des curares. L'atracurium est le curare de choix chez l'enfant de moins de 1 an. Sa durée d'action est plus prévisible que celle du bromure de vécuronium qui est considéré, dans cette tranche d'âge, comme un curare de longue durée d'action. Tous les curares sont potentialisés par les halogénés. Une variabilité interindividuelle importante légitime le monitorage continu de la curarisation et la décurarisation systématique (atropine 15 µg/kg, néostigmine 40 µg/kg). Les modalités de monitorage et les critères de décurarisation sont identiques à ceux qui sont décrits chez l'adulte. La posologie de la succinylcholine est augmentée chez le nourrisson (2 mg/kg) du fait de l'augmentation du volume de distribution. L'administration intramusculaire (4 mg/kg) est théoriquement efficace en cas de spasme laryngé en l'absence de voie veineuse (délai d'action de 3 à 4 min et action prolongée de 20 min). On n'observe pas de fasciculation chez l'enfant de moins de 4 ans. L'hypertonie vagale du jeune nourrisson justifie l'administration préalable d'atropine.

L'indication des curares pour l'intubation est controversée [3]. L'intubation sans curare est une pratique fréquente mais nécessite un apprentissage préalable et une expérience suffisante de l'anesthésie pédiatrique. Elle nécessite un niveau profond d'anesthésie, qui peut être obtenu après l'inhalation prolongée de concentrations élevées de sévoflurane, ce qui peut être délétère en cas d'hypovolémie ou de pathologie cardiaque. L'utilisation d'une anesthésie locorégionale (en particulier caudale) en association avec une anesthésie générale légère) permet d'obtenir un niveau de bloc moteur suffisant pour la réalisation d'un grand nombre de gestes chirurgicaux y compris orthopédique sur les membres inférieurs. La chirurgie digestive (en particulier en période néonatale) et la cœlioscopie demeurent des indications classiques de curarisation peropératoire. En cas d'estomac plein, l'induction en séquence rapide reste la règle. En l'absence de contre-indication spécifique, la succinylcholine reste le curare de référence.

Systèmes d'anesthésie

Le circuit machine, avec des tuyaux pédiatriques et un filtre adapté au poids, est utilisé le plus souvent dès l'induction, ce qui permet l'humidification et le monitorage continu des paramètres ventilatoires. Si un système accessoire est utilisé, les critères de choix sont un faible espace-mort et une faible résistance. Tous les systèmes dits « à réinhalation partielle » dérivent et sont des modifications du tube en T d'Ayre, qui permet la ventilation spontanéeou contrôlée manuelle (en bouchant du doigt l'orifice expiratoire) avec un débit de gaz frais, en général, double de la ventilation/minute. Le circuit le plus couramment utilisé pour l'induction du jeune enfant est la valve de David. Le débit de gaz frais nécessaire est de l'ordre de 200 mL/kg/min de 1 à 5 ans, 150 mL/kg/min de 5 à 10 ans et de 100 mL/kg/min au-delà. Les valves anti-retour sans réinhalation doivent être munies de système de détrompage évitant toute erreur de montage (arrêté du 30 août 1996). L'espace mort de la valve de Digby-Leigh est de 7 à 9 mL. En ventilation spontanée, le débit de gaz frais est sensiblement égal à la ventilation/minute de l'enfant. L'espace mort de la valve d'Ambu® enfant, est de 0,8 mL. Son orifice expiratoire est taré à 35 cm d'H_2O pour éviter toute hyperpression. Celui de la valve de Ruben et de la valve d'Ambu® adulte est de respectivement 9 et 6 mL. Les ballons sont adaptés au volume courant pour éviter l'hyperpression. La pression en ventilation contrôlée est proportionnelle au carré du rayon du ballon. La disponibilité de ballons auto-gonflables adaptés à l'âge est impérative (ballon d'Ambu® enfant avec manchon réservoir).

Monitorage

Fréquence cardiaque

En période néonatale, toute hypovolémie génère une accélération de la fréquence cardiaque (Fc) avant même que ne baisse la pression artérielle (Pa). Une tachycardie évoque systématiquement une hypovolémie.

Pression artérielle

La limite inférieure de la Pa systolique normale est approximativement déterminée, chez l'enfant éveillé, par la formule 70 + 2 × âge (année) mmHg. La Pa diastolique croit en même temps que la masse myocardique pour assurer une perfusion coronaire adéquate. De nombreuses études montrent une bonne corrélation entre Pa systolique, Pa moyenne mesurées par méthode automatisée et les mesures invasives. La mesure de la Pa diastolique est moins précise. Le brassard doit recouvrir 2/3 de la distance comprise entre le creux axillaire et la fossette antécubitale. La Pa systolique est artificiellement élevée si la Pa moyenne est inférieure à 40 mm Hg. La Pa mesurée au niveau de la jambe, avec un brassard placé sur la cheville, est habituellement plus basse que celle mesurée au niveau du bras, en particulier chez les enfants de moins de 4 ans.

Chez le nouveau-né, l'hypovolémie se traduit précocement par une baisse de Pa. En revanche, chez l'enfant, la stimulation sympathique induit une vasoconstriction artérielle et une redistribution très marquée des débits sanguins, qui se traduit par la précocité des signes périphériques (allongement du temps de recoloration, cyanose des extrémités et des lèvres, teint gris, marbrures) qui, comme la tachycardie, sont des signes d'alarme. La Pa est un mauvais reflet de la volémie et chute plus tardivement que le Dc. Elle peut être maintenue jusqu'à une spoliation sanguine de 25 à 30 % de la masse sanguine. Quand les mécanismes de compensation sont dépassés, la chute de Pa est brutale. Pour une perte sanguine inférieure à 20 % de la masse sanguine, sans compensation volémique, les manifestations cardiovasculaires sont une tachycardie, un pouls filant, une peau froide, un temps de recoloration de 2-3 s, une oligurie modérée et une irritabilité. Pour une perte sanguine de 25 %, les extrémités sont froides et cyanosées, l'oligurie est nette, l'enfant est confus et léthargique. Pour une déplétion de 40 %, l'hypotension se démasque, la peau est froide et pâle. L'enfant est dans le coma et anurique. La bradycardie paradoxale est un signe de gravité majeure annonçant un arrêt cardiocirculatoire imminent. L'anesthésie peut affecter la pertinence des signes cliniques. Les halogénés altèrent de façon dose-dépendante la sensibilité du baroréflexe cardiaque chronotropique et la vasoconstriction périphérique liée à la stimulation sympathique.

En cas de chirurgie prévisiblement hémorragique, la surveillance continue de la Pa à l'aide d'un cathéter est plus pertinente que les dispositifs automatisés quand la Pa est basse. En pression positive intermittente, la majoration des oscillations respiratoires de la Pa systolique doit faire suspecter une compensation insuffisante des pertes. L'hypovolémie secondaire à un choc hémorragique peropératoire est associée à une morbidité élevée. Les facteurs favorisants sont la sous-estimation des pertes sanguines, des accès veineux périphériques insuffisants, l'absence de cathéter veineux central, l'absence ou le dysfontionnement du cathéter artériel, la sous-estimation d'une hypovolémie ou d'une anémie préexistante, des moyens humains insuffisants pour le traitement de la perte sanguine, un délai excessif d'obtention de produits sanguins, l'hypocalcémie et l'apparition d'une coagulopathie. La masse sanguine est de 80 à 90 mL/kg pour un nouveau-né à terme, 75 à 80 mL/kg entre 3 et 12 mois (soit moins de 800 mL pour un nourrisson de 10 kg), et 70 à 75 mL/kg entre 3 et 6 ans.

Débit urinaire

Durant les premières semaines de vie, le débit urinaire n'est pas un bon index de remplissage car les capacités de concentration et de dilution des urines du rein néonatal sont limitées. Après la période néonatale, un débit urinaire de 1 mL/kg/h indique une perfusion rénale correcte. Le sondage urinaire est indiqué en cas de procédure chirurgicale excédant 3 heures, si les pertes sanguines prévisibles excèdent 20 % de la masse sanguine ou en cas de pertes insensibles supérieures à 50 % du contenu en eau du secteur extracellulaire. L'oligurie peropératoire peut aussi avoir pour origine une sécrétion excessive d'ADH, fréquente en pédiatrie. Ces secrétions inappropriées participent au mécanisme des hyponatrémies mortelles rapporté chez des enfants perfusés avec des débits non contrôlés et excessifs de solutés hypotoniques.

Fraction télé-expiratoire en CO_2 ($ETCO_2$)

Bien qu'il puisse être négatif chez l'enfant sain, le gradient $PaCO_2$-$ETCO_2$ est habituellement positive (0-5 mmHg) et augmente quand l'espace mort est accru (pathologie pulmonaire, cardiopathie congénitale cyanogène). De multiples facteurs sont susceptibles d'influencer sa valeur (site d'échantillonnage, débit d'aspiration, volume expiré, débit de gaz frais, type de circuit, fréquence respiratoire, mobilisation de l'enfant). La difficulté d'interprétation de la valeur d'$ETCO_2$ et les risques neurologiques associés à l'hyper- comme à l'hypocapnie chez le prématuré et le jeune nourrisson, justifient la réalisation de gazométrie peropératoire, pour toute ventilation un peu prolongée.

Surveillance de la volémie

La méthode la plus fiable pour évaluer la volémie et guider le remplissage vasculaire consiste à mesurer la surface télédiastolique du VG par échographie transœsophagienne ou transthoracique. Le principal inconvénient de cette technique est la nécessité d'un opérateur expérimenté. La mesure continue du Dc par analyse du contour de la pulsation artérielle réalisée à l'aide d'un cathéter artériel de thermodilution 4F inséré par voie fémorale (PiCCO™) est validée uniquement en réanimation pédiatrique. L'intégration sur un cycle cardiaque de la vélocité sanguine dans l'aorte descendante par une sonde Doppler œsophagienne permet l'estimation continue non invasive du Dc. La fiabilité de cette mesure suppose que le flux soit laminaire, que la surface de section de l'aorte soit circulaire et constante et que l'angle entre le faisceau de la sonde Doppler et le flux sanguin soit aussi constant. Tout déplacement de la sonde interfère avec la qualité de la mesure. L'évaluation inappropriée du diamètre aortique, à l'aide d'abaques intégrant l'âge, le poids et la taille ou d'une mesure échographique directe, est une importante cause d'erreur. Ce dispositif est proposé chez le nourrisson pour guider le remplissage au cours de la cure des craniosténoses [4]. En réanimation pédiatrique, la valeur prédictive de l'hypovolémie du temps d'éjection corrigé (TEC) est plus élevée que celle de la pression veineuse centrale [5].

Consultation d'anesthésie

Évaluation pré-opératoire : particularités pédiatriques

L'examen du carnet de santé est souvent très informative (prématurité, hypotrophie, vaccination, allergie...). L'anamnèse explore en particulier les antécédents familiaux (coagulopathie, déficit en pseudocholinestérases, myopathie, hyperthermie maligne, atopie), des antécédents de mal de transport ou de vomissements postopératoires (VPO), l'exposition à un tabagisme parental, une allergie ou une situation à risque d'allergie au latex. Un nombre croissant d'argument plaide en faveur de l'exclusion du latex pour tous les enfants subissant la cure chirurgicale d'une malformation congénitale en période néonatale. Le risque n'est pas limité au spina bifida. Pour certains auteurs, le facteur déterminant est le nombre d'interventions subies avec un risque de sensibilisation proportionnel. L'enfant se caractérise par une histoire clinique courte, ce qui limite l'appréciation de la diathèse hémorragique. Quel que soit l'âge de l'enfant, l'évaluation clinique exhaustive pré-opératoire de la qualité de l'hémostase, avec l'analyse minutieuse des antécédents personnels (céphalhématome, bosse séro-sanguine, saignement à la chute du cordon ombilical ou des dents de lait, gingivorragies, épistaxis, ecchymoses ou bleus faciles, hématurie, hématomes lors de ponction veineuse, saignement anormal per- ou postopératoire), familiaux, de l'examen clinique et des traitements éventuels est toujours indispensable. La remise aux parents d'un questionnaire standardisé facilite cette étape. Les difficultés d'abord du réseau veineux et de l'intubation sont évaluées et la denture examinée pour éviter l'inhalation de dent de lait instable, à l'intubation, à la pose d'un masque laryngé ou à la ventilation au masque facial. La découverte d'un souffle (fréquent chez l'enfant) ne nécessite une exploration (ECG, radiographie de thorax et échographie morphologique) que si l'on soupçonne une cardiopathie. L'interrogatoire recherche une notion de malaises, d'épisodes de cyanose, en particulier lors de la prise des biberons ou la cassure de la courbe de poids. L'examen initial détecte environ 45 % des cardiopathies congénitales. Un souffle est entendu chez 0,6 % des nouveau-nés et 50 % d'entre eux correspondent à une cardiopathie, qui peut ne pas être détectée durant les premiers jours de vie. La visite pré-opératoire est d'une importance capitale en pédiatrie, du fait de la fréquence élevée des reports d'intervention pour infection des voies aériennes supérieures, en cas de chirurgie programmée non urgente. Une infection des voies aériennes supérieures en cours ou datant de moins de deux semaines majore le risque de complications respiratoires péri-opératoires, en particulier de laryngospasme et de bronchospame, par un facteur de 2 à 10 selon les auteurs. La décision de reporter une intervention repose sur une analyse du rapport bénéfice risque de la situation, la nature du terrain et les symptômes de l'enfant. Un antécédent de prématurité, d'asthme, un âge inférieur à un an, une toux grasse, une hyperthermie, une atteinte bronchique, une rhinorrhée purulente et/ou l'absence d'amélioration de l'état des vois aériennes attendue de l'intervention, inclinent à récuser le patient.

La vaccination est souvent responsable d'une hyperthermie et l'anesthésie exerce un effet immunosuppresseur théorique. Il est prudent de s'abstenir de tout vaccin les jours précédant l'intervention (3 jours pour un virus tué, 14 jours pour un virus atténué).

Examens complémentaires

Compte tenu de la faible incidence des pathologies cardiovasculaires et pulmonaires associées, la problématique de l'indication des examens complémentaires est dominée par le souci de détecter une anomalie congénitale de l'hémostase, pour prévenir une complication hémorragique associée à la technique anesthésique ou chirurgicale [6]. Cependant, un bilan biologique systématique ne remplace pas l'étape clinique. Un test anormal n'est pas toujours associé à un risque hémorragique et à l'inverse des valeurs normales n'éliminent pas une coagulopathie. L'interprétation d'un bilan biologique en dehors du contexte clinique est peu contributive, ce d'autant que le processus de maturation physiologique de l'hémostase chez le nouveau-né et le jeune nourrisson la complexifie. De plus, les modalités de prélèvement influencent significativement les résultats. Le TS n'a plus d'indication. Si une pathologie de l'hémostase primaire est suspectée, la sensibilité et la spécificité du PFA-100 sont supérieures. Si l'étape clinique est totalement négative, après l'acquisition de la marche, il n'est pas recommandé de pratiquer un bilan d'hémostase systématique, quelle que soit les techniques anesthésiques et l'indication opératoire. Si la marche n'est pas acquise, il est probablement recommandé de compléter l'évaluation clinique par un bilan biologique (TCA, numération plaquettaire). Chez le nouveau-né, en l'absence de valeurs de référence spécifique, devant un allongement des tests de coagulation, il faut probablement envisager le dosage des facteurs, en concertation avec les spécialistes de l'hémostase. Quel que soit l'âge, il est recommandé de conduire une exploration biologique devant toute anomalie de l'évaluation clinique, avec avis éventuel des spécialistes de l'hémostase. Il est recommandé d'explorer toute anomalie du bilan biologique d'hémostase, quels que soient les motifs de la prescription initiale, jusqu'à ce qu'une explication puisse être formulée.

La mesure du taux d'hémoglobine est contributive uniquement si l'anamnèse ou l'examen clinique laisse suspecter une anémie qu'il serait souhaitable de traiter avant la chirurgie ou si l'intervention est prévue hémorragique. Aucune étude contrôlée n'a mis en évidence l'intérêt du ionogramme, de la créatinine et de la glycémie en l'absence de signe d'appel. Les anomalies sont rares et ne conduisent qu'exceptionnellement à une modification de la prise en charge.

Informations et consentement éclairé

Il appartient au médecin de donner des informations adaptées (sur les gestes, les risques, le pronostic...) à l'enfant et ses parents. Le praticien peut avoir à faire la preuve que cette information a bien été donnée (arrêt de la cour de cassation du 25 février 1997). Un document type de la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) a été adapté par l'ADARPEF à l'enfant. L'information porte en particulier sur les modalités de l'induction anesthésique, la réalisation d'une anesthésie locorégionale, le contrôle de la douleur postopératoire et des VPO, l'éventualité d'une transfusion, d'un sondage urinaire ou d'un cathétérisme veineux central et artériel. Le consentement est légalement concrétisé par la signature de « l'autorisation d'opérer » par les deux parents (code civil : articles 267-387) ou à défaut par le tuteur légal désigné par le juge des enfants. En cas d'impossibilité de joindre les parents, une anesthésie peut être effectuée en urgence après en avoir avisé l'administration et le juge des enfants, seul habilité à autoriser l'intervention.

Prémédication

L'agent de choix est le midazolam en raison de sa courte demi-vie et de son effet amnésiant antérograde. Chez le jeune nourrisson, la voie rectale (0,3 à 0,5 mg/kg, 30 minutes avant l'induction) conserve encore une place malgré une cinétique aléatoire (effet de premier passage hépatique, biodisponibilité variable) du fait d'un index thérapeutique large. Chez l'enfant plus grand, la voie orale est privilégiée. La voie intramusculaire est bannie car douloureuse. La voie nasale (0,2 mg/kg) est irritante pour la muqueuse nasale. L'hydroxyzine est une alternative par voie orale (1 à 2 mg/kg) 1 heure avant l'induction. La prémédication médicamenteuse n'est pas indispensable. Les explications jouent un rôle majeur et une préparation psychologique peut suffire à instaurer une confiance qui évite l'emploi de médicaments. L'association SPARADRAP édite des livrets, des affiches et des films très utiles pour aider l'enfant et son entourage à la préparation à l'intervention. Avant 5 mois, la prémédication n'est pas utile car l'angoisse de séparation n'apparaît qu'après cet âge.

Depuis la généralisation du sévoflurane à la place de l'halothane, la prémédication vagolytique n'a plus sa place. Néanmoins, l'atropine doit toujours être immédiatement disponible au bloc opératoire et garde des indications plus ou moins systématiques selon les auteurs, notamment chez le nouveau-né et le jeune nourrisson, avec certains agents anesthésiques (rémifentanil, succinylcholine, kétamine). La dose intraveineus est de 15 µg/kg.

L'application cutanée de pommade Emla® (prilocaïne et lidocaïne) présente un intérêt lorsque la voie veineuse doit être posée avant l'induction, ou pour pratiquer une anesthésie locorégionale sans anesthésie générale. La surface cutanée est analgésiée sur une profondeur de 3 mm (1 heures d'application) à 5 mm (2 heures) pour une durée de 3 à 4 heures. Pour éviter l'effet vasoconstricteur, il faut enlever la crème environ 10 minutes avant la ponction.

Jeûne pré-opératoire

Le classique dogme « rien à partir de minuit » n'est plus d'actualité. En cas d'alimentation exclusivement lactée, le délai à respecter après un biberon de lait (sans farine et sans chocolat) est de 4 heures pour le lait 1er âge et de 6 heures pour le lait 2e âge. Le délai peut même être réduit à 3 heures pour l'allaitement maternel. Après diversification de l'alimentation, le délai pour les solides et liquides non clairs est identique à celui observé chez l'adulte (6 heures pour un repas léger sans graisse, 8 heures pour un repas normal). L'ingestion de liquides clairs (non particulés, eau sucrée, jus de pomme jusqu'à 2 heures) avant l'induction ne modifie pas le volume gastrique résiduel, ni dans sa quantité, ni dans son pH, comparé à un jeûne « standard ». La quantité maximale de liquide permise n'est pas fixée, mais en pratique un volume de 10 mL/kg semble raisonnable. Ces recommandations ne s'appliquent pas dans toutes les situations où la vidange gastrique est retardée (gavage, traitement par morphinique, reflux gastro-œsophagien, gastroparésie, syndrome occlusif, traumatisme...). Dans ce contexte, la perméabilité et l'efficacité de toute sonde gastrique présente avant l'intervention doit être vérifiée pour optimiser la vidange gastrique.

Anesthésie ambulatoire [7]

L'hospitalisation de jour épargne la rupture avec le milieu familial et trouve en pédiatrique de multiples indications en ORL (adénoïdectomies, drains transtympaniques, corps étrangers du nez ou des oreilles voir amygdalectomie), en stomatologie (extractions dentaires...), en ophtalmologie (examens, perméabilisation des canaux lacrymaux...), en chirurgie plastique (naevi...), en chirurgie pariétale (pathologie du canal péritonéovaginal, hernie ombilicale), en urologie (orchidopéxie, circoncision, hypospade), en orthopédie (ablations de matériel d'ostéosynthèse, arthroscopies, plâtres...) et pour tous les actes diagnostiques (tomodensitométrie, résonance magnétique, endoscopies, biopsies...). La liste n'est pas exhaustive. La particularité pédiatrique réside dans la nécessité de deux personnes pour assurer la conduite du véhicule et la surveillance de l'enfant de moins de 10 ans pendant le retour à domicile. Une hospitalisation ambulatoire est également possible chez le nourrisson de moins de 6 mois né à terme, sous réserve d'un consensus entre chirurgien et anesthésiste.

Contrôle des voies aériennes

Masque facial, canule oropharyngée et masque laryngé

Le masque facial doit être adapté à la taille de l'enfant, du fait de l'espace-mort important qu'il peut engendrer. Les masques de Rendell-Baker ont un espace mort très inférieur aux masques classiques de même taille mais assurent difficilement l'étanchéité. Chez le nouveau-né, un masque rond à bourrelet permet une ventilation plus facile sans fuites. Les masques colorés et éventuellement parfumés (fraise, menthe...) sont mieux tolérés. La canule oropharyngée de Guedel n'est pas impérative si la position de la langue ne fait pas obstacle au flux gazeux. Une canule trop longue peut stimuler l'épiglotte. Une canule trop courte plaque la base de la langue contre la face postérieure du pharynx. En anesthésie trop légère (induction, réveil), le maintien d'une canule peut entraîner un spasme laryngé. Le masque laryngé est une alternative au masque facial et à la sonde d'intubation pour assurer la ventilation spontanée, assistée ou contrôlée. Sa mise en place nécessite une CAM supérieure à la CAM chirurgicale mais néanmoins inférieure à la CAM.

Intubation

De nombreux syndromes polymalfomatifs exposent au risque d'intubation difficile (ID) mais en dehors de ce cadre particulier, l'ID non prévue est rare en pédiatrie. En revanche, la technique d'intubation est différente chez le nouveau-né du fait des caractéristiques anatomiques qui s'estompent ensuite progressivement. La tête étant volumineuse, il n'est pas utile de la surélever alors qu'un petit billot placé sous les épaules améliore souvent la liberté des voies aériennes. Une lame droite est utilisée chez le nouveau-né mais, contrairement à une notion classique ancienne, l'épiglotte n'est pas chargée pour éviter de la traumatiser. Il est le plus

souvent nécessaire d'abaisser le larynx en utilisant le 5e doigt de la main gauche. Le risque d'intubation sélective est important : le positionnement de la sonde doit être ajusté sous contrôle de la vue et vérifié par auscultation à chaque mobilisation de l'enfant. L'utilisation de sondes à ballonnets ne majore pas l'incidence des complications, sous réserve de monitorer la pression dans le ballonnet et de limiter l'inflation au volume qui prévient les fuites pour des pressions d'insufflation inférieures à 20 cm d'H_2O [8]. Les avantages escomptés sont la réduction des fuites et de la pollution des blocs opératoires par les agents halogénés, une meilleure fiabilité du monitorage des gaz expirés, la prévention du risque d'inhalation du contenu gastrique et la diminution du nombre de réintubation en cas de fuite.

Intubation difficile

Les critères validés de dépistage de l'ID chez l'enfant sont l'antécédent d'ID, la dysmorphie faciale, une ouverture buccale inférieure à 3 travers de doigt de l'enfant, une distance thyromentonnière inférieure à 15 mm chez le nouveau-né, inférieure à 25 mm chez le nourrisson et inférieure à 35 mm chez l'enfant jusqu'à 10 ans, ainsi que l'existence d'apnées du sommeil, d'une cyanose ou d'un stridor [3]. La classification de Mallampati n'est pas validée chez l'enfant. L'incidence de l'ID de 0,9/1000 dans la tranche d'âge des enfants de plus de 8 ans à 2/1000 chez des nourrissons de moins de 1 an et 8 % en cas de malformations faciales. Les causes les plus fréquentes d'hypoplasies mandibulaires sont la triade de Pierre Robin (rétrognathie, division palatine et glossoptose), le syndrome de Treacher-Collin Franceschetti (macrognathie, hypoplasie zygomatique et microstomie) et le syndrome de Goldenhar (syndrome facio-auriculovertébral asymétrique avec microsomie hémifaciale). Les diminutions de l'ouverture buccale sont liées à l'ankylose temporomandibulaire et les trismus secondaires à une infection dentaire. Les diminutions de la mobilité cervicale sont secondaires à un torticolis congénital, une anomalie vertébrale comme une hémivertèbre surnuméraire, l'arthrogrippose ou des antécédents d'arthrodèse vertébrale. Une macroglossie s'observe chez l'enfant porteur d'une myopathie de Duchenne de Boulogne ou d'un syndrome de Wiedemann-Beckwith. L'augmentation du volume des parties molles est souvent associée à une muccopolysaccharidose. Une ID est fréquente en cas de syndrome tumoral cervical ou de la filière oropharyngolaryngée, de traumatisme ou de brûlure de la face, d'achondroplasie, de fente maxillopalatine ou de cranioténose. En France, la vaccination systématique contre l'*hemophilus inflenzae* a fait disparaître l'épiglottite.

Les mandrins longs béquillés (type Frova de chez Cook® ou Bougie Boussignac de chez Vygon®) permettent l'intubation lorsque la laryngoscopie ne permet pas directement la mise en place de la sonde d'intubation (glotte haute, vision limitée de l'orifice glottique, Cormack 3). Différents calibres permettent le passage de toutes les tailles de sonde d'intubation (8fr pour les sondes de 3 à 4 mm, taille intermédiaire pour les sondes de 4 à 5,5 mm et 14fr pour les sondes de plus de 6 mm de diamètre interne). Les masques laryngés (en dessous de 30 kg) et le Fastrach® au-delà sont les premiers dispositifs à utiliser en cas de ventilation difficile, après avoir éliminé un laryngospasme. Ils facilitent également l'intubation fibroscopique. L'Airtraq® paraît être un dispositif intéressant en cas d'ID sans difficulté de ventilation. Le fibroscope demeure le « *Gold Standard* » pour l'intubation des enfants présentant une limitation de l'ouverture buccale ou en cas d'échec des techniques préalablement mises en œuvre. Le masque Fibroxy® permet l'apport continu d'oxygène pur et éventuellement de sévoflurane durant la procédure.

Laryngospasme et inhalation

Le laryngospasme est une fermeture réflexe des voies aériennes, dans un but de protection contre la pénétration d'un corps étranger. L'exagération de ce réflexe conduit à la fermeture totale des cordes vocales. Dans la majorité des cas, l'hypercapnie et l'hypoxie abolissent la contracture laryngée. L'incidence globale est de l'ordre de 0,87 %. C'est la cause respiratoire la plus fréquente d'arrêt circulatoire en pédiatrie. Sur les 11 cas rapportés dans le registre POCA, décrivant les résultats d'une enquête réalisée auprès de 68 institutions d'Amérique du Nord (dont 7 en phase postopératoire), tous les enfants récupèrent sans séquelle [1]. Dans une série de 189 laryngospasmes rapportés par l'AIMS (*Australian incident monitoring study*), le tableau clinique est évident dans 77 % des cas [9]. La désaturation est la modification physiologique la plus fréquente (61 %). Un œdème pulmonaire est décrit dans 2,6 % des cas. La principale cause est une « manipulation » des voies aériennes (44 %). Les autres causes sont, dans l'ordre décroissant de fréquence, la présence de sang ou de sécrétion dans l'oropharynx, une régurgitation ou des vomissements, la stimulation chirurgicale, la mobilisation, l'irritation par des agents anesthésiques volatils et l'allègement de l'anesthésie. La cause n'est pas clairement identifiée dans 22 % des cas. Un tiers des laryngospasmes survient en phase de réveil au moment de l'extubation. Le traitement comporte l'arrêt de toute stimulation, l'administration de 100 % d'O_2, la subluxation, l'appel à l'aide, l'approfondissement de l'anesthésie par voie IV (20 % de la dose d'induction) suivie de l'aspiration pharyngée (en cas d'encombrement ou de régurgitation) et d'un essai de ventilation en CPAP ou en pression positive, en évitant les pressions excessives. En cas d'échec et en l'absence de contre-indication, la succinylcholine peut être administrée. L'algorithme australien préconise 0,5 mg/kg par voie intraveineuse si l'objectif est de lever le spasme et 1 à 1,5 mg/kg pour intuber. L'audit australien ne rapporte son utilisation que dans 15 % des cas. En l'absence d'accès veineux, la voie IM (4 mg/kg) est classiquement recommandée, bien que la levée du spasme survienne alors probablement du fait de l'hypoxie avant que n'agisse le curare. En pratique, l'administration de succinylcholine est exceptionnellement nécessaire.

Quatre études ont analysé l'incidence et les facteurs de risque d'inhalation en anesthésie pédiatrique [10-13]. Leurs résultats ne sont pas toujours strictement superposables, probablement en raison de biais de recrutement des patients. L'étude la plus ancienne [11] observe une incidence 3 fois supérieure à celle de l'adulte (1,2/1000), confirmée par un travail américain plus récent. Dans la série de 63 180 procédures de la Mayo Clinic, cette incidence n'est que de 0,4/1000 ; en revanche, elle est multipliée par 12 quand il s'agit de gestes réalisés en urgence. Le nourrisson n'apparaît pas comme particulièrement à risque dans les deux séries américaines [10, 13] contrairement aux conclusions de la grande enquête prospective française sur plus de 40 000 anesthésies pédiatriques où le taux d'inhalation est de 1/1000 avant 1 an

et 0,1/1000 après 1 an (Tiret). Cette particularité pourrait être attribuée à l'immaturité du sphincter inférieur, qui n'atteint une compétence comparable à celle de l'adulte que vers le 3e anniversaire. La vidange gastrique préalable ne met pas totalement à l'abri d'une inhalation.

Perfusions peropératoire

Apports hydro-électrolytiques

(Tableau 38-VI)

Les besoins quantitatifs peropératoires couvrent la ration d'entretien, fonction de l'âge et du poids, le déficit d'apport dû au jeûne (besoins d'entretien horaires × nombre d'heures de jeûne), les pertes pré-opératoires (déshydratation, présence d'un 3e secteur, aspiration gastrique...) et les pertes insensibles (hyperthermie, ventilation, évaporation des champs opératoires...). Les apports de base définis par la formule d'Holliday et Segar (ou règle des 4-2-1) comportent 4 mL/h pour les kg compris entre 0 à 10 kg, auxquels on ajoute 2 mL/h pour les kg compris entre 10 et 20 kg, puis 1 mL/h pour les kg au-delà de 30 kg [14]. Les pertes insensibles sont appréciées selon l'importance de l'intervention et de la voie d'abord chirurgicale (traumatisme majeur pour une grande laparotomie ou thoracolaparotomie ; traumatisme minime pour une intervention portant sur un segment distal). Le contrôle des perfusions est obligatoire à l'aide de pompe. Les régulateurs de débit à usage unique sont peu fiables pour des débits précis. La perfusion par du glucosé 5 ou 10 % sans électrolytes, même à faible débit (garde-veine) est formellement proscrite en raison du risque majeur d'hypo-osmolalité entraînant une hyperhydratation intracellulaire (intoxication par l'eau), à l'origine d'hyponatrémie létale, par sécrétion inappropriée d'ADH [15]. De façon habituelle, on utilise le Ringer-lactate glucosé à 1 % (B 66® soit 20 mL de glucosé à 30 % pour 500 mL de Ringer), bon compromis pour éviter à la fois hyper- et hypoglycémie. Chez le nourrisson, en cas de jeûne prolongé (> 4 heures) ou de chirurgie longue (> 1 heure), une mesure peropératoire de la glycémie doit être faite [16].

Tableau 38-VI Apports hydriques peropératoires.

	Nouveau-né	*1 – 6 mois*
1re heure	Enfant < 4 ans 25 mL/kg/h	Enfant > 4 ans 15 mL/kg/h
Heures suivantes	**Entretien** : 4 mL/kg/h **Entretien + traumatisme** : – traumatisme minime : 4 + 2 mL/kg/h = 6 mL/kg/h – traumatisme moyen : 4 + 4 mL/kg/h = 8 mL/kg/h – traumatisme majeur : 4 + 6 mL/kg/h = 10 mL/kg/h	

Chez le nouveau-né, en revanche, les faibles réserves hépatiques de glycogène imposent le monitorage peropératoire de la glycémie et l'ajustement des apports glucidiques (de base 0,3-0,4 g/kg/h) en conséquence.

Remplissage vasculaire

Chez le nourrisson et le grand enfant, les pratiques préconisées chez l'adulte (recommandations pour la pratique clinique) sont applicables en tenant compte de la volémie physiologique. Plus l'enfant est jeune, plus sa tolérance à l'hypovolémie est faible. Aussi, la compensation des pertes sanguines doit être très précoce. En de ça d'une perte sanguine de 15 à 20 % de la masse sanguine, la compensation des pertes sanguines fait appel aux cristalloïdes, sur la base de trois volumes perfusés par volume perdu. L'étape suivante est la perfusion de colloïdes pour éviter l'inflation du secteur interstitiel. Les HEA sont réservés aux enfants ayant une fonction rénale et hémostatique normale. L'évaluation des pertes porte d'abord sur l'extériorisation des pertes. L'objectif du remplissage est le maintien de la Pa et de la Fc dans les limites physiologiques, une perfusion tissulaire adéquate objectivée par un temps recoloration inférieur à 2-3 secondes et un débit urinaire de 1 à 2 mL/kg/h.

Épargne sanguine et transfusion

L'évaluation du risque hémorragique impose une concertation avec l'équipe chirurgicale. Comme chez l'adulte, l'acide tranexamique est utilisable pour réduire le saignement en cas de chirurgie hémorragique. Son efficacité a été démontrée dans la chirurgie de la craniosténose du nourrisson à la dose de 15 mg/kg. Les bénéfices de la récupération peropératoire du sang (*Cell Saver*) sont soulignés par de nombreuses équipes, en particulier dans la chirurgie du rachis, qui représente l'essentiel des études publiées en pédiatrie. Pour les systèmes à traitement du sang discontinu, le choix du bol doit tenir compte de poids de l'enfant. La quantité minimale de sang épanché à récupérer est approximativement du double du volume du bol choisi pour obtenir un hématocrite final de 50 %. Un bol trop grand induit un retard transfusionnel qui peut s'avérer incompatible avec la volémie de l'enfant. Un système continu autorise le début du traitement du sang pour des volumes récupérés très faibles.

L'administration d'érythropoïétine est également possible chez l'enfant selon le schéma de prescription retenu chez l'adulte (600 UI/kg, 1 fois par semaine pendant 3 semaines avant l'intervention et le jour de l'intervention, par voie sous-cutanée). L'EPO peut également être administrée en période postopératoire (4 injections de 400 UI/kg). Cependant l'inflammation peut en limiter l'efficacité. Un apport en fer est systématiquement associé. La carence martiale du nourrisson doit aussi être corrigée en période pré-opératoire. Un apport intraveineux de fer (Veinofer®) postopératoire peut également être envisagé : 3 mg/kg par injection, 1 à 3 fois par semaine. Pour les raisons énoncées précédemment, chez le nouveau-né, en l'absence de pathologie pulmonaire, une concentration minimale de 10 g/dL est acceptable. En oncologie pédiatrique, une transfusion est indiquée pour une concentration d'hémoglobine inférieure à 8 g/dL, en cas de chimiothérapie continue ne laissant pas espérer une correction spontanée à court terme. Dans les autres cas, la décision de

transfuser prend en compte l'âge de l'enfant, la vitesse de la spoliation sanguine, les pertes ultérieures prévisibles et la tolérance. La tachycardie puis les signes respiratoires sont les premiers signes cliniques de mauvaise tolérance. Généralement, des concentrations d'hémoglobine plus basses que chez l'adulte peuvent être tolérées chez le nourrisson et le jeune enfant.

L'estimation des pertes peut être difficile chez l'enfant. Un faible volume, insuffisant pour parvenir jusqu'au bocal d'aspiration chirurgical, peut représenter une part non négligeable de la masse sanguine. L'interposition d'un flacon piège gradué de faible volume (50 à 100 mL) dans le système aspiratif peut s'avérer très utile, de même que la pesée des compresses. Une compresse (5 cm × 5 cm) saturée de sang contient 25 g soit 20 mL de sang total.

Jusqu'à l'âge de trois mois, les PSL transfusés doivent être compatibles avec le sang (hématies et sérum) de la mère et de l'enfant. Il est donc nécessaire de disposer des groupes ABO Rh D (RH1) et du résultat de la RAI de la mère. Lorsque des transfusions répétées sont nécessaires, l'EFS peut fractionner aseptiquement un concentré de globules rouges (CGR), en plusieurs unités utilisables successivement, ce qui évite d'exposer l'enfant à plusieurs donneurs. En onco-hématologie pédiatrique, les CGR sont habituellement systématiquement irradiés. Les CGR ayant la qualification « cmV négatif » sont réservés aux prématurés dont la mère est séronégative ou de statut sérologique inconnu et aux receveurs de greffes. Chez le nouveau-né, en cas de transfusion massive, l'utilisation de CGR conservés depuis moins de 7 jours est recommandée pour prévenir les modifications métaboliques induites par les lésions de stockage. Un moyen rapide de calculer la quantité de sang à administrer est de considérer que 3 à 4 mL/kg de CGR remontent le taux d'hémoglobine de 1 g/dL.

Réveil de l'enfant et complications

Extubation

Les modalités de l'extubation (éveillé ou endormi) sont controversées [17, 18]. L'extubation totalement réveillé, après ouverture des yeux, est impérative dans toutes les situations à risque d'inhalation ou d'obstruction majeure. En revanche, elle a pour inconvénient de provoquer des efforts de toux. Aucune technique n'a fait la preuve de sa supériorité. En revanche, toute stimulation doit être évitée en cours de réveil. Une manœuvre d'insufflation ballonnet gonflé immédiatement avant l'extubation réduit l'incidence et la profondeur de la désaturation [19]. Un tiers des laryngospasmes survient en phase de réveil. Le stridor lié à un œdème laryngé est favorisé par des tentatives itératives de laryngoscopie et l'infection des voies aériennes supérieures. Le traitement réside dans un aérosol d'adrénaline (1 mg en dessous de 5 kg, 2 mg au-delà) [3]. Une méta-analyse pédiatrique souligne l'intérêt de l'administration après l'intubation de 1 mg/kg de méthylprednisolone ou de 0,2 mg/kg de dexaméthasone, pour diminuer l'incidence du stridor postextubation.

Vomissements postopératoires [20]

Rare en dessous de 3 ans, l'incidence est ensuite plus élevée que chez l'adulte, jusqu'à l'âge de 13 ans. L'impact de la chirurgie serait également plus important (strabisme, chirurgie ORL). Les VPO sont plus fréquents en cas de mal de transport, le tabagisme passif aurait à l'inverse un effet protecteur. La prévention et le traitement reposent sur le même arsenal thérapeutique que chez l'adulte (dropéridol 50 µg/kg, dexaméthasone 150 µg/kg, ondansétron 50 à 100 µg/kg). En cas d'administration répétée de dropéridol en association avec de la morphine auto-administrée, les bolus sont limités à 2 µg/kg et la dose totale à 100 µg/kg/j, pour prévenir la survenue d'un syndrome extrapyramidal.

Agitation postopératoire

Elle est définie par l'apparition, le plus souvent durant les 10 premières minutes en SSPI, d'un tableau associant hallucinations, confusion mentale, cris, agitation motrice, mouvements involontaires chez un enfant se débattant dans son lit [21]. La durée moyenne est de 15 minutes mais l'épisode peut être prolongé. L'incidence est très variable (18 à 57 %) selon les critères diagnostiques, la population, les agents anesthésiques et les modalités de prise en charge analgésique. La douleur est un facteur favorisant mais l'incidence est significative même lorsqu'une analgésie efficace est instaurée et chez les enfants ayant bénéficié d'une anesthésie uniquement pour un acte diagnostique non invasif. Elle serait moins fréquente lorsque l'entretien de l'anesthésie est assuré par du propofol et, à l'inverse, favorisée par les agents anesthésiques de courte durée associés à un réveil rapide (sévoflurane, desflurane). L'âge préscolaire et le comportement habituel de l'enfant en influenceraient la survenue. Une relation a été établie entre l'anxiété pré-opératoire et l'apparition de troubles du comportement postopératoire mais le lien avec l'agitation postopératoire immédiate est plus discuté. Alors qu'une prémédication par du midazolam réduit l'anxiété pré-opératoire, à l'inverse elle majore l'agitation au réveil.

Anesthésie locorégionale [22]

Généralités

Les techniques d'anesthésie locorégionale (ALR), quand elles sont possibles, facilitent la gestion de la période peropératoire, contribuent à améliorer la qualité du réveil et de l'analgésie postopératoire dans de nombreux types de chirurgie, que celle-ci soit mineure ou majeure. Elles trouvent aussi une place en traumatologie et en douleur chronique. Chez les enfants les plus grands, il est possible de réaliser une ALR sans anesthésie générale associée, notamment grâce au repérage échoguidé, qui évite les désagréments de la neurostimulation. Cependant, il n'est pas toujours possible de présager en toute certitude de la coopération d'un jeune patient et l'ALR est le plus souvent pratiquée en association avec une anesthésie générale du fait de l'immobilité peropératoire nécessaire. Le niveau d'anesthésie doit être suffisant pendant la mise en œuvre de l'ALR de façon à assurer l'immobilité, en particulier pendant la ponction de l'espace péridural. En revanche, pendant le geste chirurgical, une fois le bloc installé, l'anesthésie est allégée et permet un réveil très rapide. Il faut cependant veiller à l'absence de stimulation nociceptive peropératoire en dehors de la zone analgésiée. En théorie, les risques de l'anesthésie générale et de l'ALR se trouvent ainsi cumulés. En dépit de cet inconvénient, l'ALR a subi un développement

considérable en pédiatrie. Actuellement, en France, une ALR est pratiquée dans 20 à 25 % des chirurgies pédiatriques, car elle représente une solution de choix pour assurer à la fois l'analgésie per- et postopératoire, qui rend inutile l'administration de morphiniques [23]. En période postopératoire, l'ALR est un moyen commode et remarquablement efficace pour assurer l'analgésie après une chirurgie mineure, notamment dans le cadre d'une hospitalisation de jour. L'absence de morphinique réduit le risque de vomissements postopératoires, cause la plus fréquente de conversion en hospitalisation conventionnelle. Cependant, il est vivement recommandé d'anticiper la levée du bloc sensitif, qui survient souvent à domicile, en prévoyant de façon systématique le relais postopératoire par d'autres antalgiques. La plupart des blocs est réalisable en hospitalisation de jour, à condition de s'assurer que la déambulation (lorsque la marche est acquise) ou le tonus des membres inférieurs chez l'enfant plus jeune, sont restaurés avant d'autoriser la sortie. L'administration de clonidine provoque une sédation résiduelle qui peut durer près de 10 heures. Néanmoins, il ne s'agit pas d'une contre-indication à son utilisation dans le cadre d'une anesthésie ambulatoire, sous réserve de vérifier la disparition de cette sédation au moment de la sortie. En cas de chirurgie majeure, l'ALR évite le recours à l'administration IV de morphine, d'efficacité inconstante et d'un maniement peu aisé chez le petit enfant, mais qui demeure incontournable en l'absence d'ALR. De surcroît, son administration génère de multiples effets indésirables (nausées-vomissements, rétention urinaire, prurit et sédation excessive). L'ALR s'inscrit alors dans une prise en charge multimodale de la douleur. La durée d'une injection unique d'anesthésique local par voie périphérique ou centrale, peut être augmentée par l'association à la clonidine, mais demeure insuffisante pour assurer l'analgésie des 48 premières heures postopératoires. La mise en place d'un cathéter autorisant une injection continue d'AL ou des réinjections est indispensable.

Anesthésiques locaux

La bupivacaïne a longtemps été l'anesthésique local de référence chez l'enfant. Cependant, des accidents de toxicité sont décrits après administration péridurale continue et l'injection intravasculaire d'anesthésiques locaux est responsable de 3 % des arrêts cardiaques rapportés chez l'enfant aux États-Unis. L'accident survient dans quatre cas sur cinq au décours de l'injection caudale de bupivacaïne. En raison d'une toxicité cardiaque plus élevée de la bupivacaïne, il est maintenant recommandé d'utiliser en première intention la ropivacaïne et la lévobupivacaïne dans le cadre de leurs AMM respectives. La seule indication de la bupivacaïne est la rachianesthésie chez l'ancien prématuré vigile.

La maturation du métabolisme de la ropivacaïne est plus tardive que pour la bupivacaïne. Sa clairance plasmatique après administration caudale entre 1 et 6 ans est comparable aux valeurs rapportées chez l'adulte. En revanche, en dessous de 1 an, elle est abaissée et les concentrations plasmatiques plus élevées, ce qui pourrait être la conséquence de l'ontogénèse retardée du CYP1A2, principal enzyme impliqué dans le métabolisme de la ropivacaïne. L'absorption systémique de la ropivacaïne à partir de l'espace caudal est plus lente que celui de la bupivacaïne. La conséquence est un pic plasmatique de ropivacaïne plus bas et plus tardif (environ 2 heures après l'injection). Au cours de l'administration péridurale continue (0,2 mg/kg/h), les concentrations plasmatiques de ropivacaïne libre sont plus élevées chez les nouveau-nés que chez l'enfant plus âgé, mais restent en dessous des seuils toxiques définis chez l'adulte.

En dessous de 3 mois, la clairance d'élimination plasmatique de la lévobupivacaïne atteint environ la moitié des valeurs décrites chez l'adulte, ce qui est à rapporter à l'immaturité hépatique des voies de catabolisme (CYP3A4 et 1A2). Le pic plasmatique survient approximativement 50 minutes après l'injection. Comme observé pour la bupivacaïne, le volume de distribution est également plus grand, du fait d'une forte fixation à l'α-1-glycoprotéine acide, dont la concentration est abaissée.

Blocs centraux

L'anesthésie caudale a longtemps été la technique d'ALR la plus pratiquée en pédiatrie. Cependant, les blocs centraux ne sont pas indemnes de morbidité. Un audit réalisé en 1993, sous l'égide de l'ADARPEF (Association des anesthésistes-réanimateurs d'expression française) incluant injection caudale unique et analgésie péridurale continue, suggère une morbidité de 15 pour 10 000, soit deux accidents de céphalées post-ponction dure-mérienne, trois injections IV d'anesthésique local, un trouble du rythme et deux neuropathies transitoires [24]. Plus récemment, un audit prospectif anglo-saxon a colligé sur une période de 5 ans (2001-2005) les risques associés à la pratique de 10 633 analgésies péridurales postopératoires ; 56 accidents sont rapportés : 28 complications infectieuses dont 3 méningées ou péridurales, 6 ponctions dure-mériennes dont 1 responsable de céphalées, 2 injections intrathécales accidentelles, 13 erreurs de médicaments, 6 lésions nerveuses périphériques et 1 accident de toxicité des anesthésiques locaux [25]. Le dernier audit français sur l'épidémiologie et la morbidité de l'ALR rapporte une incidence de complications six fois supérieure avec les blocs centraux par rapport aux blocs périphériques [23]. La tendance actuelle est de privilégier les blocs périphériques aux techniques neuro-axiales en raison d'un rapport bénéfice-risque plus favorable. Sur 29 870 blocs réalisés en 12 mois, 66 % étaient des blocs périphériques.

Anesthésie caudale

L'anesthésie caudale est facile à mettre en œuvre dès les premiers jours de vie. En revanche, le taux d'échec est plus élevé après l'âge de 7 ans. La voie péridurale lombaire ou trans-sacrée est alors préférable. Il en est de même si l'introduction d'un cathéter est nécessaire pour des réinjections car la proximité anale expose à un risque infectieux. Actuellement, elle est réservée aux enfants d'un poids inférieur à 20 kg chez lesquels elle permet de réaliser la chirurgie sous-ombilicale bilatérale comme la cure de reflux vésico-urétéral. Les contre-indications classiques sont l'hypovolémie avant correction, les troubles de l'hémostase, l'infection cutanée au point de ponction, les neuropathies médullaires évolutives et les malformations sacrées majeures. On peut prolonger la durée d'une analgésie caudale en associant 1 à 2 µg/kg de clonidine. L'administration caudale de morphine augmente aussi la durée de l'analgésie mais le risque de dépression respiratoire impose une surveillance respiratoire continue prolongée, qui exclue une indication ambulatoire. D'autres adjuvants (tramadol, midazolam, néostigmine et kétamine) ont été proposés mais en l'absence d'études de toxicité et d'innocuité, leur utilisation n'est pas recommandée par voie périmédullaire chez l'enfant.

Analgésie péridurale

L'anesthésie péridurale continue avec mise en place d'un cathéter trouve ses indications dans le cadre de la chirurgie longue et douloureuse en période postopératoire (chirurgies thoraciques, sous-ombilicales majeures, scoliotiques). Elle peut être réalisée dès la période néonatale. Le cathéter est utilisé pour l'administration continue de ropivacaïne ou de lévobupivacaïne. Il faut utiliser des concentrations de ropivacaïne inférieures ou égales à 2 mg/mL chez l'enfant et 1 mg/mL chez le nourrisson. Il ne faut pas dépasser une posologie de 0,20 mg/kg/h avant l'âge d'un mois, 0,30 mg/kg/h avant l'âge de 6 mois et 0,40 mg/kg/h après l'âge de 6 mois. L'association de faibles doses par voie péridurale de sufentanil ou de fentanyl optimise la qualité de l'analgésie. L'utilisation de ces techniques d'analgésie postopératoire ne peut être improvisée car le préalable indispensable est l'information du personnel chargé de la surveillance, sur les problèmes liés au matériel, les complications et les effets secondaires potentiels. Les consignes de surveillance et de traitement doivent faire l'objet de protocoles écrits standardisés et établis de façon consensuelle par l'ensemble des médecins prescripteurs. L'inconvénient majeur de l'administration péridurale de morphinique quel qu'il soit est le risque de dépression respiratoire, qui impose la surveillance régulière de la fréquence respiratoire et de la sédation. Cette technique est possible en secteur d'hospitalisation conventionnelle à condition qu'une surveillance adaptée (contrôle horaire de la fréquence respiratoire et du niveau de sédation avant toute stimulation) puisse être réalisée. Un risque plus élevé impose chez le nouveau-né et le nourrisson une surveillance continue, dans un milieu d'hospitalisation adapté. Le monitorage par oxymètre de pouls n'est pas suffisant car une SpO_2 normale n'élimine pas une hypoventilation alvéolaire. Il a néanmoins l'intérêt d'une information continue si l'alarme est audible du poste infirmier. Une voie veineuse fiable doit être maintenue pendant toute la durée de l'analgésie péridurale. Un dispositif d'oxygénation et une seringue de naloxone doivent être immédiatement disponibles. L'association per- ou postopératoire de morphinique par une autre voie que péridurale doit être évitée car elle majore le risque de dépression respiratoire. Un protocole écrit standardisé précise la conduite à tenir en cas de sédation excessive et/ou de ralentissement de la fréquence respiratoire, ainsi que les modalités d'appel du médecin anesthésiste et/ou réanimateur qui doit être joignable 24/24 h. L'utilisation préventive de naloxone à faibles doses ou encore de nalbuphine diminuerait le risque de dépression respiratoire.

Blocs périphériques

Injection unique

Les blocs du tronc améliorent la qualité de l'analgésie, réduisent la consommation d'antalgique systémique et favorisent la sortie précoce notamment après la chirurgie du canal péritonéovaginal (hernioraphie, cure de varicocèle, orchidopéxie). Ils sont faciles à réaliser, procurent une analgésie postopératoire de longue durée (6 à 8 heures), mais ne suppriment pas la douleur peropératoire induite par la traction sur le péritoine, l'exploration et la manipulation du cordon spermatique et des testicules. Le bloc ilio-inguinal et ilio-hypogastrique est utilisé pour chirurgie du canal péritonéovaginal (hernie, hydrocèle et kyste du cordon). Le repérage échographique améliore le taux de succès. Le TAP (*transversus abdominis plane*) bloc échoguidé assure l'analgésie de la paroi abdominale. C'est une alternative intéressante au BII pour la chirurgie inguinale mais aussi pour la chirurgie de l'ectopie testiculaire, la chirurgie complexe de la hanche et les prélèvements de greffe osseuse.

Le bloc para-ombilical est indiqué pour les cures de hernie ombilicale et les pylorotomies extramuqueuses par voie ombilicale. Le bloc pudendal assure l'analgésie de la verge et du scrotum pour la cure d'hypospades, la chirurgie péri-anale et gynécologique superficielle (vulve, petites lèvres, clitoris). Quelle que soit la technique utilisée, la réalisation d'un bloc pénien est très facile. Il est indiqué dans la chirurgie pénienne (phimosis, circoncision, certaines cures d'hypospade) avec une qualité d'analgésie identique et une incidence plus faible de nausées et de vomissements que l'anesthésie caudale. L'absence de bloc moteur des membres inférieurs au réveil est appréciable. La circulation étant de type terminal, l'emploi de produit adrénaliné est prohibé. Des cas de nécrose du gland ont été rapportés, lorsque cette précaution a été oubliée. Il est possible d'utiliser la ropivacaïne à condition d'utiliser uniquement une concentration de 0,2 %.

Le bloc parascalénique est indiqué pour l'analgésie de l'épaule et du tiers supérieur du bras. Le bloc interscalénique est une alternative qui présente plus de risques (paralysie phrénique, syndrome de Claude Bernard Horner ou de Pourfour Dupetit...). Le bloc axillaire est privilégié pour l'analgésie des deux tiers inférieurs du bras, du coude, de l'avant bras et/ou de la main. Un bloc des nerfs médian, ulnaire ou radial au niveau du tiers inférieur de l'avant-bras est suffisant lorsque la chirurgie ne concerne qu'un seul territoire de la main. À l'exception du pouce, la chirurgie des 2e et 3e phalanges peut être réalisée uniquement à l'aide d'un bloc intrathécal. On réalise un bloc tronculaire sciatique pour la chirurgie du pied et de la cheville. Le bloc infra-orbitaire assure l'analgésie après chirurgie isolée de la lèvre supérieure et réparation de fente labiale.

Blocs périphériques continus avec cathéter

Les blocs continus sont indiqués lorsque les suites opératoires douloureuses prévisibles sont de longue ou moyenne durée, pour assurer l'analgésie après chirurgie majeure des membres. Ils facilitent considérablement la kinésithérapie postopératoire, lorsque la mobilisation articulaire est indispensable au succès de l'intervention. Ils ont été accusés de masquer l'apparition d'un syndrome de loges. Leur indication dans les situations à risque (fracture très déplacée, plâtre circulaire, ostéotomie tibiale...) doit faire l'objet d'une concertation avec l'équipe chirurgicale et être associée à une surveillance clinique draconienne (douleur, coloration cutanée, oxymètrie de pouls sur le membre concerné), voire à la mesure de la pression des loges.

Les blocs sous-claviculaires sont intéressants pour la chirurgie de greffe ou réimplantation de doigt avec possibilité de mise en place de cathéter. Comme chez l'adulte, la sympathoplégie liée à l'analgésie régionale améliore ainsi la microvascularisation lors des réimplantations. Dans la chirurgie majeure du pied et de la cheville, un bloc poplité continu assure une analgésie aussi bonne qu'une analgésie péridurale avec une incidence plus faible de VPO et de rétention urinaire. L'association d'un bloc fémoral continu et d'un bloc sciatique en injection unique est supérieure à l'injection articulaire d'AL après chirurgie du genou chez l'enfant. Le bloc plexique réalisé au niveau du compartiment du psoas est certainement la technique la plus efficace dans la chirurgie majeure de la hanche ou de la tête fémorale. Non dénuée de risque, elle

est réservée aux praticiens les plus expérimentés. Le bloc fémoral est utilisé pour la chirurgie de la cuisse et du genou. Il est aussi possible de réaliser un bloc fémoral ou iliofascial. Un bloc paravertébral thoracique permet d'assurer l'analgésie de la chirurgie du thorax. Les perfuseurs élastomériques autorisent la réalisation de blocs périphériques continus à domicile. Ceux-ci trouvent également leur place dans le traitement de l'algoneurodystrophie ou syndrome douloureux régional complexe.

Douleur postopératoire : évaluation du traitement [26, 27]

Les modalités d'analgésie postopératoire sont établies dès la consultation pré-anesthésique. Comme les prévisions sur l'intensité de la douleur peuvent être mises en défaut, la surveillance de la qualité de l'analgésie à l'aide de scores adaptés à l'âge, est indispensable. Lorsque l'âge de l'enfant ne permet pas l'autoévaluation (EVA, échelle d'expression faciale), le score comportemental considéré actuellement comme le plus pertinent est le score FLACC (Tableau 38-VII). Les techniques d'ALR, quand elles sont possibles, sont celles qui procurent la meilleure qualité d'analgésie et sont privilégiées. Dans tous les cas, la meilleure stratégie est multimodale.

Paracétamol

Le paracétamol possède l'avantage théorique de multiples voies d'administration avec une posologie identique (15 mg/kg par 6 heures) mais il n'y a pas lieu d'utiliser la voie intraveineuse dès que la voie orale est utilisable. La lenteur de l'équilibre hémato-encéphalique est responsable d'une action retardée par rapport au pic plasmatique. Une administration systématique et non pas « à la demande » s'impose. La voie rectale ne doit plus être utilisée compte tenu de la biodisponibilité faible et imprévisible. La dose quotidienne maximale de 90 mg/kg de paracétamol comporte une marge thérapeutique importante. Néanmoins, les pathologies hépatique ou rénale, la dénutrition, le jeûne et/ou toute situation provoquant l'induction du cytochrome hépatique P450 2E1, majorent la toxicité hépatique. Une alerte AFSSAPS préconise, en dessous de 1 an, de limiter les doses unitaires intraveineuses de paracétamol à 7,5 mg/kg.

Tableau 38-VII Score de douleur FLACC (*face legs activity cry consolability*).

Visage	0	Pas d'expression particulière ou sourire
	1	Grimace ou froncement occasionnel des sourcils, retrait, désintéressé
	2	Froncements fréquents à permanents des sourcils, mâchoires serrées, tremblement du menton
Jambes	0	Position habituelle ou détendue
	1	Gêné, agité, tendu
	2	Coups de pieds ou jambes recroquevillées
Activité	0	Allongé calmement, en position habituelle, bouge facilement
	1	Se tortille, se balance d'avant en arrière, est tendu
	2	Arc-bouté, figé ou sursaute
Cris	0	Pas de cris (éveillé ou endormi)
	1	Gémissements ou pleurs, plainte occasionnelle
	2	Pleurs ou cris constants, hurlements ou sanglots, plaintes fréquentes
Consolabilité	0	Content, détendu
	1	Rassuré occasionnellement par le toucher, l'étreinte ou la parole. Peut être distrait
	2	Difficile à consoler ou à réconforter

Un score supérieur à 3 nécessite une intervention thérapeutique.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

De multiples travaux ont montré l'intérêt des AINS dans une grande diversité de chirurgies dans le but soit de réduire les scores de douleur, soit de réduire la consommation de morphine et l'incidence de ses effets secondaires. L'épargne morphinique est le plus souvent supérieure à celle du paracétamol. La biodisponibilité de l'acide niflumique est très faible et le pic plasmatique retardé de plusieurs heures. Dès que la voie orale est disponible, l'administration de sirop d'ibuprofène est la solution la plus judicieuse. Malgré une restriction de l'AMM, le kétoprofène est fréquemment utilisé par voie intraveineuse chez l'enfant de plus de 1 an. Ses paramètres pharmacocinétiques, étudiés dès l'âge de 7 mois, sont comparables à ceux de l'adulte. Des études menées sur de très grandes séries ont démontré la sécurité d'utilisation des AINS chez la majorité des enfants. L'asthme (en dehors du syndrome de Fernand Widal) n'est pas une contre-indication à leur utilisation. La néphrotoxicité est rare si la prescription est de courte durée et précédée de la correction de toute déshydratation et hypovolémie. Une majoration de l'incidence des infections invasives à streptocoque A, suspectée chez les enfants atteints de varicelle, a conduit l'AFFASPS à ne pas recommander l'administration d'AINS dans ce contexte. L'ibuprofène est aussi accusé de favoriser l'évolution des pneumopathies bactériennes vers une pleuropneumopathie. La suspicion d'une majoration du risque d'hémorragique a conduit les experts de la conférence sur l'anesthésie de l'enfant pour amygdalectomie à ne pas recommander leur prescription pour assurer l'analgésie postopératoire.

Codéine et tramadol

La codéine est une prodrogue, métabolisée en substance plus active (morphine) par le cytochrome P450 hépatique 2D6 (CYP2D6). Un polymorphisme génétique est rendu responsable d'une série de décès après amygdalectomie, qui en a interdit l'utilisation en dehors de 12 ans. Le tramadol inhibe la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline. Son métabolite actif provient de la biotransformation par le CYP2D6, dont le polymorphisme influence aussi son efficacité. Il est disponible sous forme de sirop, utilisable à partir de 3 ans, à raison de 1 à 2 mg/kg, 3 à 4 fois par jour.

Nalbuphine

La nalbuphine est un agoniste/antagoniste, dont le principal intérêt réside dans l'absence d'effet dépresseur respiratoire cliniquement décelable. L'effet plafond (au-delà de 2 mg/kg/j) en limite aussi son efficacité. L'administration IV ne nécessite aucune surveillance respiratoire particulière. La posologie habituelle unitaire est de 0,2 mg/kg/4 h. La voie IV continue (soit 1,2 mg/kg/j après

une dose de charge de 0,2 mg/kg) a pour avantage une meilleure stabilité de l'analgésie et facilite les soins infirmiers. Elle est insuffisante en cas de chirurgie majeure.

Morphine (Tableau 38-VIII)

L'immaturité rénale et hépatique altère l'élimination de la morphine chez le prématuré et le nouveau-né. Les paramètres pharmacocinétiques de l'adulte sont acquis entre 1 et 6 mois. Dès que le niveau de compréhension le permet (au-delà de 5 ans), l'analgésie autocontrôlée (PCA) est la technique d'administration de choix. Une analgésie inefficace en dépit d'une consommation élevée doit systématiquement faire rechercher une complication (rétention urinaire, extravasation sous-cutanée de la perfusion, syndrome de loge...). Les principales causes de dépression respiratoire sont l'erreur de programmation ou de préparation et la potentialisation par les effets sédatifs d'un autre médicament co-administré. La voie sous-cutanée, douloureuse, n'a pas sa place en pédiatrie. Lorsque la voie digestive n'est pas utilisable et que l'âge ou un handicap exclut l'usage d'une PCA, la seule alternative reste l'administration IV continue, largement employée après une chirurgie majeure ou une brûlure étendue. Un dispositif de pompe PCA peut être néanmoins conservé dans cette indication car il a l'avantage sur un pousse-seringue standard de limiter les erreurs de débit et de permettre l'administration sécurisée de bolus par l'infirmière avant les soins et la toilette.

La très grande variabilité individuelle des besoins analgésiques rend impérative la surveillance de la qualité de l'analgésie pour adapter le débit de morphine au comportement de l'enfant. La rétention d'urine est résolue par un bolus de naloxone (0,5 ou 1 µg/kg). Cette technique est utilisable en secteur d'hospitalisation, à condition d'avoir fait l'objet de procédures écrites établissant clairement les modalités d'administration, de surveillance et la conduite à tenir en cas de surdosage suspecté ou avéré. La surveillance des enfants de moins de 6 mois doit être conduite en unité de soins continus.

Tableau 38-VIII Posologies de la morphine.

Voie	*Posologie*
Dose de charge IV (SSPI)	100 µg/kg puis bolus de 50 µg/kg toutes les 7 minutes – QSP
IV continue	1 mg/kg dans 50 mL (1 mL/h = 20 µg/kg/h) Posologie de base 0,5 mg/kg/j = 20 µg/kg/h = 1 mL/h Si douleur, bolus de 2 mL par 7 min (QSP) puis majorer le débit de 0,5 mL/h
PCA	Bolus 20 (10 à 30) µg/kg Concentration 1 mg/mL Intervalle réfractaire 7 min ± dose maximale sur 4 heures 150-300 µg/kg ± perfusion de base 4 µg/kg/h
Orale	1 mg/kg/j Ou le double de la dose quotidienne IV En 6 fois pour la morphine base En 2 fois pour la morphine LP
Péridurale	30 à 50 µg/kg
Intratéchale	10 µg/kg

QSP : douleur calculée sans signe de surdosage.

Terrains particuliers

Urgences chirurgicales néonatales [28]

Le laparoschisis correspond à une aplasie de petite taille de la paroi à côté de l'implantation du cordon. Les anses intestinales et les organes sont extériorisés par cet orifice dans le liquide amniotique (pH 7) sans aucune protection, ce qui est à l'origine d'une péritonite chimique, avec épaississement et œdème de la paroi intestinale. Dès la naissance, la partie inférieure du corps est protégée dans un sac stérile. Une sonde nasogastrique prévient la distension aérique de la partie intestinale exposée. Une réintégration des anses dans la cavité abdominale dans les premières heures de vie prévient la perte hydro-électrolytique, thermique et les lésions ischémiques. Elle nécessite une étroite collaboration entre le chirurgien et l'anesthésiste. L'augmentation de la pression intra-abdominale peut entraîner une gêne majeure à la ventilation malgré une curarisation efficace et s'apprécie sur le monitorage ventilatoire des pressions et des volumes. Si la réintégration expose à une élévation trop importante de la pression abdominale, les anses sont recouvertes de feuilles de silastic pour une fermeture progressive. La fermeture progressive réduit le barotraumatisme pulmonaire, améliore la perfusion tissulaire et la fonction rénale, en diminuant l'intensité de l'effet « compartiment abdominal ». La mise en place d'un cathéter central ou d'un cathéter épicutanéocave, pour assurer un support nutritionnel parentéral est systématique. La présence d'une atrésie intestinale est le facteur pronostic le plus important de morbidité.

L'omphalocèle est une aplasie de la paroi abdominale antérieure au niveau de l'implantation du cordon ombilical, au sommet d'une tuméfaction recouverte d'une fine membrane amniotique et qui contient divers organes de la cavité abdominale. D'autres malformations (cardiaques, génito-urinaires, faciales, anencéphalie, intestinales, extrémités) sont associées dans 50 à 75 % des cas.

L'atrésie de l'œsophage est une malformation congénitale de l'œsophage qui réalise une solution de continuité entre les culs-de-sac œsophagiens supérieur et inférieur, vers la 4e vertèbre dorsale avec selon la forme anatomique une fistulisation dans la trachée. Dans 85 % des cas (type 3), le cul-de-sac supérieur est borgne et l'œsophage inférieur communique avec la trachée, ce qui expose à l'encombrement salivaire et à une inondation bronchique par reflux gastro-œsophago-trachéal. Des malformations sont associées dans 50 % des cas (cardiovasculaires 29 %, digestives 13 %, anorectale 14 %, génito-urinaires 14 %, vertébrales 10 %, pulmonaires 6 %, chromosomiques 4 %, autres 11 %). Le classique syndrome de VACTERL associe des malformations des vertèbres, de l'anus, du cœur, de la trachée, de l'œsophage, des reins et des membres. Les malformations cardiovasculaires associées (tétralogie de Fallot, CIV, coarctation, transposition des gros vaisseaux) conditionnent en grande partie le pronostic. Le diagnostic anténatal est évoqué devant un hydramnios mais c'est souvent la butée d'une sonde gastrique dans l'œsophage à 10-12 cm des arcades dentaires, qui fait le diagnostic à la naissance. L'enfant est alors positionné en proclive avec une aspiration continue dans le cul-de-sac supérieur par une sonde à double lumière en vérifiant constamment sa perméabilité. Après bilan des malformations, le traitement chirurgical consiste dans la fermeture de fistule (type 3) et l'anastomose terminoterminale sur

sonde transanastomotique. La principale difficulté anesthésique réside dans le positionnement de la sonde d'intubation afin d'éviter l'insufflation gastrique par le biais de la fistule. L'intubation fibroscopique facilite le repérage de la fistule et contribue à prévenir la survenue des événements respiratoires peropératoires. Dans les types 1, une gastrostomie est réalisée d'emblée et la suture œsophagienne est secondaire.

Les hernies diaphragmatiques congénitales correspondent à un défaut de développement précoce du diaphragme au cours de l'organogenèse. L'absence de toute ou une partie d'une coupole entraîne le développement ou la migration des viscères abdominaux dans le thorax et la compression des poumons par les viscères herniés, en particulier le foie. Les poumons sous-jacents et controlatéraux sont comprimés et hypoplasiques avec une réduction du nombre d'alvéoles et du lit artériel et veineux. À la naissance, la détresse respiratoire sévère est d'installation rapide et le diagnostic est confirmé par des images radiologiques hydro-aériques dans l'hémithorax. Le cœur est dévié du côté opposé. Le diagnostic prénatal de la hernie diaphragmatique permet de réaliser une intubation immédiate plutôt que la ventilation au masque, de façon à minimiser l'insufflation gastrique. L'objectif de la réanimation (ventilation par oscillations à haute fréquence et basses pressions, vasodilatateurs artériels pulmonaires), avant toute réparation chirurgicale, est une stabilisation hémodynamique, le contrôle de l'hypertension artérielle pulmonaire et l'optimisation des échanges gazeux, ce qui peut prendre plusieurs jours selon la gravité initiale des lésions. Les formes les plus graves peuvent parfois bénéficier de méthode d'oxygénation extracorporelle.

Le syndrome occlusif néonatal associe anomalie d'évacuation du méconium, vomissements bilieux verts et météorisme abdominal. Atrésie et sténose duodénales sont souvent associées à la trisomie 21. Le mésentère commun correspond à une malrotation intestinale, secondaire à des anomalies des accolements péritonéaux. Il en résulte soit un obstacle duodénal, soit une bride péritonéale anormale comprimant le second duodénum (le plus souvent en dessous de l'abouchement de la voie biliaire principale), soit un volvulus du grêle. Les atrésies du grêle sont des interruptions de la continuité intestinale résultant d'une ischémie anténatale et de nécrose aseptique d'un segment de tube digestif et formation de deux culs-de-sac cicatriciels. L'abdomen est d'autant plus ballonné que l'obstacle est bas situé. L'iléus méconial est une obstruction de l'iléon terminal par du méconium très visqueux chez les enfants atteints de mucoviscidose.

Les formes anatomiques de malformation anorectale dépendent du sexe, de la hauteur du cul-de-sac, de la présence d'une fistule cutanée ou avec les voies urogénitales. Une méconurie traduit une fistule urinaire chez le petit garçon. Des anomalies vertébrales et urogénitales sont fréquemment associées. Dans les formes basses, le cul-de-sac rectal est situé au-dessous du plancher des releveurs de l'anus, dans les formes hautes, au-dessus. Les formes les plus simples bénéficient d'un traitement définitif à la naissance, les autres nécessitent une colostomie provisoire.

L'incidence de l'entérocolite ulcéronécrosante varie entre 1 et 8 % des admissions en soins intensifs néonataux et la mortalité est de 20 à 40 %. Elle concerne avant tout les prématurés mais peut également affecter les enfants à terme, en particulier ceux qui ont des facteurs de risque comme une cardiopathie congénitale. La majorité des cas évolue favorablement avec un traitement médical intensif associant traitement du sepsis par des antibiotiques à large spectre, correction de l'hypovolémie et de l'acidose, drainage gastrique et alimentation parentérale exclusive. Les indications chirurgicales sont controversées. L'indication la plus consensuelle est la perforation digestive que peut révéler un pneumopéritoine pas toujours facile à mettre en évidence. Les autres indications absolues sont la détérioration clinique malgré un traitement médical maximal, une masse abdominale avec une occlusion persistante ou un sepsis, ou l'étranglement d'une anse digestive. Le traitement chirurgical à la phase aiguë consiste alors le plus souvent en la réalisation d'une stomie en zone saine avec drainage péritonéal.

L'extrophie vésicale est définie par l'absence des parois antérieures abdominale sous-ombilicale, vésicale et urétrale. La paroi postérieure de la vessie apparaît comme une plaque bombant avec la poussée abdominale, en continuité en haut et latéralement avec la peau. L'urètre est largement ouvert et les organes génitaux sont très anormaux. Chez le garçon, la verge épispade est rabattue vers le haut. Chez la fille, le clitoris est bifide. Un diastasis de la symphyse pubienne est associé et nécessite une ostéotomie antérieure transverse. Une hernie inguinale bilatérale et une ectopie testiculaire sont fréquentes. Une analgésie péridurale par voie lombaire voire caudale, associée à l'anesthésie générale permet une extubation précoce et l'optimisation de l'analgésie postopératoire, indispensable pour assurer l'immobilisation et éviter les tractions sur les sutures.

Anesthésie de l'ancien prématuré

Le risque d'apnée centrale et périphérique est majoré chez le prématuré, ce qui impose une surveillance postopératoire prolongée. Le risque peut être réduit par la caféine (dose de charge intraveineuse de 20 mg/kg suivie par 5 mg/kg/j de citrate de caféine). La rachianesthésie est proposée chez l'ancien prématuré de moins de 60 semaines d'âge conceptuel bénéficiant d'une chirurgie sous-ombilicale (cure de hernie inguinale ou ovarienne). Classiquement, sur ce terrain, toute anesthésie (même sans morphinique) majore le risque d'apnée postopératoire. La rachianesthésie est alors réalisée « à cru » sur un enfant éveillé, après mise en place d'un accès veineux périphérique, en position assise ou en décubitus latéral. L'enfant est installé en strict décubitus dorsal, les membres supérieurs immobilisés par des menottes protégées. La succion d'une tétine humectée d'eau sucrée prévient les pleurs. Le chirurgien doit être prêt et habillé au moment de la ponction lombaire. En effet, outre l'absence d'analgésie résiduelle, le principal inconvénient réside dans la courte et très variable durée d'action du bloc, qui en limite l'indication en cas de difficultés chirurgicales ou de hernie bilatérale. Il est probable qu'au-delà de 44 semaines, chez l'enfant n'ayant pas d'autre facteur de risque d'apnée postopératoire (anémie, oxygénodépendance, antécédents récents d'apnée traités par caféine), l'association d'un bloc axial (rachianesthésie ou caudale) avec du sévoflurane n'augmente pas le risque. Dans tous les cas, la rachianesthésie ne dispense pas de la surveillance par un moniteur d'apnée, pendant au minimum les 12 premières heures postopératoires. Elle demeure la seule indication de la bupivacaïne. La posologie recommandée est 1 mg/kg de bupivacaïne à 0,5 % (soit 0,2 mL/kg) chez l'enfant de moins de 5 kg. La rachianesthésie peut être une solution de choix chez le grand enfant non à jeun qui doit subir une chirurgie sans délai. La torsion de testicule est un bon exemple.

Infection des voies aériennes supérieures et hyper-réactivité bronchique

Le risque d'événements respiratoires (laryngospasme, bronchospasme, épisodes hypoxémiques, obstruction des voies aériennes supérieures, dyspnée laryngée ou stridor) est augmenté d'un facteur 2 à 10 selon les auteurs, en cas d'infection des voies aériennes supérieures. Le risque d'obstruction des voies aériennes supérieures au réveil et de dyspnée laryngée postopératoire est particulièrement élevé en dessous de 1 an et en chirurgie ORL. Les autres facteurs de risque de complications respiratoires sont la pratique d'une intubation, des antécédents de prématurité, d'asthme ou de bronchite asthmatiforme, un tabagisme passif, l'abondance des secrétions et une congestion nasale. Un examen pré-opératoire minutieux, le matin même de l'anesthésie, incluant la cavité buccale, est indispensable mais n'est pas toujours facile à réaliser (pleurs, enfant non coopérant). L'auscultation pulmonaire, en ventilation spontanée, sous-estime souvent le degré d'encombrement bronchique. En dehors de l'urgence, les enfants présentant un tableau caricatural ou des signes évidents de virémie (malaise, diminution de l'appétit, signes digestifs) sont récusés. Il faut individualiser les enfants ayant une pathologie chronique justifiant une chirurgie portant sur les voies aériennes supérieures (myringotomie, pose d'aérateurs transtympaniques, amygdalectomie et adénoïdectomie). Il est alors le plus souvent illusoire d'espérer du report de l'intervention, une amélioration spectaculaire. À l'inverse, la prudence s'impose en cas de prématurité, d'asthme, de cardiopathie congénitale. Dans les autres cas, il s'agit d'une décision individuelle, basée sur l'étude du rapport bénéfice/risque, pour laquelle il n'existe pas d'algorithme. La stratégie doit prendre en compte l'existence d'un tabagisme passif, la nature de la chirurgie (fonctionnelle ou non), les conséquences éventuelles de son report (étranglement d'une hernie), les modalités possibles du maintien de la liberté des voies aériennes, l'âge de l'enfant et sa propre expérience. Il est toujours judicieux de prévenir les parents, lors de la consultation d'anesthésie, du report éventuel de la chirurgie en cas d'infection avérée des voies aériennes supérieures, ce qui contribue à éviter de longs déplacements inutiles quand l'infection est sévère et l'agacement généré par la désorganisation d'un planning familial difficile à établir. L'hyper-réactivité persiste environ 6 semaines après l'infection. Un tel délai de report est inapplicable en pratique, si on considère qu'un jeune enfant peut souffrir de 8 à 10 épisodes annuels de rhinopharyngites. Le délai de report, variable selon les auteurs, est le plus souvent de 2 semaines. Les aérosols de β2-mimétique en prémédication réduisent l'incidence des complications respiratoires. Il n'existe pas de travaux sur les mérites respectifs du propofol et du sévoflurane dans cette indication. L'objectif principal est d'éviter toute stimulation de voies aériennes potentiellement irritables. L'utilisation d'un simple masque facial pendant la phase d'entretien de l'anesthésie est la technique qui induit le moins de stimulation mais n'est applicable que pour les interventions de courte durée ne requérant pas le contrôle de la ventilation.

Infirmité motrice cérébrale

Son retentissement sur la prise en charge est variable selon le degré d'atteinte motrice et des fonctions supérieures. Il faut s'assurer que la cause responsable de l'infirmité cérébrale ne présente pas d'interaction avec la prise en charge anesthésique, notamment lorsqu'il s'agit d'une maladie métabolique. Le mode de communication verbale ou non verbale doit être évalué lors de la consultation d'anesthésie. La cotation de la douleur pré-opératoire à l'aide d'une échelle de San Salvador facilite la gestion de la douleur postopératoire. Le plus souvent, l'enfant est peu coopérant, craintif. Au pire, le retard majeur mental conduit à l'absence de communication verbale et les rétractions tendineuses et déformations musculosquelettiques sont responsables d'un état grabataire. La comitialité est fréquente. Des troubles de déglutition et un reflux gastro-œsophagien participent à la dénutrition, qui peut nécessiter une correction pré-opératoire par nutrition entérale. L'absence de toux favorise l'encombrement respiratoire et la constitution d'atélectasie. Des fausses routes fréquentes ou un encombrement chronique significatif peuvent nécessiter une préparation respiratoire (kinésithérapie, aérosols voire ventilation non invasive).

Les indications chirurgicales sont multiples (ténotomies, gastrostomie d'alimentation, Nissen, ostéotomie de hanche, cure de scoliose). L'ALR dès qu'elle est possible facilite la réhabilitation postopératoire, ce d'autant que la douleur est difficile à évaluer. L'abord veineux est souvent difficile. L'installation peropératoire veille à prévenir la constitution rapide d'escarre. L'hypothermie s'installe rapidement. La masse musculaire très faible nécessite de diminuer les doses de curare. Les traitements oraux anticonvulsivants doivent être rapidement ré-administrés ou relayés par une forme intraveineuse.

Enfant cardiaque

La fréquence des cardiopathies congénitales est de 7/1000. Par ordre de fréquence décroissante, il s'agit de communication interventriculaire, canal artériel, communication interauriculaire, tétralogie de Fallot, coarctation de l'aorte et de transposition des gros vaisseaux. Certaines malformations bénéficient d'une correction définitive avec le maintien d'une fonction cardiaque normale sans traitement médical ni chirurgical ultérieur. Dans d'autres cas, des séquelles persistent en dépit de la cure chirurgicale (shunt ou obstacle résiduel, arythmie ou bloc auriculoventriculaire, fibrose myocardiaque, dégénérescence du matériel implanté, déficit neurologique, risque de thrombose et d'endocardite). Le succès de la prise en charge anesthésique pour une chirurgie non cardiaque repose sur une bonne compréhension des mécanismes physiopathologiques de la cardiopathie et d'une évaluation pré-opératoire soigneuse du patient (anamnèse, examen physique, ECG, radiographie de thorax, numération globulaire, bilan d'hémostase et avis d'un cardiologue expérimenté). Outre la cyanose, l'hypoxémie est responsable d'une polycythémie, de troubles de l'hémostase et neurologiques (thrombose, abcès cérébraux). La défaillance cardiaque se traduit par une fatigue, une intolérance à l'effort (tétées), de toux, de dyspnée et de polypnée, de tachycardie, de pâleur et d'extrémités froides. L'influence de l'anesthésie et des événements peropératoires sur l'amplitude et le sens des shunts et le niveau des résistances vasculaires pulmonaires et systémiques doit être anticipée. Ainsi, les résistances artérielles pulmonaires sont majorées par l'hypoxie, l'hypercapnie, l'acidose, l'augmentation des pressions intrathoraciques et l'hypervolémie. L'indication de la prévention de l'endocardite repose sur l'évaluation du risque selon le geste pratiqué et la nature de la cardiopathie.

Onco-hématologie

Le cancer est la 1re cause de décès pédiatrique par maladie, avec un risque cumulatif au cours des 15res années de vie de 1 sur 564. La leucémie aiguë lymphoblastique représente un tiers des cas. Les tumeurs solides les plus fréquentes sont les tumeurs cérébrales et les lymphomes (25 %). Neuroblastome, néphroblastome et sarcome des parties molles représentent chacun environ 7 % des cas, contre 3 % pour le rétinoblastome. Ostéosarcome, tumeurs épithéliales et germinales sont plus rares. Une anesthésie générale est le plus souvent requise non seulement pour l'exérèse mais aussi pour les biopsies chirurgicales ou par voie laparoscopique, échographique ou tomodensitométrique, les examens IRM, la mise en place d'accès veineux centraux, les myélogrammes, les biopsies médullaires, les ponctions lombaires et les éventuelles irradiations itératives. Si bien qu'en dépit du petit nombre d'enfants concernés, leur prise en charge anesthésique représente une activité importante de toute unité d'anesthésie pédiatrique, insérée dans un hôpital d'enfants comportant un service d'oncologie pédiatrique. L'enfant porteur d'une tumeur solide ou d'une leucémie subit tout au long du traitement un très grand nombre de procédures douloureuses. L'utilisation du MEOPA s'est développée pour la prise en charge des ponctions lombaires mais s'avère insuffisante pour les myélogrammes et les biopsies médullaires. Alors qu'un audit américain met en évidence que dans 30 % des centres américains, aucune sédation n'est conduite chez 50 % des enfants subissant une biopsie médullaire, en Europe, dans de nombreuses institutions, ces gestes sont réalisés sous anesthésie générale. Les résultats des études comparant les avantages respectifs de l'anesthésie générale et d'une sédation restent discordants quant à l'appréciation des différentes techniques par les parents et les enfants. Cependant, les parents expriment une nette préférence pour la réalisation des procédures dans l'unité d'oncologie et non pas au bloc opératoire. Des thérapeutiques alternatives comportant détournement d'attention, incitation positive, distraction, visualisation d'images positives, exercices respiratoires s'avèrent également efficaces. L'hypnose pourrait s'avérer aussi contributive.

Myopathies

La maladie de Duchenne de Boulogne est la plus fréquente des dystrophies musculaires qui atteint les muscles et le tissu cardiaque. L'espérance de vie n'excède guère 20 ans. La transmission est récessive liée à l'X. En l'absence de cas familiaux, le diagnostic est évoqué vers l'âge de 3 ans devant l'hypotonie du visage et des membres, une marche dandinante en canard, des mollets hypertrophiés de consistance ligneuse. La problématique anesthésique est dominée par l'atteinte respiratoire, qui doit faire l'objet d'une évaluation à l'aide d'épreuves fonctionnelles respiratoires. En cas d'atteinte significative, une chirurgie majeure entraînant une amputation supplémentaire de la capacité pulmonaire comme la cure d'une scoliose, est l'indication de la mise en place à distance de l'intervention, d'une ventilation nocturne non invasive, qui diminuerait le risque de trachéotomie postopératoire. L'altération de la fonction ventriculaire gauche doit systématiquement être recherchée. Une Fc supérieure à 110/min est un signe d'alerte. La surcharge pondérale rend souvent l'accès veineux difficile. Une macroglossie peut être responsable de difficultés d'intubation. L'utilisation des halogénés et de la succinylcholine est interdite car à l'origine de rhabdomyolyse et d'hyperkaliémie majeures pouvant conduire à l'arrêt cardiaque, ce qui impose le rinçage des machines d'anesthésie à haut débit de gaz frais. Les faibles doses de curares non dépolarisant sont possibles mais imposent la titration et le monitorage. L'ALR facilite la prise en charge de la douleur postopératoire en évitant les effets dépresseurs respiratoires de la morphine.

Anesthésie hors bloc opératoire

Les anesthésistes pédiatriques sont de plus en plus sollicités pour des interventions en dehors du bloc opératoire. Une grande diversité d'explorations ou de gestes thérapeutiques douloureux ou nécessitant l'immobilité, réalisée sans difficulté chez l'adulte vigile, impose de recourir à l'anesthésie chez le jeune enfant. Certains gestes imposent un environnement particulier (scanner, IRM, lithotritie, irradiation) souvent isolé du point de vue géographique. Selon les recommandations de la Sfar (janvier 1995), l'équipement de ces sites délocalisés doit satisfaire aux mêmes impératifs de sécurité que ceux s'appliquant au bloc opératoire et être adapté aux types d'acte et d'anesthésie qui y sont pratiqués. Le réapprovisionnement et l'entretien du matériel d'anesthésie doivent être prévus et tous les examens programmés sont regroupés sur une même plage horaire. Pour les activités non chirurgicales ne requérant pas un environnement particulier, l'organisation varie considérablement selon les structures. Dans un souci de sécurité et d'efficacité, le regroupement des postes d'anesthésie doit être impérativement recherché. Cette attitude favorise l'efficience de l'équipe anesthésique en évitant les pertes de temps liés à des activités dispersées. Une aide efficace est ainsi rapidement obtenue en cas de difficultés inattendues. La proximité de la SSPI évite de longs transports. Certains gestes imposent l'anesthésie générale (chimio-embolisation, radiochirurgie stéréotaxique...). Dans d'autres cas, il s'agit uniquement d'obtenir l'immobilité de l'enfant (IRM, radiothérapie...). La sélection des enfants proposés pour une anesthésie générale est une étape importante, rarement conduite par les anesthésistes eux-mêmes. Un jeune nourrisson est généralement calmé par un biberon. Les enfants plus âgés peuvent être raisonnés. Il s'agit donc le plus souvent d'enfants âgés de 1 à 5 ans, d'enfants autistes ou porteurs d'un retard psychomoteur.

Endoscopie digestive

La majorité des endoscopies est haute. Les indications sont multiples : diagnostique devant une symptomatologie de reflux gastro-œsophagien, biopsie jéjunale, extraction de corps étrangers, bilan après injection de caustique, dilatation œsophagienne, gastrostomie par voie percutanée. Les endoscopies basses nécessitent le plus souvent une intubation trachéale, en raison du caractère douloureux et des risques de régurgitations liés à l'insufflation colique et aux manœuvres de pression abdominale nécessaires à la bonne progression du colonoscope.

Irradiation

Des tumeurs variées peuvent nécessiter des séances d'irradiation itératives, quotidiennes, pendant plusieurs semaines. Les principales indications sont les tumeurs primitives du système nerveux

central. Les dommages tissulaires (retard de croissance, dysfonction endocrinienne, lésions oculaires) générés par l'irradiation imposent une immobilité totale. En particulier, le traitement des rétinoblastomes exige une très grande précision. L'anesthésie générale est généralement nécessaire pour les enfants de moins de 4 ans. Elle est rarement utile pour les plus de 5 ans. La surveillance est réalisée à distance, à l'aide de caméras car l'enfant est isolé dans une pièce parfois située à un niveau différent. Certaines séances imposent le décubitus ventral. Certains préconisent le contrôle systématique de la ventilation par une intubation ou un masque laryngé. Plus de 30 intubations sont décrites sans complication pour des séances itératives en décubitus ventral. Cependant, le maintien de la ventilation spontanée à l'aide d'un masque facial est proposé par plusieurs auteurs. Dans une série de 4232 procédures avec une moyenne de 21 procédures par enfant d'une durée médiane de 10 minutes, les 883 anesthésies générales ne requièrent l'intubation qu'à deux reprises.

IRM

Les indications des examens pédiatriques sont de plus en plus nombreuses mais celles requérant une anesthésie générale sont le plus souvent céphaliques. La tête de l'enfant est serrée dans une têtière fenêtrée. Le tunnel est étroit et le bruit généré par les séquences peut être effrayant. Au centre du tunnel, il peut atteindre 115 décibels pour des séquences très bruyantes d'écho planar ou de 3D *fast spin*. Chez le nourrisson, l'examen peut être généralement obtenu par contention dans une barquette confortable. Chez l'enfant d'âge préscolaire, malgré l'absence de stimulation douloureuse, une coopération insuffisante nécessite le plus souvent le recours à une anesthésie.

Le champ magnétique statique exerce une attraction sur tous les objets ferromagnétiques introduits dans l'enceinte ou portés par le patient (« effet missile »). Ce champ persiste lorsque l'acquisition des images est interrompue. La présence de toute particule ferromagnétique doit être éliminée sur l'enfant comme sur le personnel. La disponibilité sur le marché de matériel spécifique permet la mise en œuvre d'une surveillance superposable à celle conduite au bloc opératoire. La technologie sans fil transfert les informations de l'enceinte IRM vers le répétiteur de la salle de contrôle. Les moniteurs sont compatibles jusqu'à 3 T mais doivent être utilisés en dehors de la ligne 0,5 T. Si une intubation s'avère nécessaire, elle est réalisée dans une salle d'induction adjacente, car les batteries conventionnelles des laryngoscopes sont ferromagnétiques, de même que la plupart des stéthoscopes. Les laryngoscopes amagnétiques équipés de batteries en lithium, doivent être utilisés en dehors de la ligne des 0,5 T, sécurisés dans la main de l'opérateur et évacués de l'enceinte dès que possible. Seules des électrodes amagnétiques en carbone sont utilisées. Le haut voltage induit au niveau des électrodes peut conduire à un échauffement et à une flamme. Les pousses-seringues sont sécurisés par une fixation murale, ce qui peut nécessiter 4 mètres de prolongateurs. Le ressort de la valve du ballonnet de la sonde d'intubation trachéale est fixé en dehors de la région examinée pour éviter les artefacts. La valve de certains masques faciaux comporte un élément magnétique également susceptible d'altérer la qualité de l'image. Des respirateurs compatibles, permettant à la fois la ventilation en volume ou en pression contrôlée et la compensation du volume courant imposé par la longueur des tuyaux, sont disponibles sur le marché, mais doivent néanmoins rester à l'extérieur d'une ligne de sécurité. Même pour un évaporateur compatible, les concentrations délivrées peuvent varier en fonction de son orientation par rapport au champ magnétique. Il est conseillé de laisser toujours l'évaporateur à la même place et de vérifier in situ les concentrations d'halogénés. Les bouteilles de secours de gaz comprimés doivent être en aluminium. Le comité de sécurité de la société américaine d'imagerie par résonance magnétique a d'ailleurs publié des recommandations à propos de la surveillance des patients pendant un examen IRM.

Les techniques anesthésiques utilisées en France sont d'une grande variété et ont récemment fait l'objet d'une enquête auprès de 27 CHU. Le nombre de vacations varie de 1 à 4 par semaine, avec 1 à 8 enfants par vacation. Il s'agit d'anesthésie ambulatoire dans 83 % des cas. Un monitorage spécifique IRM est toujours utilisé. L'induction et l'entretien sont réalisés par inhalation de sévoflurane (50 %), propofol (42 %) ou propofol-sufentanil (8 %). Le contrôle des voies aériennes est assuré par intubation (37 %), masque laryngé (21 %), l'un des deux modes au choix (21 %) ou masque facial et Guedel (21 %). La ventilation est spontanée dans 50 % des CHU [29].

Des techniques utilisant le jeu comme préparation à l'examen peuvent permettre de diminuer le taux d'échec avec et sans sédation. L'utilisation de simulateur a été proposée dans le but de préparer l'enfant à l'environnement de l'IRM. Le jeu reproduit une IRM habillée de manière ludique en forme de fusée. L'enfant devient alors un petit astronaute et entre dans la fusée sur le dos. Il découvre un écran disposé dans le plafond de la fusée où il lui est proposé de regarder un dessin animé. Grâce à l'enregistrement vidéo des mouvements et au film diffusé qui fixe l'attention de l'enfant, on obtient son immobilité au cours de séquences d'IRM simulées. Ces données sont ensuite analysées par des radiologues pédiatres qui prennent la décision d'anesthésier ou non l'enfant. Cette expérience est ensuite poursuivie dans l'IRM réelle. L'hypnose a aussi été utilisée avec succès et les effets de l'administration orale de mélatonine ont été également explorés.

Cathétérisme cardiaque

Les techniques non invasives ont conduit à une diminution des indications des cathétérismes diagnostiques (mesure du shunt, des résistances artérielles pulmonaires et des gradients de pression). En revanche, les gestes à visée interventionnelle (angioplastie, fermeture de canal artériel, de CIA ou de CIV) sont plus nombreux. Les salles de cathétérisme cardiaque sont le plus souvent situées en dehors du bloc opératoire. L'arceau de radiologie est à la tête du malade et doit pouvoir basculer sur deux axes. Le tube est placé tout près de la tête de l'enfant. Le personnel d'anesthésie doit s'éloigner de l'enfant pendant la scopie. La technique anesthésique doit avoir pour objectif de ne pas modifier le niveau des pressions artérielles pulmonaires. Idéalement, le calcul des shunts nécessite une fraction inspirée d'O_2 de 21 %. Le monoxyde d'azote peut être utilisé comme test de réversibilité au cours de l'exploration de l'hypertension artérielle pulmonaire. Les complications majeures sont représentées essentiellement par les troubles du rythme. Les facteurs de risque sont le jeune âge (< 1 an) et le cathétérisme interventionnel autre que les fermetures de CIA et de canal artériel. La mortalité est comprise entre 0,09 % et 0,38 % selon les séries.

Autres gestes

Très peu de travaux pédiatriques sont disponibles sur la lithotritie. Le schéma anesthésique dépend de l'âge de l'enfant et varie de l'anesthésie avec intubation orotrachéale chez le plus petit à l'auto-analgésie contrôlée en passant par la kétamine. La chimioembolisation artérielle est une option thérapeutique possible de l'hépatoblastome, qui est la plus fréquente des tumeurs hépatiques primitives pédiatriques lorsque son extension la rend inextirpable. La plupart des biopsies tumorales réalisées sous échographie ou tomodensitométrie nécessite une anesthésie générale. En revanche, les examens tomodensitométriques isolés ne nécessitent habituellement pas d'anesthésie ou de sédation. La place de la radiochirurgie stéréotaxique dans le traitement des lésions intracérébrales est grandissante. La procédure, très longue, comporte l'installation céphalique du cadre stéréotaxique, le transfert dans différents sites (enceinte IRM, service de neuroradiologie, salle d'irradiation) et impose l'immobilité. L'anesthésie générale avec intubation trachéale est souvent requise chez le jeune enfant. L'administration continue de propofol facilite les déplacements.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bhananker SM, Ramamoorthy C, Geiduschek JM, et al. Anesthesia-related cardiac arrest in children: update from the pediatric perioperative cardiac arrest registry. Anesth Analg. 2007;105:344-50.
2. Short JA, van der Walt JH. Oxygen in neonatal and infant anesthesia-current practice in the UK. Paediatr Anaesth. 2008;18:378-87.
3. Conférence d'experts sur l'intubation difficile. 2006; www.sfar.org
4. Orliaguet GA, Meyer PG, Blanot S, et al Non-invasive aortic blood flow measurement in infant during repair of craniosynostosis. Brit J Anaesth. 1998;81:696-701.
5. Tibby SM, Hatherill, Durward a, Murdoch IA. Are transoesophageal Doppler parameters a reliable guide to paediatric haemodynamic status and fluid management? Intensive care Med. 2001;27:201-5.
6. Pajot S, Asehnoune K, Le Roux C, et al. Bilan d'hémostase avant un bloc central chez l'enfant : quelles sont les pratiques françaises ? Ann Fr Anesth Réanim. 2009;28:3-10.
7. Recommandation formalisée d'experts. Prise en charge anesthésique des patients en hospitalisation ambulatoire. 2009; www.sfar.org
8. Murat I. Cuffed tubes in children: a 3-year experience in a single institution. Paediatr Anaesth. 2001;11:748-9.
9. Visvanathan T, Kluger MT, Webb RK, Westhorpe RN. Crisis management during anaesthesia: laryngospasm. Qual Saf Health Care. 2005;14:e3.
10. Borland LM, Sereika SM, Woelfel SK. Pulmonary aspiration in pediatric patients during general anesthesia: incidence and outcome. J Clin Anesth. 1998;10:95-102.
11. Olsson GL, Hallen B, Hambraeus-Jonzon K. Aspiration during anaesthesia: a computer-aided study of 185,358 anaesthetics. Acta Anaesthesiol Scand. 1986;30:84-92.
12. Tiret L, Nivoche Y, Hatton F. Complications related to anaesthesia in infants and children. A prospective survey of 40240 anaesthetics. Br J Anaesth. 1988;61:263-9.
13. Warner MA, Warner ME, Warner DO. Perioperative pulmonary aspiration in infants and children. Anesthesiology. 1999;90:66-71.
14. Holliday MA, Segar We. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. Pediatrics. 1957;19:823-32.
15. Paut O, Rémond C, Lagier P, et al. Encéphalopathie hyponatrémique sévère après chirurgie pédiatrique : analyse de sept cas cliniques et recommandations pour un traitement et une prévention efficaces. Ann Fr Anesth Réanim. 2000;19:467-73.
16. Recommandations formalisées d'experts 2009. Contrôle de la glycémie en réanimation et en anesthésie. Ann Fr Anesth Réanim. 2009;28:410-5.
17. Patel P, Sun L. Update on neonatal anesthetic neurotoxicity: insight into molecular mechanisms and relevance to humans. Anesthesiology. 2009;110:703-8.
18. Pounder DR, Blackstock D, Steward DJ. Tracheal extubation in children: halothane versus isoflurane, anesthetized versus awake. Anesthesiology. 1991;74:653-5.
19. Guglielminotti J, Constant I, Murat I. Evaluation of routine tracheal extubation in children: inflating or suctioning technique? Br J Anaesth. 1998;81:692-5.
20. Recommandations formalisées d'experts. Nausées et vomissements postopératoire. 2007; www.sfar.org
21. Vlajovic GP, Sindjelic RP. Emergence delirium in children: many questions, few answers. Anesth Analg. 2007;104:84-91.
22. Recommandations formalisées d'experts. Anesthésie locorégionale en pédiatrie. 2010; www.sfar.org
23. Ecoffey C, Lacroix F, Giaufré E, et al. Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a follow-up one-year prospective survey of the French-Language Society of paediatric anaesthesiologists (ADARPEF). Paediatr Anaesth. 2010;20:1061-9.
24. Giaufré E, Dalens B, Gombert A. Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a one-year prospective survey of the French-Language Society of pediatric anesthesiologists. Anesth Analg. 1996;83:904-12.
25. Llewellyn N, Moriarty A. The national pediatric epidural audit. Pediatr Anesth. 2007;17:520-33.
26. Recommandations de bonne pratique 2009. Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant. AFSSAPS.
27. Recommandations formalisées d'experts 2008. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. Ann Fr Anesth Réanim. 2008;27:1035-41.
28. Lejus C, Biard M, Leclair D. Urgences chirurgicales néonatales. Encyclopédie médicochirurgicale. Paris: Elsevier Masson. Anesthésie-Réanimation. 2011; 36-640-A-50.
29. Bordes M, Semjen F, Sautereau A, et al. Quelle anesthésie pour les IRM en pédiatrie ? Résultat d'une enquête par internet dans les CHU de France. Ann Fr Anesth Réanim. 2007;26:287-91.

LIENS UTILES

www.adarpef.org
www.orphanet.fr

39 ANESTHÉSIE EN OBSTÉTRIQUE

Dan BENHAMOU

L'anesthésie locorégionale (ALR) pour la naissance (travail et césarienne) est l'un des domaines dans lesquels l'anesthésie a fait le plus de progrès au cours des trente dernières années. De fait, après une explosion de la connaissance au cours des décennies 1990 et 2000, on assiste aujourd'hui à un palier qui traduit le fait qu'un grand nombre de problèmes ont été résolus ou du moins que des stratégies cliniques adaptées et sécuritaires ont été recommandées par les sociétés savantes. Aujourd'hui, si des domaines spécifiques nécessitent encore des progrès, c'est surtout la mise en œuvre systématique des bonnes pratiques qui mérite notre attention. Cette préoccupation est la base de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) et de leur amélioration par l'action individuelle de chaque praticien mais aussi par le développement de programmes collectifs locaux permettant l'amélioration des pratiques de l'équipe clinique.

Les progrès en anesthésie obstétricale se sont traduits par la reconnaissance par le grand public, les obstétriciens et les sages-femmes que l'analgésie locorégionale fait partie intégrante de l'arsenal thérapeutique obstétrical. Les progrès ont essentiellement consisté en une compréhension des effets de l'ALR sur le travail et en une recherche pharmacologique méticuleuse qui a permis avec un nombre de molécules limité d'atteindre avec précision un rapport analgésie/effets indésirables quasi-parfait. La large place de l'ALR en obstétrique représente le mécanisme majeur de la réduction de la morbimortalité maternelle liée à l'anesthésie.

Douleur obstétricale et place de l'analgésie locorégionale

Importance de la douleur de l'accouchement

La douleur vécue par les femmes au cours du travail est souvent intense. Il a souvent été constaté que le travail et l'accouchement représentent la situation douloureuse la plus intense de l'ensemble de la vie d'une femme. Deux tiers des primipares ressentent une douleur sévère ou extrêmement sévère, 30 % ont une douleur modérée et 10 % décrivent une douleur discrète. Chez les multipares, les scores douloureux sont volontiers plus faibles bien qu'environ 45 % de ces femmes décrivent une douleur sévère ou extrême [1]. Cette intensité douloureuse forte ou extrême survient alors qu'au cours de la grossesse, les modifications hormonales (élévation du taux de progestérone en particulier) induisent une stimulation responsable d'une analgésie de type morphinique (car sensible à l'injection de naloxone) par libération spinale de dynorphine A (activant les récepteurs kappa).

Lorsque la douleur du travail est comparée à d'autres syndromes douloureux cliniques, il apparaît que celle-ci se situe parmi les douleurs les plus intenses ; elle est plus importante qu'une douleur d'un membre fantôme, qu'une « rage de dents » ou qu'une fracture [1]. Lorsqu'une échelle visuelle analogique ou une échelle numérique simple est utilisée, la plupart des patientes interrogées chiffrent la douleur de la première partie du travail entre 60 et 80 (pour un maximum à 100).

Au cours du premier stade du travail (intervalle correspondant à la dilatation du col de l'utérus), la douleur est liée aux contractions utérines et à la pression générée par celles-ci sur le col. Cette douleur médiée par les racines T10 à L2 est perçue en ceinture dans la région sous-ombilicale avec une extension postérieure fréquente. Au fur et à mesure de la progression de la dilatation, la douleur augmente en intensité et la zone douloureuse s'étend jusqu'à l'ombilic vers le haut et vers le périnée en bas.

Au cours du second stade (intervalle de temps entre la dilatation complète et la naissance et correspondant à l'engagement et à la rotation), la douleur devient nettement périnéale, correspondant à l'intense étirement et à la compression des tissus et des muscles du petit bassin. Une sensation d'envie « d'aller à la selle » imminente et gênante est fréquente. Parfois cette douleur peut irradier dans les cuisses.

De nombreux facteurs peuvent influencer l'intensité de la douleur obstétricale. Outre la parité, un âge et un niveau socio-économique élevé tendent à réduire l'intensité de la douleur du travail. Inversement, les femmes anxieuses, celles ayant des antécédents de règles douloureuses ou ayant un surpoids éprouvent volontiers des douleurs plus intenses [1]. En début de travail, la position assise permet souvent d'obtenir un meilleur confort et doit être favorisée.

La douleur du travail représente beaucoup plus qu'un symptôme qu'il faut soulager. En effet, la valeur pronostique d'une douleur obstétricale sur le devenir du travail est significative. Wuitchik et al. ont ainsi observé que les femmes se plaignant d'une douleur intense avaient une incidence d'extraction instrumentale 2,6 fois plus élevée que celles ayant une douleur modérée. De même, lorsque la douleur est intense (et en l'absence d'analgésie susceptible d'être responsable d'avoir des effets néfastes sur le fœtus), l'incidence des anomalies du rythme cardiaque fœtal est cinq fois plus élevée et le besoin de recourir à des soins pédiatriques à la

naissance 4 fois plus fréquent. Cette corrélation positive étroite entre la douleur obstétricale et les modalités de l'accouchement a longtemps conduit à faire accuser l'analgésie péridurale d'augmenter le risque de césarienne ou d'extraction instrumentale. En réalité, l'analgésie péridurale est plus fréquemment réalisée chez les parturientes exprimant une douleur intense et donc à risque d'accouchement anormal. C'est ainsi que le taux de césarienne augmente de 15 à 35 % lorsque le nombre de bolus périduraux administrés (en supplément d'une perfusion continue pour douleur mal contrôlée) croît de 0 à plus de 5 par patiente. Ainsi, c'est plus la dystocie dynamique et la douleur par étirement des structures abdomino-pelviennes qu'elle provoque qui conduisent à une élévation du taux de complications obstétricales que l'analgésie péridurale mise en œuvre pour soulager cette douleur et accusée à tort.

L'intensité de la douleur obstétricale relève bien médicalement d'une prise en charge thérapeutique même si jusqu'à des époques très récentes, pour des raisons culturelles, son traitement a été négligé et même dénié. En effet, la douleur obstétricale est associée à des modifications physiologiques nombreuses qui, si elles sont sans grand retentissement chez la femme jeune et en bonne santé, peuvent avoir des conséquences pathologiques significatives en cas d'atteinte cardiovasculaire ou respiratoire pré-existante. Ces modifications consistent surtout en une augmentation importante du débit cardiaque et de la ventilation alvéolaire, une stimulation sympathique marquée avec élévation du taux des catécholamines, une consommation d'oxygène élevée et une alcalose ventilatoire. Le débit cardiaque est accru de 20 % au cours du premier stade de travail et de 50 % au cours du second stade.

Place de l'anesthésie locorégionale dans le traitement de la douleur obstétricale

L'intensité de la douleur de l'accouchement justifie une prise en charge thérapeutique. Son principal bénéfice est l'analgésie chez la femme en bonne santé alors que chez la parturiente ayant des antécédents, à ce bénéfice important s'associe une réelle valeur ajoutée représentée par une bonne prophylaxie des complications cardiorespiratoires.

Les méthodes analgésiques décrites dans ce chapitre sont essentiellement centrées sur des moyens pharmacologiques en raison de la faible efficacité des techniques non médicamenteuses [2]. Ces méthodes ne doivent cependant pas être systématiquement écartées car elles peuvent s'inscrire dans un véritable projet de naissance et leur utilisation considérée comme réellement importante par certaines parturientes. En effet, le vécu de l'accouchement ne dépend pas uniquement de la suppression de la douleur physique et l'accouchement est une période à forte composante émotionnelle où, à la joie de mettre au monde, s'associent des peurs ou l'anticipation négative de l'événement. Certaines techniques telles que l'hypnose peuvent apporter à la parturiente réassurance et confort.

Les primipares qui ont suivi pendant leur grossesse des cours prénatals (dits « d'accouchement sans douleur ») ont des scores douloureux au cours du travail moins élevés que celles qui n'en avaient pas bénéficié. Cependant, l'efficacité analgésique était modeste et 81 % des femmes ayant reçu cette préparation ont réclamé une analgésie péridurale.

L'analgésie péridurale s'avère être la seule méthode capable de soulager de façon profonde et régulière la douleur obstétricale. Elle est plus efficace que les techniques médicamenteuses mais également que toutes les autres formes d'analgésie pharmacologique. Les études ayant comparé de façon randomisée l'analgésie péridurale et l'administration systémique d'opiacés au cours du travail sont démonstratives à cet égard. Tant au cours du premier que du second stade du travail, l'analgésie péridurale procure une efficacité meilleure que celle fournie par la PCIA. Avec des scores douloureux de 3/10 en moyenne, l'anesthésie péridurale a fourni une analgésie « satisfaisante » alors que la PCIA n'a permis d'atteindre que des scores autour de 5 cm (sur les échelles d'autoévaluation de 10 cm), c'est-à-dire qu'elle a laissé persister une douleur importante. Dans d'autres études, l'administration d'un opiacé, même à dose élevée, n'a pas permis de réduire les scores douloureux.

Alors que l'analgésie péridurale procure une analgésie supérieure à toute autre méthode, son emploi reste encore souvent limité. Plusieurs raisons peuvent être évoquées. La plus insidieuse est probablement l'amalgame fait entre analgésie et satisfaction. Dans une étude, il a été démontré que 16 % des femmes ayant une analgésie péridurale (et un soulagement efficace) n'ont pas été satisfaites de l'expérience vécue pendant l'accouchement alors que seulement 10 % de celles ayant reçu une analgésie systémique et 8 % de celles n'ayant eu aucune forme d'analgésie (à leur demande) ont exprimé un degré significatif d'insatisfaction. Le vécu de la douleur n'est donc qu'un élément de l'expérience du travail et de l'accouchement ; même si cette expérience douloureuse est intense, d'autres facteurs (tels que la nécessité d'une extraction instrumentale ou le transfert du nouveau-né en réanimation) jouent un rôle au moins aussi important.

Les aspects organisationnels et économiques apparaissent également prépondérants dans la disponibilité parfois limitée de l'analgésie péridurale. L'analgésie péridurale est associée à un surcoût par rapport à l'analgésie intraveineuse en raison des dépenses importantes en salaires des personnels d'anesthésie (4,4 équivalents plein temps pour 2000 accouchements annuels avec un taux d'anesthésies péridurales de 65 %). Aux États-Unis, le remboursement par les assurances privées ou publiques ne couvre pas les dépenses hospitalières. L'analgésie obstétricale nécessite du temps de présence « au lit du malade » (environ 40 min pour la pose et le suivi immédiat de la parturiente) avec environ 6,3 ± 2,0 visites/patiente pour le suivi jusqu'à l'accouchement. Ainsi 90 min ± 40 sont nécessaires pour assurer une surveillance satisfaisante d'une analgésie péridurale et ceci à toute heure du jour et de la nuit. Contrairement à la réanimation où l'anesthésiste est le médecin responsable, en obstétrique il ne gère que l'analgésie et n'est alors qu'un médecin « de passage ». Sa tâche, peu rémunératrice et fatigante n'apporte de plus que peu de satisfaction relationnelle.

Perçue comme une technique invasive et responsable d'effets indésirables graves et fréquents par le corps des sages-femmes, l'anesthésie péridurale a des difficultés à se développer dans certains pays. Au Royaume-Uni, alors que des anesthésistes, impliqués largement en anesthésie obstétricale et ayant une grande expertise, ont été parmi les pionniers de cette technique, le taux d'analgésie péridurale pour le travail est faible et stagne à environ 20 %. Le taux d'accouchement sous péridurale au Royaume-Uni a été mesuré à 27 % sans modification statistique nette au cours des dernières années. En Allemagne, un taux similaire (24,4 %) a été enregistré. D'autres pays européens sont associés à des taux

encore plus réduits. Le Danemark et les Pays-Bas, par exemple, effectuent moins de 5 % d'accouchements sous anesthésie péridurale. Les États-Unis quant à eux ont enregistré une forte hausse au cours des 20 dernières années, passant d'un pourcentage d'accouchements sous péridurale de 33 % en 1992 à 45 % en 1998 et à 61 % en 2008.

Dans ce contexte, la France se distingue par un taux d'analgésie péridurale élevé et en progression régulière depuis 30 ans. Inférieur à 3 % en 1980, ce taux a été évalué à 30 % en 1991, à 50 % en 1996 et à 70 % en 2010 [3]. La réalisation d'une analgésie péridurale est plus fréquente dans les maternités où un grand volume d'accouchements est réalisé, probablement en raison de la présence sur place d'un anesthésiste. Par ailleurs, les anesthésistes français ont joué un rôle positif malgré les problèmes économiques et organisationnels cités plus haut. Le Ministère a également joué un rôle actif et symboliquement important en accordant le remboursement forfaitaire de toute anesthésie péridurale quelle qu'en soit l'indication. Cette présence anesthésique importante dans les maternités françaises est confirmée par les résultats de l'enquête « Démographie » réalisée par la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) en 1999 qui montraient que 12,3 % des anesthésistes français exercent en anesthésie obstétricale à plein temps et que 50 % environ d'entre eux prennent en charge des femmes enceintes au cours de leur exercice habituel [4].

Soins généraux à la parturiente en travail

L'évolution du travail chez la parturiente fébrile peut être soit très rapide, soit au contraire prolongée avec une fréquence accrue de césarienne. La surveillance répétitive de la température maternelle au cours du travail est importante afin de détecter précocement une chorio-amniotite. Cependant, l'interprétation des mesures réalisées doit tenir compte des faits suivants :

1) il existe une hyperleucocytose physiologique au cours de la grossesse, de telle sorte qu'en début de travail une valeur inférieure ou égale à 20 000 globules blancs par mm^3 est habituelle ;

2) l'hyperleucocytose s'accentue encore au cours du travail ;

3) la température maternelle augmente au cours du travail sous péridurale et dépasse 38 °C chez environ 25 % des femmes [5], atteignant sa valeur maximale lors de l'accouchement mais sans dépasser 38,5 °C. Cette hyperthermie n'est pas observée en l'absence d'analgésie péridurale ou en cas d'emploi de péthidine. Il existe en général une phase de latence de 3 à 5 heures pendant lesquelles la normothermie est la règle. Si le travail se prolonge (donc essentiellement chez la primipare), l'évolution thermique s'installe alors progressivement. L'association de fentanyl ne modifie pas l'évolution thermique. Son mécanisme reste mal expliqué mais il est probablement multifactoriel [5]. La température ambiante des salles de travail est souvent élevée. De plus, l'ALR s'accompagne d'une redistribution thermique dans le territoire sous l'influence du bloc sympathique mais cet effet est surtout observé en cas de bloc profond, telle qu'au cours de la césarienne et cet effet conduirait plutôt à une hypo- qu'à une hyperthermie. Les modifications de la thermorégulation conduisent à un élargissement des seuils de frisson et de sudation de telle sorte que la sudation est absente ou réduite dans le territoire bloqué. Au cours du travail, l'exercice physique est associé à une augmentation de la consommation d'oxygène et de la production de chaleur dont l'élimination est assurée par l'hyperventilation lors des contractions. Avec l'emploi de la péridurale, la ventilation se normalise et la production thermique endogène n'est qu'incomplètement éliminée. Les frissons sont plus fréquemment observés au cours du travail, même en l'absence de phénomène infectieux et leur fréquence est encore accrue par l'emploi de la péridurale analgésique ; ces frissons d'origine non thermorégulatrice augmentent encore la production de chaleur et l'hyperthermie au cours du travail. Enfin, la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-6 notamment) est accrue au début du travail et avant la pose de péridurale chez les parturientes qui vont devenir fébriles, même en l'absence de chorio-amniotite. Cette production augmente encore au cours du travail et est accrue lorsqu'une péridurale est en place. L'analgésie péridurale se comporte alors comme un révélateur d'une inflammation sous-jacente sans toutefois augmenter par elle-même le risque infectieux. La température centrale fœtale est supérieure de 0,5-1 °C à la température utérine maternelle (cette dernière étant déjà supérieure à la température centrale maternelle) et les conséquences fœtales/néonatales de l'hyperthermie sont discutées : la présence d'une fièvre maternelle au cours du travail est associée pour certains auteurs à une augmentation du risque d'encéphalopathie néonatale voire à des effets délétères cérébraux à long terme. Quoi qu'il en soit, cette hyperthermie maternelle conduit souvent à la réalisation d'examens biologiques chez le nouveau-né à la naissance qui s'avèrent généralement négatifs puisque cette hyperthermie est d'origine non infectieuse.

Cette association hyperthermie-frissons-hyperleucocytose peut poser un problème diagnostique avec une chorio-amniotite d'autant que les critères validés de diagnostic de cette affection sont loin d'être précis (fièvre > 38 °5C et tachycardie fœtale). Il est en effet classique de considérer que l'anesthésie locorégionale est contre-indiquée chez la parturiente fébrile. Cependant, chez des parturientes chez lesquelles un diagnostic préalable de chorio-amniotite avait été porté mais n'ayant pas reçu d'antibiothérapie, des péridurales ont été réalisées et n'ont pas été suivies de complication maternelle ultérieure. Par ailleurs, un travail expérimental indique que l'administration d'antibiotiques avant la ponction lombaire élimine le risque de méningite. Il ne semble plus acceptable de fixer une valeur-seuil de température ou de leucocytes au-delà de laquelle la ponction péridurale devient contre-indiquée. Chaque cas doit être examiné séparément et les risques relatifs doivent dicter la conduite.

Un apport hydrique régulier de 100 à 200 mL/h est proposé de même qu'un apport calorique correspondant à une activité métabolique et une consommation d'oxygène élevées. Cependant des apports glucidiques trop élevés peuvent être responsables d'une hyperglycémie maternelle et fœtale au cours du travail avec hyperinsulinisme se traduisant à la naissance par une hypoglycémie néonatale. L'hyperglycémie fœtale s'accompagne d'une acidose métabolique avec élévation du taux d'acide lactique habituellement sans conséquence fâcheuse lorsqu'il s'agit d'un travail normal mais pouvant aggraver l'acidose métabolique fœtale en cas de souffrance fœtale préalable. Il peut donc être recommandé d'administrer des apports glucidiques de l'ordre de 3 à 8 g/h.

La prévention du syndrome de Mendelson est un élément essentiel de l'obstétrique moderne. Il reste classique en France de laisser la parturiente à jeun en cours du travail et de lui apporter ses besoins hydriques et caloriques par voie veineuse. Cette attitude n'est pas retrouvée dans les pays anglo-saxons où l'apport de boissons est souvent accepté. L'apport calorique et liquidien sous la

forme de boissons utilisées par les sportifs permet de lutter contre la cétose de jeûne sans augmenter le volume gastrique. Il n'en reste pas moins que le jeûne en obstétrique a largement contribué à réduire l'incidence et la gravité de ce syndrome et le maintien de cette pratique apparaît encore légitime, au moins chez les parturientes à risque d'anesthésie générale au cours du travail. Dans les autres cas, et en particulier lorsqu'une analgésie péridurale est en place (et pourrait donc être utilisée en cas d'éventuelle césarienne urgente en cours de travail), l'apport de boissons claires semble pouvoir être raisonnablement libéralisé sans risque [6].

L'utilisation d'une prophylaxie pharmacologique systématique au cours du travail a été prônée. Le citrate de sodium, dont la durée d'action est courte, imposant des ingestions itératives pendant le travail peut être remplacé par l'administration orale de ranitidine. Actuellement, la nécessité d'une administration systématique au cours du travail n'apparaît plus évidente, en particulier depuis la mise sur le marché des inhibiteurs H2 effervescents (cimétidine ou ranitidine effervescente) dont l'efficacité immédiate permet l'administration dans les minutes qui précèdent une anesthésie générale urgente.

Enfin, des changements introduits par la vie moderne, que sont la dispersion des familles et la médicalisation de l'accouchement, font que la plupart des femmes accouchant en milieu hospitalier restent seules de longs moments au cours du travail. Cette situation est intuitivement néfaste pour le bon déroulement du travail. La présence continue d'une personne – même extérieure au cadre familial – accompagnant la parturiente réduit significativement la durée du travail et favorise l'allaitement maternel.

Analgésie péridurale

Réalisation pratique

Choix de la position

La position assise facilite plus la ponction pour l'anesthésiste que la position couchée et doit être privilégiée. En effet, les repères cutanés sont mieux perçus dans cette position et il a été suggéré que le facteur principal de difficulté technique est la mauvaise identification des repères osseux. En outre, l'incidence des malaises vagaux est très faible en obstétrique. Lorsqu'elles sont interrogées sur la position qu'elles préfèrent pour la ponction péridurale, les femmes en travail choisissent la position assise pour la moitié d'entre elles environ, les autres préférant la position couchée sans qu'aucun élément prédictif significatif ait pu être retrouvé. Tout anesthésiste doit donc maîtriser la ponction en décubitus latéral qui peut être imposée dans certaines circonstances.

Choix de la technique de repérage de l'espace péridural

Le repérage de l'espace péridural par la technique du mandrin liquide est la référence sauf lorsqu'est envisagée la réalisation d'un *blood patch* ou d'une rachianesthésie-péridurale combinée. En effet dans ces deux dernières situations, la présence du liquide peut gêner l'interprétation. Dans tous les autres cas, la technique du mandrin liquide facilite l'identification, réduit la fréquence des échecs et favorise la distribution harmonieuse de l'anesthésique local. De plus, l'emploi de sérum physiologique n'entraîne pas les complications rares mais parfois très graves que l'on peut rencontrer avec la technique du mandrin gazeux (douleur, paraplégie, syndrome postencéphalographie gazeuse, embolie gazeuse, emphysème sous-cutané).

Le soluté utilisé doit être exclusivement du sérum physiologique (solution de NaCl à 9 g/L). En effet, l'utilisation d'eau stérile (« pour préparations injectables ») déclencherait une douleur lombaire brutale au cours de l'injection du liquide lors de la perte de résistance. La préférence des praticiens pour la technique du mandrin liquide est attestée par le fait que ceux qui ont appris la technique du mandrin gazeux au début de leur carrière se tournent vers la technique du mandrin liquide dans 50 % des cas alors que ceux qui ont débuté avec le mandrin liquide continuent ultérieurement à l'utiliser et à l'enseigner. Les règles de l'antisepsie doivent être respectées scrupuleusement. Un exemple de protocole est présenté dans le Tableau 39-I.

Aspects techniques et précautions particulières

L'anesthésie locale doit être d'excellente qualité contrairement à la pratique de nombreux anesthésistes qui considèrent que la douleur des contractions masquera la douleur de la ponction. Cette attitude sans humanité ne facilite pas la collaboration de la parturiente à qui l'on demande de signaler toute anomalie ou douleur (même insignifiante) au cours de l'introduction de l'aiguille ou du cathéter.

L'aiguille péridurale doit être introduite avec son mandrin jusqu'à ce que cette aiguille soit « fixée » dans le ligament inter-épineux. C'est seulement à partir de cette sensation que la seringue contenant le sérum physiologique doit être adaptée sur l'aiguille. Ceci est encore plus important chez la femme enceinte chez laquelle l'imprégnation aqueuse des tissus mous expose volontiers à ressentir des « fausses » pertes de résistances dans les tissus peu profonds.

Toute douleur ou sensation fortement désagréable et latéralisée au cours de la ponction doit conduire à un retrait partiel puis à un redirectionnement de l'aiguille. En effet, la survenue d'une radiculalgie en cours de ponction est le meilleur facteur prédictif d'une asymétrie ultérieure de l'analgésie. La distance séparant la peau de l'espace épidural est en moyenne de 4 cm ; elle est augmentée chez l'obèse et en position assise par rapport à celle mesurée lors de ponctions en décubitus latéral. Cette variation positionnelle de distance peut donner l'impression que le cathéter « s'enfonce » si le changement de position est réalisé avant la fixation du cathéter par un pansement transparent et stérile au niveau de la peau. Pour la même raison, si le cathéter a été préalablement fixé à la peau, la traction se fait vers l'extérieur au moment du changement positionnel et la longueur de cathéter dans l'espace épidural diminue, pouvant conduire à un échec de la technique par retrait intempestif complet. Tout se passe comme si les mouvements du cathéter étaient dépendants du rapport entre deux forces opposées : celle exercée par le ligament jaune qui « retient » le cathéter et celle du pansement cutané qui tire le cathéter vers l'extérieur. Il existe à l'heure actuelle un consensus à peu près complet indiquant que les meilleurs cathéters sont ceux présentant plusieurs orifices distaux, circonférentiels, disposés à quelques millimètres de l'extrémité. Ces cathéters multiperforés distaux sont à préférer à ceux ne comportant qu'un orifice distal unique et à ceux qui sont multiperforés mais dont les orifices sont étagés. Ces derniers exposent au risque de syndrome multicompartimental car certain orifices peuvent se trouver en dehors de l'espace péridural. Dans tous les cas, les cathéters multiperforés

Tableau 39-I Poids (en kg), taille (en cm) et périmètre crânien (en cm) selon l'âge.

Protocole antisepsie
Toute personne présente en salle lors de la réalisation de l'anesthésie doit porter une coiffe couvrant complètement les cheveux et un masque « neuf ». En salle d'accouchement, la parturiente doit aussi porter une coiffe pendant la ponction
Préparation du champ opératoire L'aide (IADE par exemple) habillé d'un pyjama de bloc doit effectuer : – un lavage antiseptique des mains afin d'éliminer la flore transitoire et de réduire la flore résidente. Il se fait à l'aide d'un savon antiseptique liquide et doit durer au moins une minute – un premier badigeonnage du dos du patient avec des compresses stériles imbibées de solution antiseptique (dosette stérile à usage unique). Ce badigeonnage doit être large (pli fessier, T12, crêtes iliaques) et réalisé de façon centrifuge en partant de L3 ou L4. Ce badigeonnage doit être précédé d'une détersion de la peau si celle-ci est manifestement sale
L'anesthésiste habillé d'un pyjama de bloc doit : – effectuer un lavage antiseptique des mains – sécher chaque main avec un essuie-mains stérile – mettre des gants stériles – pratiquer un deuxième badigeonnage antiseptique cutané en tout point identique au premier – installer un champ stérile – respecter le délai d'action de l'antiseptique (1 min) avant de procéder à la ponction
Réalisation de l'anesthésie – Le matériel utilisé pour l'anesthésie doit être exclusivement à usage unique – Faire l'anesthésie locale de la peau – Garder les aiguilles de Tuohy et/ou d'anesthésie spinale (rachianesthésie) dans leurs étuis de protection jusqu'au moment de la ponction – L'anesthésie péridurale et l'anesthésie spinale doivent être pratiquées sans toucher le corps de l'aiguille de Tuohy et/ou de rachianesthésie (*non-touch technique*) – En cas d'anesthésie spinale isolée ou combinée à une anesthésie péridurale, les produits destinés à l'injection intrathécale doivent être préparés extemporanément et de manière stérile (l'aide doit nettoyer le collet de chaque ampoule avec de l'alcool avant de le casser, le contenu de l'ampoule est ensuite aspiré par la personne réalisant l'anesthésie) – En cas d'anesthésie péridurale avec injection à travers l'aiguille de Tuohy, les produits utilisés doivent être préparés stérilement comme pour une anesthésie spinale. Une fois le cathéter péridural en place, la préparation des produits ainsi que les manipulations du cathéter lors de chaque injection doivent être faites en respectant les consignes d'asepsie indiquées plus bas – Retirer l'excédent de solution antiseptique sur la peau à l'aide de tampons alcoolisés stériles puis fixer le cathéter à l'aide d'un film transparent semi-perméable (Tegaderm®, Op Site®) **Entretien de l'anesthésie** – Le filtre contenu dans le kit péridural sert à filtrer les débris de verre qui peuvent polluer les différents produits utilisés. Il est inutile pour la prévention des complications bactériennes secondaires aux cathéters périduraux lorsque ceux-ci ne sont utilisés que quelques heures. Un lavage antiseptique des mains doit être effectué avant toute manipulation de la ligne de perfusion péridurale. Toute manipulation du raccord du cathéter épidural (sous emballage occlusif) doit s'effectuer à l'aide d'une compresse stérile imbibée d'alcool (ne jamais remettre un bouchon déjà utilisé) Après ablation du cathéter, vérifier que celui-ci est entier et rechercher des signes d'inflammation et/ou d'infection de la peau en regard de son point d'insertion

distaux assurent une meilleure distribution de la solution analgésique et permettent une détection presque parfaite d'un passage intravasculaire par le test d'aspiration. Ils doivent être introduits de 5 cm environ dans l'espace péridural, cette distance représentant le meilleur compromis entre le risque de migration au travers d'un trou de conjugaison et celui de retrait intempestif de l'espace péridural. Des cathéters souples mais renforcés ont été introduits au cours des dernières années et bien que ne présentant qu'un seul orifice distal, leur emploi est recommandable car leur souplesse expose à un risque réduit de brèche vasculaire et de paresthésies lors de l'introduction du cathéter et leur utilisation est agréable.

Monitorage de la parturiente

Le monitorage doit suivre les Recommandations de la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) et comporte au minimum une mesure automatisée de la pression artérielle. La salle dans laquelle est réalisé l'acte doit disposer d'une source d'oxygène et de vide pour aspiration. Le monitorage systématique de la saturation artérielle en oxygène (SpO_2) et de la fréquence cardiaque est discutable ; il doit être mis en balance avec l'immobilisation et avec l'inconfort secondaire à l'ensemble de ces cordons reliant la patiente aux appareils de surveillance. En effet, si la SpO_2 peut parfois diminuer lors des analgésies péridurales comportant des morphiniques, c'est surtout lors de l'administration de morphiniques par voie systémique qu'une hypoxémie peut s'installer. Ce risque devient significatif lorsqu'une inhalation de N_2O est surajoutée à l'administration d'opiacés, notamment de rémifentanil.

La seule justification théorique de la surveillance de la fréquence cardiaque (chez la parturiente ASA 1) est l'emploi de la dose test adrénalinée dont on connaît par ailleurs la sensibilité et la spécificité discutables, en particulier dans le contexte obstétrical. De nombreuses équipes, dont la nôtre, ont abandonné depuis longtemps le recours à une dose-test dans ce contexte. Par ailleurs, un inconvénient supplémentaire de la dose test a été mis en évidence avec l'injection de 3 mL de lidocaïne à 2 % adrénalinée avant l'injection de bupivacaïne à 0,125 % : cette injection produit un bloc moteur qui peut rendre la déambulation impossible. En pratique, le respect de l'adage recommandant « une injection lente en gardant un contact verbal avec la parturiente » et l'administration d'une dose fractionnée telle qu'un passage intrathécal soit détecté précocément (avant tout risque vital, c'est-à-dire avec une dose de bupivacaïne inférieure à 15 mg) restent la meilleure garantie.

Monitorage fœtal

L'anesthésiste-réanimateur doit examiner le partogramme qui renferme les deux principales informations que sont l'évolution de la dilatation cervicale et la descente de la tête fœtale.

Le monitorage des contractions utérines (capteur externe ou pression intra-amniotique) et du rythme cardiaque fœtal (RCF) est souvent considéré comme indispensable. En effet, l'auscultation est difficile pendant les contractions et ne permet pas de détecter les anomalies de variabilité instantanée du RCF. Dans les situations à risque, la cardiotocographie continue reste une attitude de sécurité et la mise en œuvre d'une technique d'analgésie péridurale justifie son emploi systématique. L'anesthésiste travaillant en salle de travail doit donc connaître les anomalies du RCF traduisant une souffrance fœtale et en savoir les implications obstétricales et anesthésiques [7].

Remplissage vasculaire

Le remplissage vasculaire systématique par 500 à 1000 mL de Ringer lactate® avant la première injection péridurale est une précaution traditionnelle dont l'origine remonte à une étude ancienne qui avait démontré qu'un tel remplissage réduisait l'incidence de l'hypotension de 28 à 2 % et celle des anomalies du rythme cardiaque fœtal de 34 à 12 %. L'analgésie était alors instituée par un bolus de bupivacaïne 0,375 %. Aujourd'hui, le remplissage vasculaire avant une analgésie péridurale n'est plus de mise. En effet, avec la réduction importante des concentrations (environ un quart de celles utilisées autrefois), le bloc sympathique est moins intense et le risque hémodynamique beaucoup plus faible. Lorsque la concentration de la bupivacaïne est de 0,1 ou 0,2 %, le risque d'hypotension artérielle est faible (10 %) et non modifié significativement par la perfusion préalable de Ringer lactate®. De même l'incidence des anomalies du rythme cardiaque fœtal n'est pas modifiée par le remplissage vasculaire.

Hémostase au moment de la ponction

Une anesthésie locorégionale périmédullaire ne doit être réalisée que chez une patiente dont l'hémostase est « normale » en raison de la fréquence élevée avec laquelle un traumatisme d'une veine péridurale survient lors de la ponction. Cette incidence est maximale en pratique obstétricale, de l'ordre de 10 % dans la plupart des études, en raison de la distension des vaisseaux périduraux sous l'influence de la compression mécanique de la veine cave et de la distensibilité vasculaire accrue liée à l'imprégnation hormonale. Toute la difficulté réside à définir le caractère « normal » d'une hémostase. Lorsqu'existent des anomalies marquées biologiquement telles que celles rencontrées dans le HELLP syndrome, la justification clinique de l'emploi d'une anesthésie locorégionale doit être très forte pour réfuter le choix d'une anesthésie générale. À l'inverse, lorsqu'il n'existe aucun symptôme clinique ou antécédent, la question se pose de savoir s'il faut réaliser une série d'examens biologiques. Pour la Sfar, les recommandations à paraître reprennent la position déjà adopéte antérieurement et qui stipulent : « Il est recommandé de ne pas faire un bilan systématique d'hémostase comprenant temps de Quick (TQ), temps de céphaline activé (TCA), dosage du fibrinogène, numération plaquettaire dans le cadre d'une grossesse normale et en l'absence d'élément à l'interrogatoire et à l'examen clinique en faveur de la présence d'une anomalie de l'hémostase, y compris avant la réalisation d'une ALR périmédullaire ».

L'interprétation des résultats de tels examens demande une bonne connaissance des modifications induites par la grossesse, en particulier l'augmentation physiologique du taux de la plupart des facteurs de l'hémostase conduisant à des valeurs « supranormales » du temps de Quick ou à une valeur du temps de céphaline activé (TCA) plus court chez la patiente que chez le témoin. De nombreuses équipes appliquent les propositions adoptées pour le patient non obstétrical et considèrent que la normalité de l'interrogatoire et de l'examen clinique permettent d'écarter efficacement une anomalie significative de l'hémostase. Cette attitude prévaut largement dans les pays anglo-saxons mais reste minoritaire en France où des examens d'hémostase sont demandés systématiquement dans 93 % des établissements ayant répondu à un questionnaire.

La pratique d'un « bilan systématique avant péridurale » s'oppose au choix raisonné de ces mêmes examens en situation chirurgicale non-obstétricale. Pour les équipes encore attachées à la réalisation d'un tel bilan, il est possible de proposer une stratégie de compromis : un examen réalisé au cours du 3e trimestre permet habituellement de prédire que l'hémostase sera normale à l'accouchement. Ainsi, cette évaluation bilogique peut être faite « à froid », dans un laboratoire de ville ou de l'établissement au cours de dernières semaines de grossesse et le fait de disposer des résultats dès l'admission en salle de travail évite le retard liés à la réalisation de ce bilan biologique au dernier moment.

En pratique, lorsqu'un « bilan d'hémostase » est réalisé, un taux de plaquettes supérieur à 80 000/mm^3, de fibrinogène supérieur à 3,5 g/L, un taux de prothrombine voisin de 100 % et un TCA inférieur à 1,2 fois le témoin sont généralement considérés comme des garants d'une ponction sans risque hémorragique.

Place de l'échographie lors de la réalisation de l'analgésie péridurale

L'emploi de l'échographie s'est considérablement développé au cours des dix dernières années dans la pratique anesthésique et pour l'anesthésie locorégionale périphérique en particulier. Plusieurs études ont montré que l'emploi des ultrasons présente également un intérêt certain pour la réalisation de l'anesthésie neuraxiale. L'échographie permet de mieux identifier la ligne médiane, faciliter la ponction en mesurant la distance peau-espace et en donnant une stimation de l'angle d'insertion de l'aiguille [8]. L'emploi de l'échographie semble particulièrement utile en cas de ponction attendue comme difficile (obésité, scoliose) mais n'est que peu utilisée pour la réalisation d'une péridurale chez une parturiente à faible risque et ceci pour plusieurs raisons. Le geste est habituellement facile et sa complexification apparaît inutile dans la majorité des cas. Disposer d'un échographe spécifique pour l'anesthésie obstétricale est encore difficile à obtenir (mais il est possible d'utiliser un appareil appartenant au service d'obstétrique d'autant que la sonde

est similiare à celle que les obstétriciens utilisent pour l'échographie fœtale [5 MHz]). La réduction du taux de complications (et notamment de brêche de la dure-mère) chez la parturiente à faible risque serait difficile à démontrer. L'identification des élements anatomiques est relativement difficile en raison de la petite fenêtre osseuse et de la profondeur des structures d'intérêt. Autant la localisation des élements anatomiques avant la ponction est possible, autant l'emploi de l'échographie en même temps que la ponction (en temps réel) est un vrai défi car les deux mains sont déjà utilisées par la tenue de l'aiguille de Tuohy d'une part et de la seringue pour la perte de résistance d'autre part. Il est donc difficile de manipuler dans le même temps la sonde d'échographie. Plusieurs artifices peuvent alors être utilisés : avancer l'aiguille sous contrôle de la vue en s'attachant à visualiser en permanence l'extrémité de l'aiguille jusqu'au ligament jaune (et donc sans utiliser la seringue de perte de résistance qui sert alors uniquement à contrôler la localisation après passage du ligament jaune), et/ou utiliser une seringue spéciale qui n'exige pas d'être maintenue et dont le piston s'enfonce spontanément lors de l'entrée dans l'espace péridural.

Évaluation du bloc sensitif, moteur et sympathique

L'analgésie péridurale doit être monitorée de manière suivie pendant les quinze à trente minutes après la première injection et de façon régulière au cours du travail. Cette évaluation doit comporter :

– la mesure régulière de la douleur par une échelle visuelle analogique (EVA) ou une échelle numérique simple (ENS) ;
– la détermination du niveau sensitif supérieur analgésique ;
– l'appréciation de l'intensité du bloc moteur ;
– la recherche d'un bloc sympathique.

L'expérience clinique et l'analyse de la littérature indiquent que la plupart des femmes en travail éprouvent une douleur intense se traduisant par une valeur d'EVA/ENS comprise entre 6 et 8 cm (sur une échelle de 10 cm). Une valeur inférieure à 3 cm est considérée comme traduisant une analgésie efficace. L'évaluation du niveau sensitif supérieur analgésique est réalisée par le test du « pique-touche » (pique : absence d'analgésie, touche : analgésie, aucune sensation : anesthésie) ou du « chaud-froid » (froid : absence d'analgésie, chaud : analgésie, aucune sensation de toucher : anesthésie). Le bloc moteur est mesuré traditionnellement par le score de Bromage ou l'une de ses variantes.

L'expérience des dernières années a montré que le soulèvement sans fatigabilité de la jambe tendue (*straight leg test*) est au moins aussi sensible. Lorsque la déambulation est désirée, la plupart des auteurs considèrent qu'un test du tabouret normal (capacité de se relever à partir d'une position genoux fléchis) est prédictif d'une marche sans risque. La plupart des solutions anesthésiques modernes, c'est-à-dire avec des doses faibles d'anesthésique local, utilisées pour l'analgésie péridurale ou pour la rachianalgésie combinée n'altèrent pas la proprioception. Quant au bloc sympathique, il est classiquement mesuré par la pression artérielle. L'estimation comparative de la chaleur de la face dorsale de chaque pied permet souvent de détecter précocement une asymétrie analgésique.

Choix des solutions analgésiques

Anesthésiques locaux

Le principe général régissant le choix des produits analgésiques est la recherche d'une analgésie aussi isolée que possible, c'est-à-dire sans anesthésie (sans disparition complète des sensations, en particulier proprioceptives), sans bloc moteur (permettant au maximum la déambulation et n'interférant pas avec la mécanique obstétricale) et sans bloc sympathique (c'est-à-dire sans hypotension maternelle ni ischémie utéroplacentaire). Cette analgésie doit se distribuer de façon homogène et bilatérale jusqu'à un niveau supérieur à T10 environ. L'obtention d'une analgésie (bloc différentiel) isolée est possible même en utilisant les anesthésiques locaux comme produits de référence grâce à la réduction importante des doses et des concentrations. Alors que les concentrations utilisées au début des années 80 atteignaient 0,5 % avec la bupivacaïne (avec des doses horaires parfois supérieures à 30 mg), les concentrations actuelles sont souvent inférieures ou égales à 0,1 %, réalisant ainsi des doses horaires inférieures à 15 mg.

Place des adjuvants

Une analgésie d'excellente qualité est obtenue par l'adjonction systématique d'adjuvants, en particulier de morphiniques liposolubles tels que le fentanyl ou le sufentanil. Ces agents permettent de diminuer la concentration analgésique minimum de la bupivacaïne (MLAC) en début de travail de 0,08 % à moins de 0,02 % [9]. Lors d'injections en bolus itératifs, la dose optimale de sufentanil additionnée à de la bupivacaïne 0,125 % est de 7,5 µg. En cas d'administration continue, le choix du sufentanil présentait un petit avantage par rapport au fentanyl en terme d'analgésie, de transfert transplacentaire et de retentissement respiratoire chez le nouveau-né. Cependant lorsqu'il est utilisé à la concentration de 2,5 µg/mL, le fentanyl péridural n'est associé à aucune altération respiratoire du nouveau-né. Il n'existe que peu d'études permettant de déterminer avec précision la concentration optimale de fentanyl ou de sufentanil qu'il faut additionner à la bupivacaïne lors d'une administration continue ou en analgésie péridurale autocontrôlée (PCEA). Cependant, une concentration de 0,5 µg/mL était aussi efficace pour le soulagement maternel que des concentrations supérieures. Dans la pratique clinique, une concentration encore plus faible (de l'ordre de 0,25 µg/mL) semble tout aussi efficace et suffisante.

L'adjonction d'autres adjuvants est moins bien documentée. L'adrénaline permet de réduire les besoins analgésiques en prolongeant l'action de chaque bolus ou en diminuant le nombre d'injections additionnelles sans modifier de façon certaine la durée des stades du travail (certaines études ont montré que les effets β de l'adrénaline prolongeaient le premier stade du travail) ni la perfusion utéroplacentaire. Seul le bloc moteur est augmenté de façon assez constante et, pour cette raison, l'adrénaline est peu employée. La clonidine, autre agent alpha-2-agoniste a également fait l'objet de plusieurs études en obstétrique. Cet agent potentialise également l'analgésie maternelle, renforce le bloc moteur et peut être responsable d'effets fœtaux/néonatals après passage transplacentaire (quantitativement important en raison d'une

liposolubilité élevée) dès lors qu'une dose totale supérieure à 100 µg a été utilisée au cours du travail. Jusqu'à récemment, la clonidine avait été testéee en association avec un anesthésique local dans une stratégie suggérant que ce produit pourrait être utilisé à la place d'un morphinique liposobuble. Tout à fait récemment, la clonidine a été utilisée avec succès additionnée à un anesthésique local et un morphinique liposoluble. Utilisée à la concentration de 2 µg/mL et encore plus récemment de 1,36 µg/mL, elle offre une excellente analgésie. Dans notre pratique, une concentration encore plus faible (0,75 µg/mL) procure une efficacité remarquable. Dans ce contexte, elle semble permettre de réduire encore la concentration d'anesthésique local (en autorisant la réduction d'une concentration habituelle pour la plupart des équipes de l'ordre de 1 mg/mL pour la plupart des anesthésiques locaux actuels à une concentration de 0,625 mg/mL). L'emploi de la néostigmine par voie péridurale, bien que prometteur reste confidentiel.

Solutions anesthésiques pour la voie intrathécale (rachianesthésie-péridurale combinée [RPC])

Pour la voie intrathécale également, de nombreuses études ont cherché à définir les doses optimales. Lorsque la bupivacaïne intrathécale est injectée au cours de la phase latente du premier stade du travail, on peut recommander de limiter la dose à 1,25 mg alors que 2,5 mg sont nécessaires lorsque l'injection est faite au cours de la phase active du premier stade (dilatation du col 5-10 cm) ou du second stade. Avec la lévobupivacaïne, des doses similaires sont proposées alors qu'avec la ropivacaïne, des doses de 3 à 5 mg permettent d'atteindre l'ED95 [9], confirmant que cette molécule est légèrement moins puissante (Figure 39-1).

Dans tous les cas, il faut utiliser un anesthésique local isobare afin d'obtenir un niveau analgésique supérieur atteignant T10. Si du fentanyl est additionné à la bupivacaïne, la plupart des auteurs utilisent une dose de 25 µg bien qu'il ait été démontré que l'ED50 est de 14 µg. D'autres ont même montré que la dose de 5 µg suffit cliniquement et que des doses supérieures n'ont pas d'effet supplémentaire. Avec le sufentanil, l'ED50 se situe autour de 2 µg et, en pratique clinique, il est inutile de dépasser 5 µg. L'adrénaline (200 µg) semble prolonger l'analgésie de façon significative sans produire d'effet indésirable notable. C'est ainsi que la triple association bupivacaïne-sufentanil-adrénaline permet d'obtenir une analgésie d'environ 180 minutes et limite de façon importante les doses nécessaires ultérieurement par la voie péridurale. Cependant, cette association requiert des manipulations telles qu'il existe un indiscutable risque septique ou d'erreur de dosage.

Le choix de réaliser une rachianalgésie-péridurale ou au contraire de se limiter dans tous les cas à une péridurale traditionnelle reste une affaire d'école, chacune de ces techniques ayant des avantages et des inconvénients (Tableau 39-II).

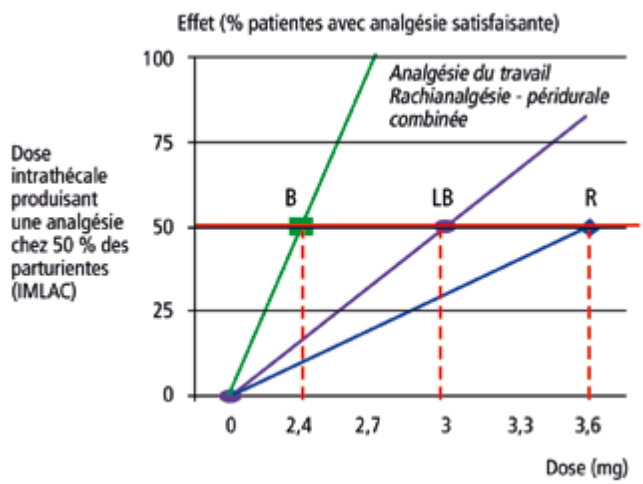


Figure 39-1 Puissance analgésique comparée de la bupivacaïne (B), la ropivacaïne (R) et la lévobupivacaïne (LB) au cours du travail obstétrical par voie intrathécale : calcul de l'IMLAC de trois molécules (d'après [11]).

Retentissement obstétrical de l'analgésie locorégionale

Incidence sur le déroulement du travail

Le travail est une situation physiologique complexe, encore très imparfaitement connue. Sur le plan mécanique, les contractions conduisent initialement à la dilatation du col puis représentent le moteur de la descente du fœtus dans la filière pelvienne conduisant à la naissance. Cette filière est constituée par le bassin osseux mais également par un canal musculaire (formé par les muscles psoas) qui guident la descente et favorisent la rotation de la tête fœtale pendant le second stade du travail. Les contractions s'appuient sur le plancher pelvien musculaire constitué essentiellement par le muscle releveur de l'anus. Il est essentiel de maintenir le tonus de cet ensemble musculaire car de la coordination parfaite de ces muscles dépend le bon déroulement d'un accouchement spontané. La dystocie dynamique correspond à la survenue d'un défaut de progression et peut conduire à une extraction instrumentale ou à une césarienne.

L'analgésie locorégionale peut jouer un rôle positif en normalisant la coordination musculaire altérée par le stress et la douleur. Toutefois, elle peut également jouer un rôle négatif en inhibant le réflexe de Ferguson (production réflexe d'oxytocine endogène pendant le travail ; l'existence de ce réflexe est incertaine dans l'espèce humaine) et surtout par le bloc moteur induit par les anesthésiques locaux au niveau des muscles de la filière et du plancher pelvien. Cet effet délétère apparaissait d'autant plus vraisemblable dans la période 1975-1985 qu'à cette époque, les anesthésiques locaux (essentiellement la bupivacaïne) étaient employés à forte concentration (0,375 % – 0,5 %). Dans ce contexte, la survenue d'un bloc moteur intense était fréquente, comprise entre 10 et 60 % selon les études. Le bloc moteur était alors estimé par le seul score de Bromage mais il est probable que son évaluation était fiable car les muscles psoas sont concernés par ce score et que les réinjections successives aboutissaient à une sacralisation progressivement croissante du bloc. L'emploi de solutions adrénalinées augmente encore le risque de bloc moteur.

L'effet néfaste de l'analgésie locorégionale utilisant de « fortes » concentrations de bupivacaïne a été démontré dans une remarquable étude, prospective et randomisée, au cours de

Tableau 39-II Sémiologie comparée des deux techniques d'analgésie locorégionale au cours du travail.

Caractéristique clinique	*RPC*	*Analgésie péridurale*
Vitesse d'installation de l'analgésie	+++ (> 5 min)	+ (5-20 min)
Profondeur de l'analgésie obtenue	+++ (EVA après injection < 10 mm)	++ (EVA après injection < 30 mm)
Durée de l'analgésie	Limitée (< 3 heures)	Infinie (grâce au cathéter)
Bloc moteur	Très limité Déambulation possible dans 60-90 % des cas	Très limité Déambulation possible dans 60-90 % des cas
Perte de la proprioception	Absente (si dose < 2,5 mg bupivacaïne)	Absente (si dose < 15 mg bupivacaïne)
Hypotension artérielle	15-20 % (survenue brutale)	< 10 % (survenue progressive)
Anomalies du rythme cardiaque fœtal	Anomalies semblant plus fréquentes et d'installation brutale (< 10 min après injection)	Anomalies en général limitées et d'installation progressive en 15 à 30 min
Dépression respiratoire	Dose dépendante	Exceptionnelle
Prurit	Incidence similaire avec les deux techniques	Incidence similaire avec les deux techniques

RPC : rachianesthésie-péridurale combinée.

laquelle la standardisation rigoureuse des actes obstétricaux permettait une analyse précise [10]. Cette étude a mis en évidence un allongement significatif de la durée du second stade du travail et une diminution, significative également, du taux d'accouchements spontanés lorsqu'une perfusion péridurale continue de bupivacaïne 0,125 % est maintenue pendant la phase active du premier stade et pendant le second stade. Dans cette étude, en raison probablement d'un effectif limité, les effets respectifs sur le taux d'extraction instrumentale et sur le taux de césarienne ne pouvait être précisé. Quoiqu'il en soit, si la césarienne est clairement un facteur de complications obstétricales, l'augmentation des extractions instrumentales expose elle aussi à des complications maternelles (hémorragie du post-partum) mais également à des complications néonatales. Des modifications importantes des protocoles obstétricaux et anesthésiques ont conduit, au cours des dernières années, à une réduction significative du risque.

Moyens de prévention de la dystocie dynamique induite par l'ALR

Diminution des concentrations d'anesthésique local et addition de morphiniques liposolubles

Le facteur essentiel de prévention des dystocies dynamiques a été l'emploi de concentrations réduites d'anesthésique local. On peut aujourd'hui considérer que l'emploi d'une concentration de bupivacaïne inférieure à 0,1 % est inutile voire néfaste. Des concentrations faibles sont utilisables grâce à la synergie analgésique apportée par l'association avec des morphiniques liposolubles. Très tôt l'efficacité analgésique d'une association de bupivacaïne 0,06 % et de fentanyl a été établie. Une réduction encore plus importante de la concentration de bupivacaïne (0,04 %) a été testée avec d'excellents résultats analgésiques et un maintien de la fonction motrice permettant la déambulation. Plus récemment encore, l'importance de l'interaction entre bupivacaïne et morphiniques a été quantifiée grâce à la méthode de la MLAC (concentration d'anesthésique local permettant d'obtenir une analgésie efficace chez 50 % des parturientes ; soit EC_{50}) [9]. Avec une concentration de fentanyl de 4 µg/mL, la MLAC de la bupivacaïne est réduite de 0,08 % à 0,02 %. Le sufentanil réduit la MLAC de la bupivacaïne et de la ropivacaïne dans des proportions également importantes. Cet effet est la conséquence d'une action spinale car l'injection intraveineuse ne procure pas le même bénéfice. L'association avec un opiacé liposoluble induit peu d'effets indésirables cliniquement problématiques bien que l'incidence du prurit soit augmentée de façon constante dans l'ensemble des études.

Bien que cela ne puisse être démontré aujourd'hui, il est très probable que les modifications de la gestion de l'analgésie péridurale du travail et notamment l'emploi des opiacés liposolubles a joué un rôle positif important dans la réduction de ses effets négatifs sur la mécanique obstétricale. Rares sont en effet aujourd'hui les études analysant des effets obstétricaux chez des parturientes dont l'analgésie péridurale fait appel uniquement aux anesthésiques locaux. Il est d'ailleurs intéressant de noter que même en l'absence d'opioïde associé, le taux de césarienne n'est pas influencé par une analgésie péridurale incorporant de la bupivacaïne à 0,125 % suggérant qu'à cette concentration déjà, l'effet néfaste de l'anesthésique est contrôlé. Ces résultats traduisent aussi probablement le rôle majeur de la prise en charge obstétricale et en particulier de la gestion active du travail avec des doses importantes d'ocytocine. D'autres facteurs non anesthésiques jouent aussi un rôle important : discussion des dossiers avec d'autres obstétriciens séniors, nécessité de deux avis concordants, rôle accru des sages-femmes, modification du planning des gardes des obstétriciens.

Plusieurs méta-analyses ont permis de dresser un bilan clair de l'effet de l'analgésie péridurale moderne (c'est-à-dire associant un opiacé liposoluble) et ont bien établi que celle-ci n'augmente pas

le taux de césarienne. Si l'effet du dosage de l'anesthésique local sur le bloc moteur est probablement essentiel, au moins quatre autres facteurs méritent d'être discutés à ce propos :

- l'utilisation de ropivacaïne ou à la levobupivacaïne ;
- la PCEA ;
- la rachianesthésie - péridurale combinée (RPC) ;
- la déambulation au cours du travail.

Recours à la ropivacaïne

La ropivacaïne est un anesthésique local de la classe des amides commercialisé initialement avec l'objectif de réduire le risque de toxicité systémique, notamment cardiaque, rencontré avec la bupivacaïne. Au cours de son développement, la molécule s'est avérée avoir une moindre action sur les fibres A (in vitro) et, ultérieurement une moindre capacité à produire un bloc moteur (in vivo).

En raison de l'interaction probable du bloc moteur des anesthésiques locaux sur le déroulement du travail et de l'accouchement, cette propriété a rapidement intéressé les anesthésistes travaillant en obstétrique. Les premières études comparant ropivacaïne et bupivacaïne utilisaient la concentration de 0,25 % et n'ont pu retrouver, en situation clinique, le bénéfice d'un bloc moteur moindre. Bien que prises séparément, elles montraient déjà une tendance assez systématique en faveur de la ropivacaïne (mais non significative). L'analgésie obtenue était identique avec les deux molécules

Lorsque la ropivacaïne a été ultérieurement utilisée à des concentrations plus faibles, un doute quant à l'équivalence de puissance entre les deux molécules s'est instauré. En effet, lorsqu'elle était utilisée à la concentration de 0,125 %, son efficacité analgésique était encore similaire à celle de la bupivacaïne mais lorsqu'une concentration de 0,07 % était choisie, l'analgésie obtenue était nettement moindre. Ces résultats suggéraient que les concentrations élevées (> 0,125 %) se situaient dans la zone du plateau de la relation dose-réponse et ne permettaient pas de différencier les deux molécules. Des études cherchant à comparer les deux molécules dans la zone la plus sensible, c'est-à-dire au niveau de l'ED_{50} (c'est à dire à la concentration produisant une analgésie dans 50 % des cas) ont alors été entreprises. La méthode employée a été celle de la MLAC et a confirmé la plus faible puissance de la ropivacaïne (dans un rapport de 40 %).

Deux autres facteurs méritent d'être pris en compte lors des études comparatives entre les deux molécules. Tout d'abord, la synergie qui existe entre les morphiniques liposolubles et les anesthésiques locaux permet d'obtenir une réduction de la valeur de la MLAC de chaque anesthésique local et de réduire les différences qui ne deviennent pratiquement plus cliniquement perceptibles. Par exemple, l'addition de fentanyl diminue, de façon proportionnelle à la concentration utilisée, la valeur de la MLAC. Avec le fentanyl (4 µg/mL), la MLAC de la ropivacaïne est diminuée à 0,02 % (contre 0,08 % environ sans addition de morphinique) (Figure 39-2).

Cependant, les différences peuvent réapparaître en fonction du contexte clinique et en particulier, du degré d'avancement du travail, donc de l'intensité de la douleur des contractions. Certains ont observé une moins bonne analgésie au cours du second stade du travail avec une concentration à 0,1 % de ropivacaïne associée à 0,5 µg/mL de sufentanil. D'autres, utilisant une solution de ropivacaïne ou de bupivacaïne 0,125 % combinée à du sufentanil 0,75 µg/mL, n'ont observé de différence analgésique qu'après la troisième injection c'est-à-dire à un stade avancé du travail alors que l'analgésie obtenue au préalable était identique.

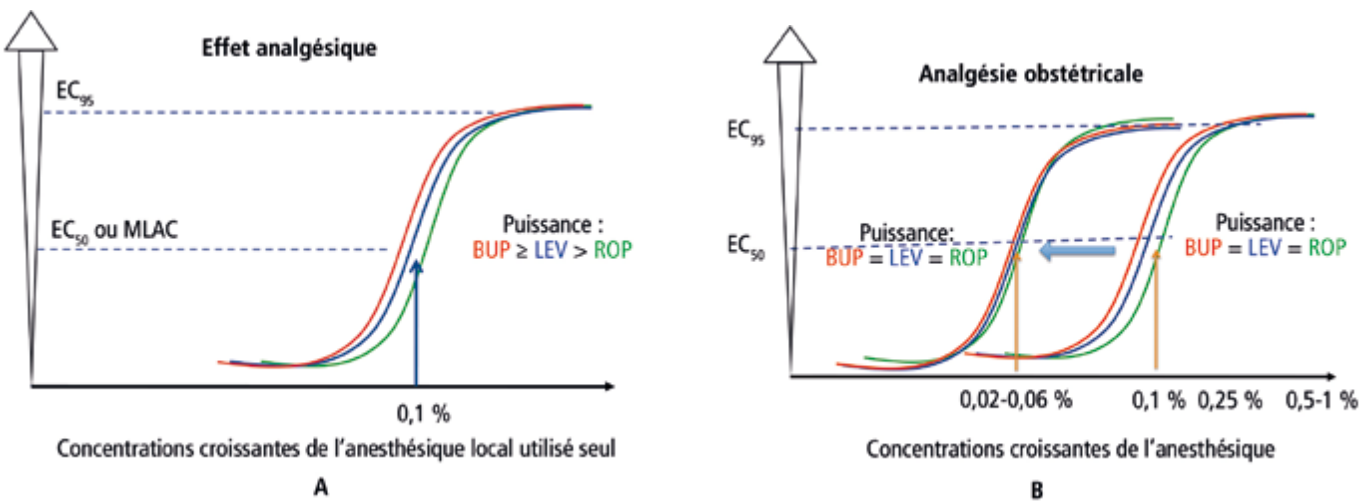


Figure 39-2 A. Puissance relative par voie péridurale (analgésie obstétricale). Cette figure montre la relation dose-réponse comparée pour LEV, BUP et ROP dans le cadre d'un stimulus douloureux modéré (par exemple analgésie obstétricale) : on explore donc ici la puissance analgésique (et non anesthésique). La puissance comparée des 3 molécules évaluée au niveau de l'ED_{50} montre que BUP ≥ LEV > ROP. Ces résultats ont souvent été obtenus par des études utilisant la méthode de la MLAC (EC_{50}). Même si les molécules ont une EC_{50} différente, on voit que si une dose forte est injectée (c'est-à-dire qui se situerait au niveau des EC_{95}), les 3 molécules auraient une efficacité analgésique similaire.
B. Puissance relative par voie péridurale après adjonction d'un morphinique liposoluble. Exprimés sous forme de courbe dose-réponse, l'effet de l'adjonction d'un moprhinique liposouble se traduit par un déplacement vers la gauche des courbes et par un resserrement des valeurs d'EC_{50}. En effet celles-ci sont abaissées de façon considérables par l'adjonction du morphinique de telle sorte que les valeurs absolues sont peu différentes et proches de zéro. Dans cette situation, les 3 molécules ne sont plus différentes en terme d'ED_{50} et leur effet analgésique clinique similaire (même au niveau de l'EC_{95}).

Recours à la lévobupivacaïne

Cette molécule est l'énantiomère lévogyre de la bupivacaïne traditionnelle, cette dernière étant commercialisée sous la forme d'un mélange racémique (c'est-à-dire contenant 50 % de forme dextrogyre et 50 % de forme lévogyre). Des travaux anciens avaient mis en évidence que la forme lévogyre est plus puissante et moins toxique que la forme dextrogyre (et que la forme racémique) [11]. Récemment, avec le renouveau de la recherche sur les molécules chirales, la lévobupivacaïne a été étudiée de façon précise. La plus faible toxicité systémique de cette molécule a également été confirmée par des études expérimentales en obstétrique. La MLAC (traduisant la puissance analgésique) de la lévobupivacaïne est similaire à celle du mélange racémique et réduite de façon importante par l'adjonction de fentanyl. La lévobupivacaïne est associée à un bloc moteur moins intense qu'avec la bupivacaïne racémique tant pour la voie péridurale au cours du travail [12] que pour la voie intrathécale pour la césarienne [13] (Figure 39-3).

Administration péridurale autocontrôlée (PCEA) des solutions analgésiques

L'analgésie par voie péridurale continue au pousse-seringue électrique a plusieurs avantages par rapport aux injections discontinues (meilleure analgésie, plus grande sécurité maternelle et fœtale, réduction de la charge de travail pour l'équipe d'anesthésie) mais conduit régulièrement à une consommation plus élevée d'anesthésique local. Son emploi doit donc conduire à l'utilisation d'une concentration faible d'anesthésique local. Dès les premières études réalisées avec la PCEA en obstétrique, il paraissait clair que le bénéfice en terme de consommation anesthésique n'était établi que par comparaison avec une perfusion péridurale continue [14]. En revanche, l'épargne était mineure ou négligeable en comparaison avec l'administration par injections intermittentes. Cette épargne en anesthésique s'établit, selon les études, entre 25 et 45 %. La réduction de la consommation d'anesthésique local (par rapport à la perfusion continue) peut être associée à un effet obstétrical favorable se traduisant par élévation du taux d'accouchements spontanés. La PCEA, est également associée à une augmentation du degré de satisfaction maternelle, peut-être en permettant à la parturiente de « titrer » son analgésie et lui donner le sentiment d'une maîtrise plus forte sur le processus de l'accouchement. Enfin, l'emploi de la PCEA réduit la charge de travail de l'équipe anesthésique en réduisant le nombre de bolus additionnels administrés par le personnel en charge [14].

Le protocole d'administration de la PCEA a été étudié dans de nombreuses études afin de déterminer les réglages optimaux. Schématiquement, l'emploi de solution d'anesthésique local dilué (avec morphinique liposoluble) avec une perfusion continue et des bolus de relativement grand volume (supérieur à 5 mL/h) semble le choix le plus adapté [14]. Une stratégie nouvelle est apparue au cours des dernières années et semble intéressante, du moins sur le plan théorique car elle ne peut être mise en œuvre sur les dipsositifs dont nous disposons aujourd'hui. Il s'agit de l'utilisation de bolus systématiques à intervalles réguliers, par exemple 10 mL toutes les heures [9]. Cette programmation procure des avantages similaires à ceux de la PCEA, c'est-à-dire un moindre taux d'injections complémentaires pour une douleur mal contrôlée, une moindre consommation d'anesthésique local et une plus grande satisfaction maternelle. Comme pour la PCEA, l'emploi de cette programmation réduit également le bloc moteur et le taux d'extractions instrumentales. Cette programmation peut aussi être ajoutée à une PCEA.

Anesthésies péridurales et spinales combinées (RPC)

L'emploi de la rachianalgésie péridurale combinée (RPC) est également un moyen de réduire la consommation en anesthésique local, donc de réduire le bloc moteur lors de l'accouchement et donc de réduire l'influence de l'anesthésie sur le mode

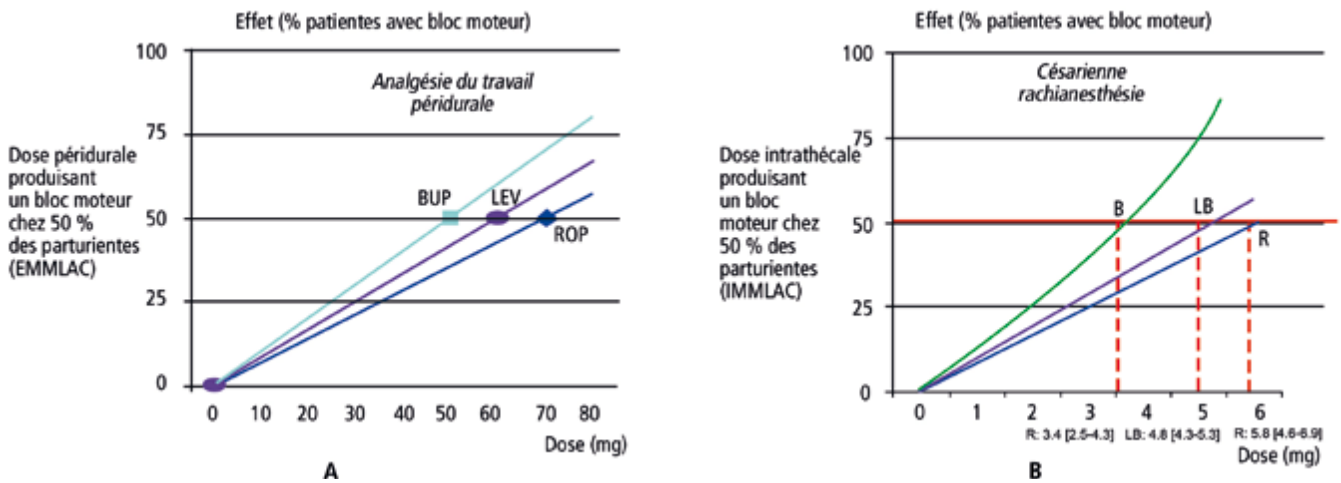


Figure 39-3 A. Bloc moteur induit par les anesthésiques locaux au cours du travail après injection péridurale. Les résultats montrent encore que les produits lévogyres sont associés à un moindre bloc moteur et que la hiérarchie pour le bloc moteur est l'inverse de celle observée pour l'analgésie (d'après [28]).

B. Bloc moteur induit par les anesthésiques locaux au cours de la césarienne après injection intrathécale. L'analyse des intervalles de confiance laisse supposer que l'IMMLAC de BUP est significativement plus faible que celui des deux autres molécules. Les intervalles de confiance de LEV et ROP se coupent (d'après [12]).

d'accouchement, notamment par l'épargne en anesthésique local en raison de la durée d'analgésie d'environ 90 min produite par la rachianalgésie. Les études comparant RPC et péridurale conventionnelle n'ont pas montré de différence significative quant au mode d'accouchement.

Cette similitude entre RPC et analgésie péridurale conventionnelle se retrouve également lorsqu'on compare les résultats des RPC avec ceux de l'analgésie par péthidine intraveineuse. Le risque relatif de césarienne ou d'extraction instrumentale est similaire lorsque la RPC est comparée à l'analgésie intraveineuse, valeurs très superposables à celles obtenues lorsque l'analgésie péridurale conventionnelle est comparée à l'analgésie intraveineuse. L'emploi d'une RPC en début de travail n'augmente pas le taux de césarienne et accélèrerait la marche du travail.

Problématique de la déambulation et de la posture maternelle au cours du travail

L'ensemble des méthodes décrites ci-dessus ont pour but de réduire l'incidence et la sévérité du bloc moteur. Elles ont conduit à l'émergence d'un nouveau concept, celui de la déambulation au cours du travail. Les avantages présumés de la station debout et de la déambulation (réduction de l'intensité douloureuse, augmentation de la force des contractions, dilatation cervicale accélérée) restent en fait peu établis et rares sont les études qui ont réussi à mettre en évidence un bénéfice obstétrical significatif. Le renouveau de ce concept ancien tient à la possibilité offerte par l'analgésie locorégionale moderne de déambuler sans douleur. En effet, à la satisfaction associée à la persistance de sensations motrices et proprioceptives normales, s'associe le bénéfice d'une analgésie puissante.

Dépassant les arguments promotionnels et médiatiques, plusieurs équipes ont tenté de démontrer que la déambulation au cours du travail en présence d'une anesthésie locorégionale avait un bénéfice obstétrical significatif. Peu d'études contrôlées ont évalué l'effet de la déambulation chez des femmes analgésiées de façon satisfaisante. Ici encore, et de façon identique à ce qui avait été retrouvé en l'absence d'anesthésie locorégionale, aucun effet significatif de la déambulation n'a pu être mis en évidence. Les détracteurs de la déambulation ont soulevé l'hypothèse que l'emploi de cette technique exposerait à une morbidité accrue. En réalité, le risque d'hypotension artérielle (par *pooling* veineux dans les membres inférieurs secondaires à la sympathectomie pharmacologique) n'est pas augmenté ; l'inverse semble plutôt se produire et ceci pourrait être du à une moindre compression de la veine cave en position verticale.

Le risque de chute, favorisé par le bloc moteur et l'altération de la proprioception, a été suggéré avec l'emploi d'une dose importante d'anesthésique local par voie péridurale. La rareté des complications cliniques rapportées et l'absence d'anomalies de la proprioception avec les dosages actuellement employés tant au cours de la RPC que de l'analgésie péridurale suggèrent que le risque est très limité. Cependant, la recommandation d'une vérification initiale de l'absence de bloc moteur (même modéré par le test du tabouret ou l'élévation de la jambe tendue) et d'une assistance permanente (par exemple par le conjoint) reste indispensable.

Ainsi, si la déambulation n'offre pas de bénéfice sur la mécanique obstétricale, elle n'expose pas à une morbidité accrue dès lors que la technique est maîtrisée. Il est important de noter que même lorsque la déambulation est favorisée par une équipe volontariste et alors même qu'une analgésie puissante est obtenue, 14 % des femmes ne souhaitent pas déambuler. De plus, parmi celles qui déambulent, 40 % passent moins de 30 % de la durée du premier stade du travail en position verticale ou assise et dans 59 % des cas, la durée de déambulation ou de station assise au fauteuil a été inférieure à 20 minutes.

Le positionnement pendant le travail a aussi fait l'objet actuellement d'un grand renouveau et auquel sont attribués de grands bénéfices. Le niveau de preuve est ici aussi très faible mais il semble acquis que les postures verticales améliorent la mécanique obstétricale mais augmentent le risque hémorragique sans que le mécanisme de cet effet indésirable soit bien établi [15]. L'emploi d'un siège d'accouchement au cours du second stade ne réduit pas le taux d'extraction instrumentale et augmente le risque hémorragique de façon modérée. Pour le second stade et la phase d'expulsion, la position en décubitus latéral est plus facile à maintenir pour la parturiente et s'avère également favorable en terme de mécanique obstétriale mais est aussi associée à un risque hémorragique accru. Lorsqu'une posture maternelle est utilisée, la péridurale peut être utilisée si elle n'entrave pas la force musculaire (à condition d'employer un protocole à dose faible) et la posture ne modifie pas les caractéristqiques du bloc sensitif. Une autre précaution essentielle est de ne pas maintenir une position non physiologique (par exemple « en tailleur ») pendant une durée prolongée pour améliorer la mécanique obstétricale car l'analgésie péridurale masque les signes d'inconfort traduisant une ischémie ou une compression (douleur, paresthésie) et peut conduire à des troubles neurologiques après l'accouchement.

Problèmes résiduels

Les efforts menés actuellement pour tenter de réduire encore l'influence de l'analgésie péridurale sur la marche du travail ne sont pas inutiles [16]. En effet, si comme on l'a vu, la gestion moderne de l'analgésie péridurale permet d'éviter l'augmentation du risque de césarienne, il semble en revanche persister un risque accru d'extraction instrumentale. Dans les méta-analyses citées plus haut, l'analgésie péridurale multiplie le risque d'extraction instrumentale par un facteur 2 et prolonge la durée du second stade. Plus encore, les résultats favorables sur le taux de césarienne (*voir* plus haut) obtenus avec les protocoles d'analégsie péridurale à faible dose ont le plus souvent incorporé une administration d'ocytocine à dose très élevée, pouvant atteindre 30-50 mUI/min, alors que dans la pratique quotidienne de la plupart des maternités, il est exceptionnel de dépasser un débit de 10-15 mUI/min. L'emploi de ces doses élevées, bien qu'associées à une réduction du taux de césarienne et de la durée du travail inquiètent les obstétriciens qui prônent au contraire une grande modération dans l'emploi de l'ocytocine.

De nombreux cliniciens ont en effet observé la survenue plus fréquente d'anomalies du rythme cardiaque fœtal avec la RPC qu'avec l'analgésie péridurale. Cette dernière ne semble pas avoir d'effet néfaste sur le rythme cardiaque fœtal, qu'un morphinique soit, ou non, additionné à l'anesthésique local [17]. Cet effet délétère a été essentiellement décrit avec l'emploi intrathécal de sufentanil et de façon exceptionnelle avec le fentanyl. La survenue de bradycardies sévères a été retrouvée à une fréquence de 1,5 % des cas après RPC alors qu'elle était nulle après l'administration de péthidine intraveineuse dans une étude randomisée. La réalité même d'un risque accru est cependant discutée. Certaines études comparatives n'ont pas réussi à mettre en évidence de différence significative entre les deux méthodes. Récemment, dans la seule étude disponible dans laquelle la pression intra-utérine était mesurée, un risque accru était

observé avec la RPC par rapport à la péridurale [17]. Leur incidence pourrait atteindre 15 % après RPC avec le sufentanil à la dose de 10 µg. Un effet dose pourrait en partie expliquer ce risque accru de bardycardie fœtale puisqu'il a été montré qu'avec une dose de 1,5 µg de sufentanil, le risque était nettement réduit par rapport à une dose de 7,5 µg. Ce qui a surtout attiré l'attention des cliniciens, c'est la précocité de survenue des anomalies du rythme cardiaque fœtal et surtout leur sévérité (conduisant à la réalisation de césariennes en extrême urgence). Cependant, ces anomalies ne semblent pas augmenter le taux de césariennes urgentes. Le mécanisme de telles anomalies reste spéculatif mais pourrait être lié à une hypertonie utérine secondaire à une réduction brutale du taux de catécholamines circulantes, elle-même secondaire à la levée très rapide du stress douloureux.

L'analgésie péridurale a été récemment accusée d'être un obstacle à l'allaitement maternel. Comme pour d'autres effets indésirables (lombalgies notamment), ces allégations ont été fondées sur des études de méthodologie plus que discutable alors que dans l'analyse secondaire d'une grande étude randomisée, le surcroît de risque n'a pas été retrouvé. Si l'analgésie péridurale joue un rôle délétère sur l'allaitement, la dose de morphinique lipososuble pourrait en être l'intermédiaire et la dose la plus faible possible doit être privilégiée. Le mécanisme par lequel le morphinique agirait sur l'allaitement est loin d'être évident, ce qui réduit encore la probabilité que la péridurale soit en cause.

Autres méthodes d'analgésie pour l'accouchement

Bloc paracervical

Ce bloc permet de procurer une certaine analgésie et reste très utilisé dans certains pays. Il est cependant souvent contre-indiqué en raison d'une incidence de bradycardie fœtale estimée entre 2 et 10 %. La proximité de l'artère utérine lors de la ponction explique probablement ces complications soit par un passage vasculaire important, soit par une vasoconstriction utéroplacentaire, soit encore par hypertonie utérine sous l'action des fortes concentrations d'anesthésiques locaux. De plus l'analgésie est très inférieure en qualité par rapport à l'analgésie péridurale ou intrathécale et la durée d'efficacité est limitée. Ainsi il n'est pas rare que des patientes ayant bénéficié d'un bloc paracervical entre 4 et 6 cm de dilatation voient leur douleur réapparaître avant l'accouchement et nécessitent ainsi un complément analgésique.

Bloc honteux

Le bloc honteux (racines sacrées S2-S4) procure une analgésie de la partie externe du vagin et du périnée et permet comme le bloc paracervical d'assurer l'analgésie du second stade du travail, de réaliser un forceps avec une tête fœtale à la partie basse ou une épisiotomie. Deux techniques existent : l'abord transvaginal a un taux de succès plus élevé et une technique plus simple que la voie transpérinéale. Cependant, le taux de succès dépasse rarement 50 % pour le bloc bilatéral même lorsqu'il est réalisé par un obstétricien entraîné et au fait des signes de toxicité systémique des anesthésiques locaux. L'équipe soignante doit être préparée à une intervention plus efficace en cas d'échec.

Protoxyde d'azote

Son action – et son élimination – sont rapides non seulement du fait de la faible solubilité de ce gaz mais également en raison de la sensibilité de la femme enceinte aux anesthésiques généraux. Il ne nécessite pas d'appareillage complexe pour son utilisation. Grâce à son faible poids moléculaire, le N_2O traverse le placenta et les concentrations fœtales de N_2O atteignent rapidement 80 % de celles obtenues dans le sang artériel maternel. Ce fait, de même que la nécessité de maintenir l'état de conscience, ont conduit à son utilisation selon la méthode d'inhalation intermittente. Le début de l'inhalation du gaz doit être suffisamment précoce au début de la contraction car l'effet analgésique maximal est atteint en 45 à 60 secondes. L'analgésie procurée par le protoxyde d'azote est très modérée mais a été corrélée à une atténuation de la réponse cardiovasculaire lors des contractions. Cependant, une étude utilisant une méthodologie en double aveugle n'est pas parvenue à mettre en évidence d'action analgésique du N_2O en administration discontinue. Il est possible selon ces auteurs que le N_2O agisse sur les fonctions cognitives (sensation de bien-être) plutôt que sur la dimension douloureuse proprement dite. La pollution de l'air ambiant est une préoccupation supplémentaire. Les limites en France sont de 25 ppm pour le N_2O et 2 ppm pour les halogénés (circulaire DGS 3A/667 bis, octobre 1985) mais ces normes ne sont pas applicables pour les salles d'accouchement. La limite haute est de 100 ppm pour N_2O aux États-Unis et dans plusieurs autres pays. La protection contre la pollution de l'air ambiant peut se faire par l'emploi d'une valve à la demande (pas de flux en l'absence d'inspiration), par élimination grâce à une prise type SEGA (cartouche de charbon actif inefficaces sur N_2O) ou par une ventilation importante de la pièce telle qu'on l'utilise dans un bloc opératoire (15 volumes/h).

Analgésie systémique au cours du travail

La péthidine a longtemps été prescrite par les sages-femmes. Par voie intramusculaire, son action analgésique peut améliorer le déroulement d'un travail incoordonné et réduire les conséquences de la douleur. L'action favorable de la péthidine sur la dilatation cervicale n'a jamais été démontrée. Cette technique d'analgésie présente de nombreux défauts, notamment un délai avant l'apparition de l'analgésie d'environ 45 minutes et son manque de maniabilité. L'administration intraveineuse est plus intéressante : l'analgésie est obtenue plus rapidement en 5 à 10 minutes. Il peut s'agir d'injections discontinues, plutôt au moment des contractions pour réduire le transfert transplacentaire. L'analgésie procurée par la péthidine est incomplète, de qualité bien inférieure à celle procurée par l'analgésie péridurale utilisant les anesthésiques locaux. C'est la raison pour laquelle plusieurs auteurs se sont intéressés à la PCA utilisant la péthidine, puis au cours de la dernière décennie, les morphiniques plus récents. Lorsque l'administration de fentanyl administré à la demande de la patiente par l'infirmière est comparée à une administration réalisée directement par la patiente au cours du travail, les deux techniques se révèlent avoir la même efficacité et la même incidence d'effets indésirables maternels et néonatals. C'est ainsi que 2 à 5 % des parturientes étaient somnolentes au cours du travail et 2 à 6 % des nouveau-nés ont été jugés suffisamment déprimés sur le plan respiratoire pour

que l'administration de naloxone soit nécessaire. Cependant, le vrai problème est l'insuffisance de l'analgésie : 74 % (administration par l'infirmière) à 92 % (groupe PCA) des parturientes ont une douleur intense au cours de la phase active du premier stade du travail. Plus récemment, l'alfentanil a été testé mais semble donner des résultats analgésiques légèrement inférieurs à ceux procurés par le fentanyl.

Le rémifentanil, dont la pharmacocinétique pourrait s'adapter plus précisément à l'évolution du travail et à la douleur des contractions a des caractéristiques plus favorables sur le plan néonatal que la péthidine. En effet, bien que traversant facilement le placenta (rapport veine ombilicale/veine maternelle : 0,8), il est métabolisé rapidement chez le fœtus de telle sorte que le rapport artère ombilicale/veine ombilicale est de 0,29. De plus, sa très courte demi-vie contextuelle ne fait guère craindre de dépression respiratoire à la naissance. Lorsque celle-ci survient cependant, elle est de très courte durée [18]. La première étude randomisée comparant le rémifentanil et la péthidine (tous deux par PCA intraveineuse) a mis en évidence une supériorité analgésique en faveur du rémifentanil. D'autres travaux ont confirmé cette supériorité. Il est utilisé avec des bolus intraveineux en PCA de 25 à 50 µg avec ou sans perfusion continue (0,025 à 0,1 mg/kg/min) et un intervalle réfractaire de 1 à 3 minutes [18]. En revanche, plusieurs autres auteurs ont constaté une inefficacité analgésique avec ce produit parfois associée à un taux d'effets indésirables maternels significatif [notamment de désaturation [19]. Comparée à l'analgésie péridurale, l'efficacité est aussi moindre. Cette efficacité très partielle de l'analgésie systémique doit donc faire employer cette technique lorsqu'il existe une contre-indication à l'analgésie péridurale, notamment en cas de trouble de l'hémostase patent ou potentiel. Cette technique sophistiquée est appréciée par les patientes qui constatent que la contre-indication à l'emploi de la péridurale ne leur fait pas perdre toute chance de bénéficier d'une analgésie au cours du travail. L'association au protoxyde d'azote peut améliorer la qualité de l'analgésie au prix cependant d'un risque respiratoire maternel et néonatal. Ces associations pourraient être utiles dans le cadre des interruptions thérapeutiques de grossesse, qu'il s'agisse d'une mort in utero ou non. Dans ce contexte, le passage transplacentaire de morphinique et de midazolam est sans conséquence et l'oxygénation maternelle est surveillée par oxymétrie pulsée et assurée avec l'administration éventuelle d'oxygène au cours du travail.

Méthode psychoprophylactique

Cette méthode est basée sur le fait que l'éducation de la future parturiente lui permettra de se préparer à l'accouchement en connaissant le déroulement théorique de celui-ci et de réduire sa peur de l'inconnu. La préparation comporte notamment des exercices respiratoires qui doivent réduire la tension maternelle et sa peur. La préparation débute habituellement dès la seconde moitié de la grossesse. Cette méthode, du moins dans sa conception actuelle, ne nie pas le besoin d'antalgique complémentaire mais a pour but d'élever le seuil douloureux. Cet objectif n'est en général que très partiellement atteint [20]. En pratique, malgré l'opposition théorique entre les méthodes analgésiques puissantes et celles excluant la pharmacologie, le concept d'un accouchement dans un environnement rassurant doit être recherché même par les équipes fortement médicalisées.

Indications particulières

Présentation du siège

Classiquement contre-indiquée dans cette situation, la péridurale peut être utilisée sans complication particulière en connaissant les faits suivants : 1) l'utilisation de l'analgésie péridurale ne s'accompagne qu'exceptionnellement d'allongement du premier stade de travail ; 2) l'analgésie ainsi produite améliore le confort maternel et place la parturiente en meilleure situation de coopération ; les manœuvres d'extraction partielle sont facilitées et en cas de césarienne urgente, l'extension du bloc est facile ; 3) le bénéfice néonatal paraît également un argument en faveur de la péridurale.

L'emploi de concentrations faibles (< 0,1 % de bupivacaïne) complétées par un morphinique liposoluble produit plutôt un effet bénéfique sur le pronostic obstétrical dans l'accouchement du siège. En réalité, la question essentielle posée aujourd'hui est le bien-fondé de la voie basse dans cette indication en raison d'une augmentation significative du taux de morbimortalité néonatale. De nombreuses équipes se sont donc tournées vers l'emploi de la césarienne systématique dans cette indication. Il est cependant possible d'éviter la césarienne en cas de présentation du siège grâce à l'emploi de la version par manœuvre externe qui permet de replacer le fœtus en position céphalique. Cette manœuvre a un taux de succès d'environ 50 % et peut être répétée en cas d'échec. Elle n'est pas utilisée par certaines équipes en raison du risque théorique de souffrance fœtale pendant la version. Plusieurs études récentes suggèrent que la réalisation de la version alors qu'une analgésie péridurale ou intrathécale a été préalablement effectuée améliore significativement le taux de succès (par un facteur 2), peut-être en réduisant la douleur pendant l'acte.

Signalons enfin qu'en présence d'une anesthésie péridurale déjà installée et devant un besoin urgent de relaxation utérine, l'administration intraveineuse de 50 à 200 µg de trinitrine peut permettre l'extraction en urgence sans effet indésirable hémodynamique et éviter ainsi l'emploi de l'halothane et d'une anesthésie générale.

Grossesse gémellaire

De la même façon que pour le siège, cette situation obstétricale a longtemps été considérée comme une contre-indication à l'analgésie péridurale. Cependant, l'extraction du second jumeau peut devenir urgente en cas de séparation placentaire du fond utérin après la naissance du premier. De plus, en raison de l'association grossesse multiple-hypertension gravidique, la qualité de la vascularisation du lit placentaire est importante. Il est actuellement admis, au contraire, que l'analgésie péridurale est indiquée dans l'accouchement de jumeaux. En effet, bien que le second stade du travail soit allongé et qu'il existe une fréquence d'extractions instrumentales ou opératoires accrue, le pronostic néonatal est similaire, voire amélioré pour le second jumeau [21]. Cependant, la conduite correcte d'une analgésie péridurale en cas de grossesse gémellaire implique la présence de l'anesthésiste et la réinjection systématique d'anesthésique local après la naissance du premier jumeau en prévision d'une extraction instrumentale ou abdominale du second jumeau. Cette attitude permet d'éviter le recours à l'anesthésie générale qui aurait pour résultat une dépression accrue du second jumeau déjà acidotique.

Utérus cicatriciel

Cette situation obstétricale est une indication classiquement controversée de l'analgésie péridurale. Les arguments de ceux qui s'opposaient à l'anesthésie sont les suivants : 1) l'anesthésie péridurale peut masquer la douleur de la rupture ; 2) masquer la douleur peut avoir pour résultat un retard diagnostique et donc une situation clinique plus difficile à maintenir (choc hémorragique, CIVD, embolie amniotique) ; 3) l'augmentation de douleur liée à la rupture pourrait être mal interprétée comme liée au déplacement du cathéter, une tachyphylaxie ; 4) l'hypotension secondaire à la rupture peut être interprétée comme l'effet du bloc sympathique ; 5) le risque de rupture est accru par l'emploi plus large des ocytociques.

Malgré ces arguments, l'attitude actuelle est de considérer l'accouchement d'une parturiente ayant un utérus cicatriciel comme une indication d'analgésie péridurale quasi systématique. En effet : 1) huit ruptures sur 10 sont spontanées, chez des multipares présentant une disproportion fœtopelvienne ou une présentation transverse négligée ; 2) la douleur n'est pas toujours le premier symptôme : elle est souvent précédée par des anomalies annonciatrices du RCF. À cet égard, l'intérêt du monitorage de la pression intra-utérine par capteur intra-amniotique dans la détection de la rupture a de nombreuses fois montré son inefficacité ; 3) la douleur de la rupture est une douleur d'irritation péritonéale qui pour disparaître nécessiterait un blocage atteignant T4 : elle n'est donc pas masquée par une analgésie péridurale avec des doses et des concentrations modérées. Lorsque des concentrations faibles d'anesthésique local sont utilisées (≤ 0,125 %), l'addition de morphinique ne semble pas gêner le diagnostic.

Anesthésie pour césarienne et manœuvres instrumentales

Ces deux situations sont la traduction d'un accouchement compliqué ce qui explique l'augmentation des moyens mis en œuvre pour permettre d'aboutir à la naissance d'un enfant bien portant. De fait, l'augmentation au cours des deux dernières décennies des indications de césarienne – représentant en France 21 % de la totalité des accouchements en 2010 [3], 32 % aux États-Unis en 2007 et pouvant atteindre ou dépasser 50 % dans certaines régions du monde – s'est accompagnée d'une réduction de la mortalité périnatale. Cependant, dans le même temps, de nombreux autres éléments ont contribué à cette réduction : c'est le cas par exemple de l'utilisation quasi systématique du monitorage au cours du travail qui permet de détecter plus précocement les anomalies du RCF. La facilité technique et la possibilité de programmation ont conduit, dans de nombreuses situations « limites », à opter pour cette solution.

Des risques liés à la césarienne existent pour l'enfant. Il a été constaté par exemple que la fréquence des détresses respiratoires néonatales est plus élevée après césarienne par rapport à l'accouchement par voie basse. Le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante, d'asphyxie néonatale, de difficulté d'adaptation neurologique ou de retard à la mis en route de l'allaitement ont tous été décrits. Le risque d'admission en unités de soins intensifs néonatals est accru. À distance et lors d'une grossesse ultérieure, un antécédent de césarienne est associé à un risque accru d'accouchement prématuré, de petit poids de naissance, de mort-né et de décès néonatal.

Des risques liés à la césarienne existent pour la mère. La mortalité maternelle est supérieure en cas de césarienne par rapport aux accouchements par voie basse. Dans une enquête confidentielle réalisée en France, il apparaît que le risque relatif de décès liés à la césarienne est supérieur à 2. Le taux de complications maternelles sévères est triplé par rapport à un accouchement par voie basse spontané avec un risque accru d'arrêt cardiaque, d'hématome de paroi, d'hystérectomie, d'infection puerpéarale, de complications anesthésiques et de complications thrombo-emboliques. À ces complications immédiates, s'ajoutent potentiellement les complications survenant au cours des grossesses futures. En prenant pour modèle la croissance du taux de césarienne aux États-Unis au cours de la période 1996-2009, des auteurs ont calculé que le taux de césarienne pourrait atteindre 56 % en 2020. Une telle augmentation serait associée à l'observation de plus de 6000 placentas praevias, de plus de 4500 placentas accretas et de 130 morts maternelles par an [22].

La mortalité maternelle directement occasionnée par l'anesthésie générale induite en urgence est très significativement accrue par rapport aux situations non urgentes. L'analyse des causes de décès en rapport avec l'anesthésie au Royaume-Uni [23] et en France [24] permet de faire plusieurs commentaires : 1) les décès directement imputables à l'anesthésie ont vu leur nombre réduit de façon très importante indiquant une amélioration significative des pratiques ; 2) la réduction de la part attribuable au syndrome de Mendelson n'est que partielle car continuent à être décrits des décès secondaires à cette cause et associés à l'absence d'utilisation de l'induction en séquence rapide ; 3) la proportion relative de décès imputables à l'intubation difficile s'est transitoirement accrue jusqu'à ce que soient largement diffusés les algorithmes de prise en charge ; 4) quelques décès maternels sont liés à l'anesthésie locorégionale, en raison de l'emploi de techniques « exotiques » et non recommandables ; 5) la qualité des soins est souvent inadéquate ; 6) dans un nombre important de cas additionnels, bien que le décès n'ait pas été attribué directement à l'anesthésie, les assesseurs ont considéré que les mauvaises pratiques anesthésiques ont contribué au décès ; 7) dans de nombreux cas, les facteurs systémiques et les facteurs humains ont joué un rôle dans la survenue des décès : on citera l'insuffisante coopération interdisciplinaire et le travail en équipe mal coordonné avec retard à l'appel des anesthésistes ou des réanimateurs, sites isolés, juniors isolés sans supervision, culture de sécurité insuffisante.

Caractéristiques communes à toutes les techniques d'anesthésie

La qualité de l'équipement anesthésique dans les services d'obstétrique doit être à la même hauteur que dans un bloc opératoire classique. Les principales recommandations de la prise en charge sont rappelées ci-dessous.

Les risques liés à l'inhalation du contenu acide gastrique imposent une prophylaxie systématique avant toute césarienne ou manœuvre instrumentale. La commercialisation en France de formes galéniques associant dans une même préparation une posologie adéquate de citrate (action immédiate et courte) et de cimétidine ou de ranitidine (action retardée et prolongée) offre une solution simple [25].

La stabilité hémodynamique est entravée par la compression de la veine cave inférieure qui modifie les deux composants de la pression de perfusion utérine : 1) la réduction du retour veineux et du débit cardiaque a une traduction clinique sous la forme d'une hypotension artérielle ; 2) l'augmentation de la pression veineuse utérine. Une compression de l'aorte abdominale peut être associée (effet Poseiro) et, bien qu'elle ne soit pas responsable d'hypotension systémique, elle aggrave la réduction du flux utéroplacentaire. Les parturientes à terme ne doivent pas rester en décubitus dorsal et doivent être positionnées en décubitus latéral gauche qui est habituellement la position la plus favorable. La situation obstétricale modifie également la réponse hémodynamique : le retentissement de l'anesthésie péridurale est réduit en cas de césarienne urgente en cours de travail par rapport à ce qui est observé au cours d'une césarienne programmée [26].

Les pertes sanguines au cours de la césarienne élective sont généralement de l'ordre de 400 à 500 mL mais une prévision du risque hémorragique peut difficilement être faite. Dans la période de 1984 à 1987, l'incidence globale de la transfusion péri-opératoire pour les césariennes a décru de 6 à 3 % environ en raison de la prise de conscience du risque transfusionnel viral. Les transfusions étaient indiquées le plus souvent en raison d'une anomalie d'insertion placentaire (18 %) ou d'une pré-éclampsie (16 %). Ces facteurs de risque n'ont été que partiellement retrouvés par certains auteurs et différents de ceux détectés par d'autres. Ce dernier auteur ne constate d'association avec un risque transfusionnel accru qu'en cas de saignement au cours de la grossesse et d'anémie pré-opératoire patente. En raison de la difficulté de prédiction du risque hémorragique obstétrical, la place de l'autotransfusion en obstétrique est très faible pour la plupart des auteurs et ne concerne que les patientes avec groupe rare et peut-être les cas avec insertion placentaire dans lesquels le taux d'hémoglobine est compatible avec des prélèvements itératifs au cours de la grossesse. En pratique, le taux de transfusion actuel pour la césarienne est de l'ordre de 3 % mais d'autres auteurs ont noté qu'un tiers des transfusions réalisées avaient une indication inappropriée. Les indications transfusionnelles en obstétrique sont définies par les recommandations de l'AFSSAPS [27].

Dans le cas de la césarienne programmée ou en présence de situation à très haut risque hémorragique dépistée avant la naissance (antécédent d'hémorragie du post-partum ou de trouble d'hémostase connu, HELLP syndrome, hématome rétroplacentaire, mort fœtale in utero, anomalies d'insertion placentaire, grossesse gémellaire ou chorio-amniotite), il est recommandé de disposer d'une RAI datant de moins de 3 jours. Dans les autres cas (et notamment en cas d'accouchement par voie basse), il n'est pas recommandé de faire systématiquement une RAI à l'entrée en salle de travail si l'on dispose d'un contrôle de moins d'un mois. Cependant, en cas de long délai prévisible nécessaire à l'obtention d'une RAI, il peut être recommandé de réaliser des RAI à l'entrée en salle de travail. La distribution de concentrés de globules rouges (CGR) doit être réalisée avec des produits dont la qualification est le plus proche possible du phénotype érythrocytaire de la patiente. Le degré d'urgence dicte l'acceptation par l'hémobiologiste du centre distributeur ce qui nécessite une bonne communication avec l'établissement de transfusion qui doit idéalement se situer à proximité de la maternité [28]. La transfusion n'est justifiée, en général, chez une femme sans antécédent cardiovasculaire que si le taux d'hémoglobine est inférieur à 7-8 g/dL et/ou s'il existe des signes de mauvaise tolérance. En cas de situation hémorragique évolutive, la transfusion sera au mieux guidée par la mesure au lit du malade par un appareil portable type HemoCue®. Les modifications de l'hémotase induites par un saignement important sont monitorées par des prélèvements sanguins envoyés au laboratoire et comportent une mesure du taux de fibrinogène pour guider la transfusion massive et l'apport de plasma frais congelé (ratio CGR/PFC ≤ 1), voire l'administration complémentaire de fibrinogène [29]. Certaines équipes, possédant des moniteurs portables de la coagulation, mesurent les modifications hématologiques par thrombo-élastométrie. L'administration d'acide tranexamique est indiquée en cas de saignement actif. L'emploi du *cell saver* (récupération peropératoire) est indiqué en cas de saignement massif anticipé.

Le maintien et/ou le renforcement de la contractilité utérine fait appel actuellement pendant la phase péri-opératoire aux ocytociques en raison des effets délétères de l'ergométrine : vasoconstriction puissante génératrice d'hypertension, d'ischémie myocardique, d'œdème pulmonaire, d'hémorragie cérébrale et de nausées-vomissements. Deux décès maternels survenu au Royaume-Uni après administration de 10 UI d'ocytocine chez des patientes à haut risque cardiovasculaire a relancé le débat sur les modalités d'administration de ce produit. L'ocytocine (Syntocinon®) entraîne une vasodilatation et une tachycardie plus importantes avec 10 unités qu'avec 5 [30]. Ces modifications surviennent presque instantanément après injection intraveineuse directe et peuvent interférer avec les effets hémodynamiques du saignement, de l'anesthésie et d'une embolie amniotique ou gazeuse. Ces effets hémodynamiques dose-dépendants posent la question de la dose optimale de l'ocytocine dans la césarienne programmée sans risque hémorragique particulier. Cinq unités d'ocytocine prévenaient de façon similaire le risque d'atonie et de pertes sanguines que des doses de 10, 15 ou 20 U. Il a même été montré qu'une dose de 0,5 UI d'ocytocine représente l'ED_{95} et représente donc la dose adéquate en routine pour la césarienne programmée. Pour la césarienne en cours de travail, une dose un peu plus importante est requise (3 UI) car les récepteurs utérins sont désensibilisés par l'administration préalable d'ocytocine pendant le travail. La durée d'administration de l'ocytocine après césarienne n'est pas précisément établie mais il semble qu'une perfusion continue au cours des 4 premières heures postopératoires soit adaptée. La dose à administrer pendant cette période n'est pas non plus bien précisée mais elle semble se situer autour de 30 ou 40 UI.

La carbétocine est un analogue de l'ocytocine dont la demi-vie est plus longue que celle de l'ocytocine (40 versus 10 min) conduisant à une durée d'action plus longue (de l'ordre de 4-5 heures après injection unique) et la dose recommandée de 100 µg [31]. Du fait de sa longue durée d'action, elle n'impose pas l'administration d'ocytocine en post-partum et se suffit à elle-même. Dans plusieurs études comparatives randomisées au cours desquelles la carbétocine en dose unique (100 µg) per-césarienne était comparée à une administration d'ocytocine (5 UI avec ou sans perfusion postopératoire de 10-40 UI selon la durée), les résultats semblent assez concordants en montrant globalement une réduction du taux de saignement et/ou de recours à des ocytociques additionnels [31]. L'emploi de la carbétocine en dose unique permet en plus de déperfuser la patiente très précocément après l'intervention et de s'inscrire dans un processus de réhabilitation rapide après césarienne.

Les effets de l'anesthésie locorégionale sur la contractilité utérine sont sans conséquence au cours de la césarienne. De même, au cours de l'anesthésie générale, l'action pressive utérine de la kétamine utilisée pour l'induction à une dose de 1,5 mg/kg est si transitoire qu'elle ne modifie pas le tonus utérin de façon significative. Il est largement admis qu'une concentration faible de 0,5 % d'halothane n'entraîne qu'une relaxation réduite du myomètre réversible par les ocytociques, n'augmente pas le saignement et améliore la qualité de l'anesthésie. Des effets identiques sont obtenus avec l'isoflurane (0,75 %), le sévoflurane (1 %) ou le desflurane (3 %). En revanche, l'administration à dose plus élevée d'un halogéné augmente significativement le saignement.

L'antibioprophylaxie permet de réduire le risque d'endométrite du post-partum d'environ 75 %. Bien que la césarienne en cours de travail avec rupture des membranes soit la situation obstétricale à risque infectieux le plus important, l'emploi d'une antibioprophylaxie en injection unique est recommandé dans les césariennes programmées [32]. L'antibiotique doit couvrir le spectre des germes rencontrés dans la flore génitale et de nombreuses bêtalactamines de première ou seconde génération représentent un choix cohérent. Il est traditionnel de réaliser l'injection d'antibiotique après le clampage du cordon pour ne pas soumettre le nouveau-né à cette antibiothérapie et c'est encore le choix fait par la conférence de consensus de la Sfar dans son actualisation en 2010 [32]. D'autres sociétés savantes ont jugé que les résultats associés à l'administration pré-opératoire étaient suffisamment convaincants (efficacité accrue et absence de risque néonatal) pour recommander que l'injection soit faite avant l'incision [33].

La prophylaxie de la maladie thrombo-embolique est très utile en raison du risque accru de phlébite après césarienne. Dans cette situation, la fréquence des phlébites est multipliée par 5 à 7 fois par rapport à un accouchement par voie basse. Par similitude aux autres situations à risque de thrombose, les héparines de bas poids moléculaire semblent le meilleur choix. Un protocole décrivant les recommandations françaises est présenté dans le Tableau 39-III [34].

Tableau 39-III Recommandations concernant le traitement antithrombotique préventif après césarienne (d'après [34]).

	Facteurs de risque	*Recommandation*
Risque faible	Aucun facteur de risque ou présence de < 3 facteurs suivants : – âge > 35 ans, obésité (IMC > 30 ou poids > 80 kg), varices, HTA – facteurs obstétricaux : césarienne, multiparité > 4, pré-éclampsie, alitement strict prolongé, hémorragie du post-partum… – maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, MICI en poussée, infection intercurrente systémique…)	Pas de traitement anticoagulant systématique en post-partum Bas antithrombose
Risque modéré	Antécédent de MTEV, avec facteur déclenchant temporaire lors de l'épisode antérieur Antécédent de MTEV avec facteur biologique de risque (autre que ceux cités ci-dessus) Présence d'un des facteurs biologiques de risque, asymptomatique et dépisté dans le cadre d'une MTEV familiale, surtout si : – déficit en AT, SAPL – mutation homozygote isolée 20210 A ou FV Leiden – anomalies hétérozygotes combinées (surtout mutation 20210 A + Leiden hétérozygote) Césarienne en urgence Césarienne et chirurgie pelvienne majeure associée Présence de ≥ 3 facteurs de risque faible	Traitement préventif par HBPM à dose forte (énoxaparine 4000 UI/j ou daltéparine 5000 UI/j) pendant six à huit semaines. La dose peut être réduite et la durée peut être plus courte lorsque le risque est moins important (ex. : césarienne en urgence sans autre facteur de risque associé : énoxaparine 20 mg ou daltéparine 2500 U pendant 7-14 jours) Bas antithrombose
Risque élevé	Antécédent de MTEV, sans facteur de risque retrouvé Antécédent de MTEV associé à l'un des facteurs biologiques de risque suivants : – déficit en AT, SAPL – mutation homozygote isolée 20210 A ou FV Leiden – anomalies hétérozygotes combinées (surtout mutation 20210 A + Leiden hétérozygote) Antécédent de MTEV lors d'une grossesse antérieure ou au cours d'un traitement œstrogénique	Traitement préventif à forte dose (énoxaparine 4000 UI/j ou daltéparine 5000 UI/j) pendant 6 à 8 semaines après l'accouchement Bas antithrombose
Risque majeur	Antécédent de MTEV multiples Malades traitées au long cours par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie : – déficit en AT symptomatique – SAPL (clinique et biologique)	AVK durant 3 mois au minimum Bas antithrombose

AT : antithrombine ; AVK : antivitamines K ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; MTEV : maladie veineuse thrombo-embolique ; SAPL : syndrome des antiphospholipides.

Anesthésie générale en obstétrique : grands principes

La réalisation d'une anesthésie générale en obstétrique est régentée par la nécessité de prévention du syndrome de Mendelson, d'une oxygénation maternelle satisfaisante, d'une perfusion placentaire et d'une oxygénation fœtale suffisantes, d'une profondeur anesthésique permettant l'acte chirurgical sans retentissement néonatal excessif. Le risque d'intubation difficile est toujours présent et justifie la connaissance des algorithmes de prévention et de prise en charge. La vérification que les matériels adéquats sont bien disponibles est indispensable [35].

La pré-oxygénation est indispensable chez la femme enceinte à terme chez laquelle l'apnée lors de l'induction de l'anesthésie générale produit une hypoxémie plus rapide et plus profonde qu'en dehors de la grossesse. Une valeur de FeO_2 supérieure à 95 % est atteinte plus rapidement chez la femme enceinte qu'en dehors de la grossesse en raison d'une plus faible capacité vitale et cette valeur peut être atteinte soit après 2 minutes de ventilation calme soit après 10 inspirations profondes mobilisant la capacité vitale.

L'induction en « séquence rapide » reste actuellement la technique la plus sûre pour l'induction de l'anesthésie générale en obstétrique. Elle débute par la manœuvre de Sellick qui doit être expliquée préalablement à la patiente. Cette manœuvre doit être réalisée systématiquement lors de l'induction générale de l'anesthésie générale chez toutes les parturientes, même si son utilité a été souvent mise en doute. La pression sur le cartilage cricoïde repousse la trachée en arrière et occlut la lumière œsophagienne. Elle est de plus en plus fortement appliquée au cours de l'induction et doit être maintenue jusqu'au gonflement du ballonnet et après vérification de la bonne position de la sonde d'intubation. La pression doit être limitée à 20 à 30 newtons afin de réduire le risque d'inconfort de la patiente et la dégradation des conditions laryngoscopiques. Le thiopental est administré à 5 à 7 mg/kg afin de limiter l'incidence des mémorisations sans augmenter la sédation néonatale [36]. En cas de contre-indication (allergie connue au thiopental, porphyrie), les autres agents d'induction sont utilisables. La kétamine, rarement employée en première intention, permet une induction de qualité chez l'asthmatique ou en cas de situation hémodynamique inquiétante. À la dose maximale de 1,5 mg/kg, ses effets sur la musculature utérine sont négligeables, de même que les effets dépresseurs néonataux. Il est intéressant de souligner que la dépression néonatale peut être réduite par l'administration de l'agent d'induction pendant une contraction utérine (lorsqu'il s'agit d'une césarienne en cours de travail) au cours de laquelle la perfusion placentaire est considérablement diminuée. Bien qu'il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique, le propofol peut être utilisé à tous les termes de la grossesse car les études chez l'animal à des doses équivalentes aux doses humaines thérapeutiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Lors de l'anesthésie pour césarienne, les études indiquent en général l'absence de retentissement fœtal/néonatal lorsque la dose d'induction est inférieure ou égale à 2,5 mg/kg. L'anesthésie totale intraveineuse peut aussi être employée soit avec une dose d'entretien inférieure ou égale à 6 mg/kg/h soit avec objectif de concentration. La dose d'induction doit être significativement réduite en cas de pathologie cardiovasculaire sévère sous-jacente. Le propofol est excrété en faibles quantités dans le lait maternel et l'exposition du nouveau-né à partir du lait maternel est moindre qu'après transfert transplacentaire. Ainsi, l'allaitement maternel ne doit pas nécessairement être arrêté pendant 24 heures après administration d'une dose unique ou après administration de courte durée.

L'induction est suivie par l'injection de la succinylcholine (1 mg/kg) et l'intubation peut être effectuée en 50 secondes en moyenne, temps plus court qu'en dehors de la grossesse du fait du haut débit cardiaque des parturientes. Le monitorage de la curarisation est indispensable afin d'évaluer le délai optimum d'intubation et de détecter une décurarisation lente secondaire à un déficit en pseudocholinestérases.

Après la dose de succinylcholine, le choix du myorelaxant pour le reste de l'intervention est largement ouvert car la plupart des curares non dépolarisants, très hydrosolubles, ne passent la barrière placentaire qu'en faible proportion et ne produisent donc pas de curarisation néonatale. En raison de la durée moyenne d'une césarienne, les curares d'action intermédiaire, tels que le rocuronium ou l'atracrium, semblent les plus adaptés. Une intubation difficile ou impossible survient dans 1 cas pour 250, c'est-à-dire avec une fréquence 3 à 10 fois plus grande que dans la population générale [37]. Il est essentiel d'accepter l'échec d'intubation (dès lors que l'emploi d'un mandrin long béquillé n'a pas été efficace) et d'assurer l'oxygénation soit par ventilation manuelle au masque facial soit au mieux par l'insertion d'un masque laryngé. Le masque laryngé Fastrach® permet l'intubation et répond à cette situation de crise, de même que les nouvelles techniques de vidéolaryngoscopie.

La technique classique consiste en l'administration jusqu'à l'extraction du mélange gazeux suivant : oxygène (50 %) – N_2O (50 %) et halothane (0,5 %). Il est inutile dans le cadre d'une grossesse normale d'utiliser une FiO_2 supérieure. Les anesthésiques halogénés modernes peuvent se substituer à l'halothane et permettent également de réduire le risque de réveil peropératoire et de mémorisation d'une partie ou de tout l'acte opératoire. Cette technique procure cependant une anesthésie assez légère et la valeur de l'index bispectral oscille souvent entre 50 et 70, notamment lors de l'intubation, de l'incision et de l'extraction. Pour obtenir une profondeur d'anesthésie suffisante (index bispectral entre 40 et 60 % chez 80 à 100 % des sujets) avec le sévoflurane en présence d'un mélange équimolaire de N_2O, une concentration télé-expiratoire entre 1,2 et 1,5 % est nécessaire. Avec ou sans N_2O, une concentration d'au moins 0,7 MAC permet d'éviter la mémorisation mais grâce à sa faible solubilité et sa captation rapide, le N_2O reste très utile au cours de la césarienne. Pour éviter que ce dosage ne compromette le tonus utérin, il est possible de réduire la concentration de sévoflurane après l'extraction et après l'injection d'un morphinique. Lorsque la césarienne est réalisée chez une parturiente en travail, une concentration télé-expiratoire de sévoflurane de 1 % suffit à maintenir un BIS inférieur ou égal à 50. La grossesse ne potentialise pas l'effet hypnotique du sévoflurane. La diminution de la MAC (immobilité lors d'un stimulus douloureux) en cours de grossesse n'est pas liée à un effet sur le cerveau mais plus probablement à un effet sur la moelle.

Les modifications physiologiques de la grossesse expliquent certaines particularités lors du monitorage par oxymétrie pulsée et par capnographie. Il existe un élargissement du gradient alvéolo-artériel en oxygène traduisant les anomalies marquées

des rapports ventilation-perfusion et un pincement du gradient alvéolo-artériel en CO_2 de l'élévation du débit cardiaque chez la femme enceinte.

Une inquiétude croissante a traversé le monde anesthésique à la suite des travaux expérimentaux ayant mis en évidence un risque accru de neurotoxicité (apoptose) après application de différents agents anesthésiques chez le rat nouveau-né. Pratiquement tous les anesthésiques généraux ont été accusés d'un tel surcroît de risque [38]. Cependant, les rares études épidémiologiques réalisées en obstétrique ne montrent pas d'anomalie de développement des fonctions cognitives chez les enfants nés de mère ayant reçu une anesthésie générale pour l'accouchement.

En raison de la réduction drastique du nombre d'anesthésies générales pour césarienne (moins de 6 % en France aujourd'hui [3]), les modalités de formation et de maintien de la compétence deviennent un problème critique, d'autant que les situations résiduelles au cours desquelles l'anesthésie générale est requise sont rarement des situations qui se prêtent à l'enseignement. Le développement des techniques de simulation est aujourd'hui une solution adéquate qui doit être mise en œuvre dans tous les programmes d'enseignement de l'internat.

Anesthésie locorégionale pour césarienne

La rachianesthésie s'est beaucoup développée en obstétrique. Cette technique s'est largement imposée par rapport à l'anesthésie péridurale pour les césariennes programmées.

Rachianesthésie pour césarienne non urgente

RACHIANESTHÉSIE CONVENTIONNELLE (EN INJECTION UNIQUE)

Classiquement, les reproches essentiels faits à la rachianesthésie concernent les risques de céphalées post-rachicentèse, de mauvaise prédictibilité du bloc, d'instabilité hémodynamique avec retentissement maternofœtal et l'impossibilité d'effectuer une analgésie postopératoire puissante et suffisamment durable.

Les céphalées post-rachianesthésie sont longtemps restées l'obstacle le plus important à l'emploi de la rachianesthésie en obstétrique car l'incidence des céphalées post-rachicentèse y était particulièrement élevée. La situation s'est radicalement transformée avec l'usage des aiguilles dites « pointe-crayon » de faible diamètre. L'incidence des céphalées après rachianesthésie pour césarienne s'établissait autour de 15 % (3 à 25 %) avec des aiguilles 25 gauge Quincke. Elle est maintenant inférieure ou égale à 0,5 % avec les aiguilles 27 gauge ayant une pointe-crayon. Le caractère mineur ou modéré de ces céphalées, lorsqu'elles surviennent, est une autre conséquence très importante de ces mesures. Ainsi, le recours au *blood-patch* est-il considérablement limité. La rachianesthésie comporte finalement moins d'inconvénient que la péridurale pour laquelle les céphalées post-brèche dure-mérienne accidentelle sont bien plus sévères et guère plus rares. Le problème de la prédictibilité du bloc, bien qu'inhérent à toute rachianesthésie en injection unique, est particulièrement complexe à appréhender dans le cadre de la césarienne. En effet, le nombre de facteurs intervenant et la variabilité interindividuelle sont tous deux majorés. La forte stimulation péritonéale existant au cours de la césarienne impose d'obtenir un niveau supérieur d'anesthésie classiquement à T4. Par ailleurs, en dehors de situations très particulières, il faut éviter tout adjuvant sédatif à l'ALR (y compris une prémédication) avant l'extraction fœtale et si possible pour le reste de l'intervention (du fait d'un risque accru d'accident respiratoire chez la parturiente). En conséquence, toute imperfection du bloc sensitif est pleinement ressentie par la parturiente. L'existence d'un bloc sensitif différentiel lors de l'ALR, établi initialement en dehors de la grossesse, explique également un certain nombre d'insuffisances durant la césarienne sous rachianesthésie. En effet, le niveau sensitif supérieur testé au froid-chaud ou au pique-touche est plus céphalique et moins intense que celui déterminé par la perte de sensation du toucher léger ou de la stimulation électrique supramaximale. Pourtant, seul ce dernier correspond à une anesthésie chirurgicale complète. En utilisant ce critère, le niveau sensitif supérieur d'anesthésie doit atteindre T5 pour éliminer le risque de douleurs viscérales résiduelles au cours de la césarienne. La concentration de la bupivacaïne a peu ou pas d'influence sur le bloc obtenu. Il en est de même des paramètres morphologiques (poids, taille) en tout cas avec la bupivacaïne hyperbare. La dose et la nature des produits injectés sont les paramètres les plus importants à considérer.

Il est classique de considérer qu'une dose réduite d'anesthésique local doit être utilisée en rachianesthésie pour césarienne. En effet, il est bien établi qu'il existe une sensibilité accrue à l'anesthésie (générale ou locorégionale) au cours de la grossesse. Ainsi, si l'on prend la bupivacaïne 0,5 % comme produit de référence, la dose usuellement recommandée était de l'ordre de 10 mg (2 mL) pour obtenir un niveau sensitif supérieur d'anesthésie à T4. Cependant, lorsque la bupivacaïne est utilisée seule à la dose de 10 à 11 mg, l'incidence des douleurs viscérales ressenties par les parturientes peut atteindre 50 %. L'augmentation de la dose de bupivacaïne utilisée en rachianesthésie permet de réduire l'incidence et l'intensité des douleurs viscérales. Ainsi, de nombreux travaux montrent qu'en utilisant 12,5 mg (2,5 mL) de bupivacaïne 0,5 % isobare ou hyperbare, ces douleurs sont réduites en intensité et ne persistent en fait que rarement ; cependant, cette dose plus importante entraîne plus souvent une extension du bloc anesthésique aux métamères cervicaux justifiant du recours à une autre stratégie. L'association d'un morphinique liposoluble (fentanyl ou sufentanil) à la bupivacaïne a révolutionné la qualité de l'anesthésie rachidienne obtenue pour la césarienne. Son efficacité, retrouvée par voie péridurale, est encore plus prononcée par voie intrathécale. Elle permet ainsi de limiter considérablement, voire de faire totalement disparaître les douleurs viscérales au cours de la césarienne. Dans ces conditions, l'ED_{95} de la bupivacaïne hyperbare est de 11 mg et celle de la bupivacaïne isobare de 13 mg. Le choix entre bupivacaïne isobare ou hyperbare a fait l'objet d'une controverse souvent plus passionnelle qu'objective. Avec une dose de 12,5 mg (2,5 mL) d'une solution isobare ou hyperbare, il est apparu que le délai d'installation, l'extension céphalique maximale et la durée d'anesthésie étaient en moyenne équivalents. La qualité du bloc sensitif, le pourcentage d'hypotension et les doses requises d'éphédrine étaient également comparables dans les deux groupes. La seule différence retrouvée concerne la durée du bloc moteur qui était significativement plus longue avec la bupivacaïne isobare. Cette équivalence globale des deux solutions n'est pas observée en dehors de la grossesse ; en effet, dans ce cas, la bupivacaïne isobare donne un bloc sensitif nettement moins étendu (de 3 à 5 segments) mais plus dense et plus durable que celui obtenu avec la bupivacaïne hyperbare. La majorité des auteurs préconisent cependant l'usage de bupivacaïne hyperbare

pour la césarienne car ils considèrent que la prédictibilité de l'extension du bloc est moins fiable avec la solution isobare, d'autant qu'elle ne peut être modulée par la déclivité. La lidocaïne ne doit plus être utilisée en rachianesthésie compte tenu de sa plus grande neurotoxicité maintenant bien établie.

Plusieurs études ont comparé les différents anesthésiques locaux entre eux dans cette indication. De façon assez prévisible, la lévobupicaïne est un peu moins puissante que la bupivacaïne (rapport des ED_{95} lévobupivacaïne/bupivacaïne : 0,71-0,97 selon les études), la lévobupicaïne est un peu plus puissante que la ropivacaïne (rapport des ED_{95} lévobupivacaïne/ropivacaïne : 1,2-1,5 selon les études) et la bupicaïne est plus puissante que la ropivacaïne (rapport des ED_{95} bupivacaïne/ropivacaïne : 1,5-1,7 selon les études) [Figure 39-4] [11].

Plusieurs équipes se font l'écho d'une efficacité anesthésique satisfaisante lorsque des doses plus faibles (par exemple, inférieures à 8 mg pour la bupivacaïne) sont employées, mettant en cause le bien-fondé des ED_{95} présentées plus haut. Dans une anlayse récente de la littérature cependant, il est bien montré que l'emploi de faibles doses d'anestéhsique local (qui permettent une réduction du taux d'hypotension artérielle maternelle) est associé à une qualité d'anesthésie insuffisante avec augmentation du recours à des analgésiques complémentaires en cours d'intervention, de recours à l'anesthésie générale (rare cependant) et une augmentation du taux d'événements indésirables maternels [39].

La dose intrathécale efficace de fentanyl à additionner à la bupivacaïne est comprise entre 6,25 et 10 µg et celle de sufentanil est de 2,5 µg. L'augmentation des doses au-delà de ces seuils n'améliore pas la qualité de l'anesthésie et majore les effets secondaires maternels (prurit notamment). Contrairement à ce qui est observé avec la morphine, l'incidence des nausées n'est pas augmentée avec le fentanyl ou le sufentanil ; elle est même réduite en raison du meilleur blocage des afférences viscérales. Enfin, il n'existe aucun effet néonatal. L'association d'un morphinique liposoluble à la bupivacaïne représente donc actuellement la meilleure technique pour optimiser la prédictibilité et la qualité d'une rachianesthésie conventionnelle (c'est-à-dire en « injection unique ») pour la césarienne. Cette qualité d'anesthésie obtenue constitue l'avantage essentiel de la rachianesthésie par rapport à l'anesthésie péridurale.

La clonidine associée à la bupivacaïne intrathécale, dans le cadre des césariennes programmées, n'améliore que partiellement la qualité de l'anesthésie en peropératoire par rapport à la bupivacaïne seule. Il n'existe pas aujourd'hui d'étude ayant comparé directement l'effet d'un morphinique liposoluble et de la clonidine dans cette indication. L'adjonction de fentanyl à la clonidine et à la bupivacaïne fournit en revanche une qualité d'anesthésie parfaite, montrant ainsi le rôle déterminant de l'adjonction d'un morphinique liposoluble. Il est probable qu'une dose de 30 µg produise un effet analgésique peropératoire suffisant. La clonidine intrathécale procure une analgésie postopératoire modérée et uniquement précoce à la dose de 75 µg. L'effet antihyperalgésique requiert l'emploi de 150 µg (effet non significatif avec 75 µg).

L'hypotension artérielle est l'effet indésirable le plus fréquent, le plus marqué, et le plus préoccupant de la rachianesthésie pour césarienne. L'hypotension artérielle survient dans 55 à 90 % des cas avec la rachianesthésie, et dans 30 à 40 % des cas seulement avec l'anesthésie péridurale (voire moins en cas de péridurale utilisée pour une césarienne urgente en cours de travail) [26]. Elle est par ailleurs volontiers plus brutale et plus profonde au cours de la rachianesthésie. L'hypotension lorsqu'elle est sévère peut provoquer des troubles de conscience et s'accompagner d'une inhalation du contenu gastrique. Elle est également responsable d'une diminution du débit utéroplacentaire qui peut entraîner une hypoxémie fœtale, voire une acidose surtout si l'hypotension est profonde et se prolonge (plus de 3 à 4 minutes). On remarque que la découverte d'une acidose sur la gaz du sang au cordon (artère ombilicale [AO]) à la naissance n'a pas nécéssairement une valeur péjorative. En effet dans la majorité des cas, il s'agit d'une acidose respiratoire (c'est-à-dire avec élévation de la $PaCO_2$) qui s'explique par le fait que pendant la courte période d'hypotension maternelle, la baisse du débit utéroplacentaire ne permet plus l'élimination complète du CO_2, ce qui se traduit par une hypercapnie fœtonéonatale. Pour connaître le mécanisme exact de l'acidose (et ne pas attribuer systématiquement celle-ci à une cause métabolique avec un taux de lactate élevé), il faut réaliser des gaz du sang complets, incluant une mesure de la $PaCO_2$ sur l'AO. Lorsqu'il s'agit d'une cause respiratoire, la correction est très rapide et n'a aucune valeur péjorative. Par ailleurs, même en cas d'acidose métabolique, le seuil définissant un surcroît de risque est un pH AO inférieur à 7,00. Or dans la majorité des cas, l'acidose observée après la naissance est très modérée et même si elle est secondaire à une hypotension artérielle, elle ne peut être mise en cause dans le pronostic à long terme qu'exceptionnellement.

La mise en décubitus latéral gauche partiel pour limiter la compression cave est insuffisante pour prévenir l'hypotension artérielle. L'usage d'un préremplissage de 10 à 20 mL/kg, voire 30 mL/kg de cristalloïdes a longtemps été utilisé mais s'avère inefficace à réduire significativement le risque d'hypotension artérielle [40]. En revanche, le préremplissage par un colloïde réduit efficacement la fréquence de l'hypotension artérielle et le

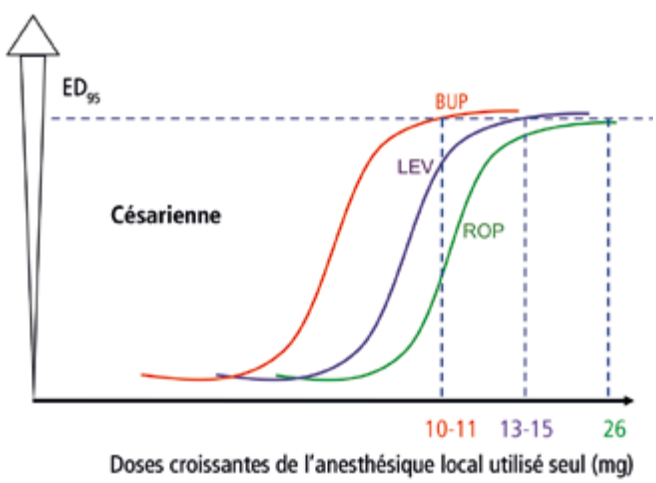


Figure 39-4 Puissance anesthésique relative de la lévobupivacaïne (LEV), ropivacaïne (ROP) et bupivacaïne (BUP) par voie intrathécale. Pour la voie intrathécale, les courbes dose-réponse sont éloignées l'une de l'autre. Il existe donc une différence importante au niveau des ED_{50} qui sont alors bien différentes mais il existe aussi des différences de puissance franches même au niveau de l'ED_{95} : 26 mg avec la ropivacaïne et seulement 10 à 11 mg pour la bupivacaïne.

recours à un vasopresseur. En France, l'usage de cette stratégie reste confidentiel en raison de la persistance inexpliquée d'une contre-indication à l'emploi des hydroxyéthylamidons chez la femme enceinte. Au cours des dernières années a été introduit un nouveau concept : celui du coremplissage qui comporte l'administration à haut débit (et nécessite donc une canule intraveineuse de large calibre) débutée au moment de l'injection intrathécale de l'anesthésique local. Le coremplissage avec un cristalloïde procure une prévention contre l'hypotension artérielle meilleure que celle fournie par le préremplissage avec ces mêmes cristalloïdes à condition d'utiliser un volume de 20 mL/kg et pourrait être aussi efficace que le coremplissage avec un colloïde. De plus, le coremplissage avec un colloïde est aussi efficace que le préremplissage par colloïde [40]. Il semble que le mécanisme de prévention de l'hypotension après remplissage passe par une augmentation du débit cardiaque maternel qui peut augmenter de 10 à 20 % et permet de se positionner à une valeur suffisamment haute pour compenser la baisse induite par la vasodilatation de la rachianesthésie. Les effets du remplissage sur la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique sont variables et apparemment non prévisibles.

Le développement de moniteurs de débit cardiaque non invasifs permettra probablement dans les prochaines années un monitorage plus précis qui pourrait alors mieux intégrer les différents paramètres hémodynamiques et donc développer des stratégies variables selon les situations. Lorsque l'on examine les effets de l'anesthésie locorégionale sur le débit cardiaque maternel, des résultats très variables apparaissent. Traditionnellement, le débit cardiaque diminue et cette baisse est corrélée avec la survenue d'une acidose fœtale. Du fait de l'absence d'autorégulation du lit vasculaire placentaire, il est fait l'hypothèse que la baisse du débit sanguin utéroplacentaire est l'intermédiaire obligé entre la baisse du débit cardiaque et la baisse de la pression artérielle d'une part et l'acidose fœtale d'autre part. En réalité, dans le cadre d'une grossesse normale, la baisse du débit cardiaque n'entraîne pas nécessairement d'effet délétère sur le pH artériel ombilical dès lors que la pression artérielle est maintenue d'autant que le débit utéroplacentaire est physiologiquement en excès et peut tolérer une baisse transitoire de l'apport en oxygène. La recherche des dernières années montre que la baisse du débit cardiaque secondaire à la baisse du retour veineux par le bloc sympathique n'est en fait pas la règle et que prédomine au contraire une vasodilatation artérielle (baisse de post-charge) qui peut être associée à une augmentation du débit cardiaque si les conditions s'y prêtent par ailleurs. Parmi les facteurs qui ont une grande importance dans la nature de la réponse en débit, la réponse en fréquence cardiaque après la rachianesthésie semble essentielle. Lorsque la fréquence cardiaque s'accélère, le débit cardiaque a tendance à augmenter [41] : en revanche, les situations qui favorisent la bradycardie (notamment la perfusion d'une dose élevée d'un agent alpha-adrénergique tel que la phényléphrine) sont associées à un plus fort risque de baisse du débit cardiaque.

Outre le remplissage vasculaire et la dose d'anesthésique local (donc l'extension du bloc sympathique), les autres facteurs, souvent intriqués entre eux, qui influencent le débit cardiaque incluent la position maternelle, le nombre de fœtus, les antécédents et l'existence d'une pathologie obstétricale, l'injection d'ocytocine, les modalités d'extraction du fœtus et le recours à une pression fundique, la césarienne pendant ou en dehors du travail, enfin la nature et la posologie des agents vasopresseurs.

En pratique, plusieurs stratégies de prévention de l'hypotension sont possibles mais il faut en tout cas rejeter le préremplissage traditionnel avec un cristalloïde. Il est également nécessaire de se souvenir qu'aucune de ces techniques ne permet d'éviter complément la survenue d'une hypotension artérielle après la rachianesthésie et d'éliminer le recours à une dose complémentaire de vasopresseur. La prévention efficace de l'hypotension avec un vasopresseur apparaît donc comme une mesure systématique indispensable. Le produit traditionnellement proposé est l'éphédrine dont l'action bêta préserve le mieux et le plus constamment le débit utéroplacentaire sur les modèles expérimentaux. Son administration prophylactique par voie intramusculaire a été abandonnée car sa cinétique de résorption est variable ce qui peut entraîner une inefficacité ou au contraire des à-coups hypertensifs. Plusieurs études ont en revanche démontré l'intérêt de son administration prophylactique par perfusion intraveineuse. Cependant, malgré des débits conséquents (2 à 5 mg/min) l'hypotension reste fréquente. D'autre part, l'emploi de doses importantes d'éphédrine peut avoir des conséquences maternelles (tachycardie supraventriculaire, troubles du rythme) et surtout fœtales. L'éphédrine, surtout à forte dose (≥ 30 mg) est responsable d'une acidose métabolique fœtale avec hyperlactatémie et ceci indépendamment de l'hypotension artérielle. Le mécanisme est lié au passage transplacentaire élevé de l'éphédrine (≥ 80 %) et à son effet bêta qui stimule la glycogénolyse hépatique fœtale, produisant du lactate et une acidose métabolique [42]. La phényléphrine en revanche traverse moins la barrière placentaire, est plus dégradée par le fœtus et ne possède pas d'effet bêta.

Lorsque la phényléphrine est utilisée, elle peut l'être en bolus administrés en réponse à la baisse de la pression artérielle maternelle : dans ce cas, pour éviter tout retard d'administration, une mesure de la pression artérielle toutes les minutes est recommandée et des bolus de phényléphrine injectés de façon répété pour maintenir la pression artérielle autour de sa valeur de base. La dose unitaire qui permet de corriger efficacement une hypotension artérielle est de l'ordre de 150 µg, ce qui correspond à la prise en charge habituelle avec des bolus de 100 µg à la demande. En réalité, la plupart des équipes utilisent une perfusion continue de phényléphrine en prévention de l'hypotension. Cette stratégie est très efficace et peut faire disparaître les symptomes maternels qui accompagnent l'hypotension. Le protocole idéal d'administration reste mal précisé car les études qui ont évalué ce point ont employé des protocoles rigides qui ne permettent pas de tirer de conclusion directe. Une perfusion de 25 à 50 µg/min éventuellement associée à des bolus supplémentaires de 50 à 100 µg semble adéquate. Une option pourrait être de donner en plus un bolus de phényléphrine immédiatement après l'injection intrathécale (période où se développe l'hypotension). La titration du débit se fait alors sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque (marqueur subrogé du débit cardiaque) afin d'éviter la bradycardie. Il semble plus logique de réduire le débit de phényléphrine plutôt que d'administrer un anticholinergique car il existe un risque d'hypertension artérielle [41]. L'association de phényléphrine à l'éphédrine peut aussi réduire par ailleurs le risque de bradycardie observée avec la phényléphrine seule.

La phényléphrine est associée à une PO_2 du sang veineux ombilical plus basse qu'avec l'éphédrine, traduisant probablement son effet vasoconstricteur puissant avec augmentation des résistances vasculaires placentaires. Si cette diminution est modérée et n'a pas d'effet chez le fœtus normal, il pourrait en être autrement en cas

de grossesse pathologique et de fœtus plus dépendant de l'oxygénation maternelle. Dans ce contexte, l'éphédrine garde toute sa place [43].

RACHIANESTHÉSIE-PÉRIDURALE COMBINÉE (RPC)

La première étude comparative (RPC versus péridurale) a été publiée dans le cadre de la césarienne programmée en 1988. Toutes les parturientes ayant bénéficié de la RPC ont eu une analgésie excellente contre 74 % (11/15) seulement des femmes ayant reçu une anesthésie péridurale. La rachianesthésie était effectuée avec 7,5 à 10 mg de bupivacaïne hyperbare, complétée trois fois sur quatre par une injection péridurale pour étendre le bloc à T4. Le bloc moteur était également meilleur avec la RPC et l'incidence de l'hypotension n'était pas accrue. La même équipe a comparé la RPC (7,5 mg de bupivacaïne intrathécale + un complément de 54 ± 7 mg en péridurale) à la rachianesthésie en injection unique (12,5 mg) et a conclu que les deux techniques fournissaient une bonne anesthésie chirurgicale. L'hypotension (sans éphédrine prophylactique) survenait dans 2/3 des cas avec les deux techniques, mais elle était plus tardive avec la RPC.

La question se pose de savoir si l'on peut considérer la RPC comme la technique d'ALR optimale pour la césarienne programmée. Les arguments pour cette attitude ne manquent pas : 1) les effets hémodynamiques systémiques sont modestes et/ou retardés et donc assez faciles à prévenir grâce à une perfusion prophylactique de vasopresseurs ; 2) l'effet sur l'hémodynamique utérine est neutre tout comme avec la péridurale ; 3) le niveau supérieur du bloc est contrôlable et donc jamais excessif ; 4) le bloc peut être renforcé et/ou prolongé si besoin, rendant le recours à l'anesthésie générale exceptionnelle.

Les arguments contre l'emploi de la RPC sont néanmoins importants : 1) l'installation de l'anesthésie est moins rapide qu'avec la rachianesthésie conventionnelle ; 2) il existe un risque de brèche dure-mèrienne de gros diamètre avec l'aiguille de Tuohy et de brèche vasculaire lors de la montée du cathéter. En raison de la qualité des résultats obtenus en rachianesthésie conventionnelle depuis qu'un morphinique liposoluble est associé à la bupivacaïne, la préférence pour une technique simple paraît légitime pour les césariennes programmées sans difficulté prévisible. En revanche, la RPC est à privilégier dans toutes les situations délicates (grossesse multiple, césarienne itérative avec risque d'adhérences péritonéales, toxémie gravidique, pathologie nécessitant une parfaite stabilité hémodynamique) et les situations où le risque d'un recours à l'anesthésie générale (par échec de l'ALR) serait problématique (risque connu d'intubation difficile par exemple).

Césarienne urgente

Cette situation expose au risque le plus élevé de complications maternelles anesthésiques et tous les auteurs s'accordent à dire que l'anesthésie locorégionale doit y être privilégiée chaque fois que possible. Ce n'est en effet que pour les césariennes réalisées en hyper-urgence (délai décision-extraction inférieur à 5 minutes) que l'anesthésie générale est pratiquement irremplaçable. Dans tous les autres cas, l'anesthésie locorégionale est de rigueur. Elle permet d'obtenir des scores néonataux identiques ou meilleurs que ceux obtenus avec l'anesthésie générale. Lorsque le temps presse et que la patiente n'a pas bénéficié jusque là d'anesthésie, la rachianesthésie avec une injection unique (bupivacaïne hyperbare 10 mg avec sufentanil 2,5 µg par exemple) est la plus indiquée. Il faut cependant savoir que la rachianesthésie n'est pas toujours simple à réaliser, surtout en urgence et en situation de stress. On choisira alors une aiguille pointe crayon 25G (et non 27G) et la ponction sera faite par un praticien experimenté pour réduire le temps décision-extraction. À l'inverse lorsqu'une péridurale était déjà utilisée pour le travail et qu'une césarienne semi-urgente (délai prévu décision-extraction > 5 minutes), l'extension de l'anesthésie péridurale est la méthode de choix. L'injection de 20 mL de lidocaïne 2 % adrénalinée au 1/200 000 permet – quelles que soient la durée préalable du travail et la dose d'anesthésique local antérieurement utilisée – d'atteindre un niveau d'anesthésie chirurgicale en 5 à 7,5 minutes dans la plupart des cas et en moins de 12,5 minutes dans tous les cas [44]. Cette proposition a l'avantage d'une grande simplicité et son efficacité est excellente à condition de s'être assuré que la péridurale produisait une analgésie efficace et symétrique au cours du travail. L'agent anesthésique de choix pour cette situation est soit la ropivacaïne soit la lidocaïne adrénalinée : la première donnant la meilleure qualité de bloc dans les études, la seconde donnant l'installation la plus rapide. La bupivacaïne et la lévobupivacaïne sont associées à une qualité de bloc et une vitesse d'installation insuffisantes conduisant à un taux de supplémentation plus élevé [45]. L'adjonction d'un opiacé liposoluble est facultative si le protocole d'analgsie pendant le travail en comportait déjà. Dans tous les cas, la communication entre les équipes est essentielle pour réduire le temps de préparation et améliorer le pronostic, notamment dans les grandes urgences. Une codification des urgence obstétricales a été d'abord mise en œuvre au Royaume-Uni puis adapté plus récemment en France en utilisant un code couleur (rouge-orange-vert).

Analgésie après césarienne

La nécessité d'obtenir une analgésie efficace après césarienne tient à plusieurs raisons : il s'agit d'une intervention très douloureuse et une consommation de morphine par pompe autocontrôlée (PCA) de 60 mg (extrêmes = 14-125 mg) pour les 24 premières heures est habituelle. À la douleur de la cicatrice vient s'ajouter la douleur des contractions utérines augmentée par l'administration des ocytociques de telle sorte que la douleur est intense pendant les 24 à 48 premières heures puis s'estompe progressivement. La douleur post-césarienne peut être un obstacle important à la relation mère-nouveau-né et tout doit être fait pour que cette relation s'instaure dans les meilleures conditions. Plusieurs études ont comparé les principales méthodes d'analgésie morphinique après césarienne et aboutissent aux mêmes conclusions [46] : 1) l'administration intramusculaire à la demande ne procure ni analgésie efficace ni satisfaction maternelle ; 2) l'emploi de l'analgésie intraveineuse autocontrôlée aboutit à une analgésie modérément efficace mais est associée à une satisfaction maternelle importante ; 3) l'utilisation de la voie périmédullaire procure analgésie et satisfaction importantes.

Cependant la morphine péridurale ou intrathécale n'est pas utilisée de façon universelle en raison de l'incidence très élevée (souvent supérieure à 50 % des patientes) des nausées-vomissements et du prurit d'une part et du risque de dépression respiratoire. Les études ont donc cherché à maintenir cette analgésie puissante tout en tentant de réduire l'incidence de ces effets indésirables.

La réduction de la dose n'est pas envisageable lorsque la morphine est utilisée seule par voie péridurale car des études dose-réponse ont montré clairement que la dose optimale est de 4 à 5 mg. À l'inverse, par voie intrathécale, la réduction progressive des doses permet de dire que la dose maximale à utiliser est de 0,1 à 0,2 mg [47]. L'augmentation des doses au-delà ne permet pas d'améliorer la puissance analgésique car il semble exister un effet plafond mais augmente la durée de l'analgésie et la fréquence des effets indésirables. La dose de 0,2 mg de morphine intrathécale procure une analgésie d'environ 24 heures sans désaturation artérielle et l'incidence des nausées et du prurit est moindre avec 0,1 mg.

En associant un anti-inflammatoire non stéroïdien à une dose réduite de morphine péridurale (2-3 mg), l'analgésie obtenue est aussi bonne qu'avec l'injection unique de 4 à 5 mg de morphine seule. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) constituent donc un puissant complément de la morphine administrée par voie péridurale, intrathécale intraveineuse par PCA ou sous-cutanée ou orale. À condition de limiter leur dose et leur durée de prescription, et de respecter leurs contre-indications véritables, ces produits sont associés à une tolérance maternelle excellente. Lorsqu'administré seul, le paracétamol est insuffisant pour assurer l'analgésie des premières 24 heures après une césarienne. Il constitue en revanche un complément intéressant et dépourvu des effets secondaires de l'analgésie morphinique. L'association paracétamol-AINS est plus efficace que chacun des deux antalgiques pris séparément (pour potentialiser une analgésie par morphine PCA intraveineuse). L'injection de morphine intrathécale ou péridurale est devenue très habituelle pour les raisons invoquées plus haut. L'introduction du TAP block (*Transversus Abdominis Block*) au cours des dernières années a conduit à tester l'intérêt de ce bloc au décours de la césarienne. Il semble que ce bloc puise être considéré comme une alternative à l'emploi de morphine périmédullaire. Son efficacité est légèrement moindre mais les effets indésirables sont égalemet moindres. Son association ne procure pas d'avantage par rapport à la morphine périmédullaire.

En raison de la simplification de la technique de la césarienne (non fermeture péritonéale), la douleur postopératoire est réduite et les anomalies du transit intestinal sont très limitées. La réalimentation postopératoire peut être reprise d'emblée et l'analgésie administrée par voie orale dès la période postopératoire immédiate. Cette stratégie doit s'inscrire dans un véritable programme de réhabilitation postcésarienne associant une reprise précoce des boissons et de l'alimentation, une déperfusion rapide, le retrait précoce des « tuyaux » et notamment de la sonde vésicale, le lever précoce permis par une analgésie multimodale puissante et administrée per os [48].

Les analgésiques morphiniques passent dans le lait maternel et pour les produits liposolubles peuvent même s'y trouver concentrés par rapport au plasma. Cependant l'évaluation des concentrations lait/plasma ainsi que les scores neurocomportementaux des nouveau-nés indiquent que la morphine (même en PCA intraveineuse où les doses sont élevées) peut être utilisée sans danger alors qu'il semble judicieux d'éviter l'emploi de la péthidine. Les anti-inflammatoires traversent également la barrière et sont détectables dans le lait maternel mais les concentrations y sont très faibles et ne doivent pas entraver l'emploi de ces produits en cas d'allaitement.

Conclusion

Les progrès de l'analgésie locorégionale du travail et de l'anesthésie pour césarienne ont été immenses au cours des trente dernières années et le rôle des anesthésistes-réanimateurs spécialisés en obstétrique a été considérable tant par la présence clinique dans les salles de travail que par l'intense activité de recherche qu'ils ont réalisée. Après avoir établi la supériorité analgésique de l'anesthésie péridurale, les progrès ont été marqués par la réduction systématique de ses effets indésirables et en particulier la réduction du risque de recours à une césarienne par stagnation du travail. Les associations pharmacologiques avec les opiacés liposolubles, les améliorations technologiques (PCEA et RPC notamment) et pharmacologiques (ropivacaïne, lévobupivacaïne), la déambulation au cours du travail et le développement de la rachianesthésie sont des progrès tangibles. Avec ces changements importants, la nature de la relation médecin-patiente et sa perception par le public a changé : la présence médicale accrue n'est plus nécessairement synonyme d'invasivité mais plutôt de confort et de satisfaction accrus.

Des progrès restent, bien sûr, à accomplir. Certains sont bien sûr de nature technique. On signalera le besoin de maîtriser encore mieux les effets indésirables de l'analgésie péridurale sur la mécanique obstétricale ainsi que la nécessité de mieux prendre en charge l'analgésie péridurale dans la « vraie vie », c'est-à-dire assurer une qualité d'analgésie réelle tout au long du travail. D'autres sont liées à la pratique. La variabilité des pratiques et la fréquente non conformité de celles-ci aux normes établies par les référentiels ne peut s'améliorer que si les praticiens s'engagent dans de véritables démarches-qualité et améliorent leurs pratiques professionnelles. Enfin, l'introduction d'une culture de sécurité réellement partagée permettra de réduire la morbimortalité en améliorant notamment la gestion des situations de crise ainsi que toutes les situations pour lesquelles la communication interdisciplinaire est essentielle. L'anesthésie en obstétrique est un modèle intéressant car elle exige à la fois une prise en charge globale pour des actes majeurs et bien définis mais requiert aussi une attention du détail ainsi qu'une amélioration toujours accrue de qualité des soins.

BIBLIOGRAPHIE

1. Melzack R. Labour pain as a model of acute pain. Pain. 1993, 53:117-20.
2. Cho S-H, Lee H, Ernst E. Acupuncture for pain relief in labour: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2010;117:907-20.
3. Blondel B, Kermarec M. La situation périnatale en France en 2010. Premiers résultats de l'enquête nationale périnatale. Études et résultats n° 775, octobre 2011. http://www.sante.gouv.fr/no-775-la-situation-perinatale-en-france-en-2010-premiers-resultats-de-l-enquete-nationale-perinatale.html
4. Pontone S, Brouard N, Scherpereel P, Boulard G, Arduin P ; Groupe de projet Cfar-Sfar-Ined. Les médecins anesthésistes-réanimateurs en France en 1999. Premiers résultats de l'enquête démographique nationale Cfar-Sfar-Ined. Ann Fr Anesth Réanim. 2002;21:779-806.
5. Segal S. Labor epidural analgesia and maternal fever. Anesth Analg. 2010;111:1467-75.
6. Singata M, Tranmer J, Gyte GML. Restricting oral fluid and food intake during labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No: CD003930. DOI: 10.1002/14651858.CD003930.pub2.

7. Macones GA, Hankins GD, Spong CY, Hauth J, Moore T. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. Obstet Gynecol. 2008,112:661-6.
8. Perlas A. Evidence for the use of ultrasound in neuraxial blocks. Reg Anesth Pain Med. 2010;35(Suppl2):S43-6.
9. Loubert C, Hinova A, Fernando R. Update on modern neuraxial analgesia in labour: a review of the literature of the last 5 years. Anaesthesia. 2011;66:191-212.
10. Chestnut DH, Vandewalker GE, Owen CL, Bates JN, Choi WW. The influence of continuous epidural bupivacaine analgesia on the second stage of labor and method of delivery in nulliparous women. Anesthesiology. 1987;66:774-8.
11. Sanford M, Keating GM. Levobupivacaine: a review of its use in regional anaesthesia and pain management. Drugs. 2010;70:761-91.
12. Lacassie HJ, Habib AS, Lacassie HP, Columb MO. Motor blocking minimum local anesthetic concentrations of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in labor. Reg Anesth Pain Med. 2007;32:323-9.
13. Camorcia M, Capogna G, Berritta C, Columb MO. The relative potencies for motor block after intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine. Anesth Analg. 2007;104:904-7.
14. Halpern SH, Carvalho B. Patient-controlled epidural analgesia for labor. Anesth Analg. 2009;108:921-8.
15. Racinet C. Positions maternelles pour l'accouchement. Gynecol Obstet Fertil. 2005;33: 533-8.
16. Cambic CR, Wong CA. Labour analgesia and obstetric outcomes. Br J Anaesth. 2010;105 (Suppl1): i50-60.
17. Engel NMAA, van de Velde M, Nijhuis JG, Marcus MAE. Labour analgesia effects on foetal heart rate. a mini-review. Open Journal of Obstetrics and Gynecology. 2011;1:113-20.
18. Hill D. Remifentanil in obstetrics. Curr Opin Anaesthesiol. 2008;21:270-4.
19. Hinova A, Fernando R. Systemic remifentanil for labor analgesia. Anesth Analg. 2009;109:1925-9.
20. Bergström M, Kieler H, Waldenström U. Psychoprophylaxis during labor: associations with labor-related outcomes and experience of childbirth. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010;89:794-800.
21. Crawford J. A prospective study of 200 consecutive twin deliveries. Anaesthesia. 1987;42:33-43.
22. Solheim KN, Esakoff TF, Little SE, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The effect of cesarean delivery rates on the future incidence of placenta previa, placenta accreta, and maternal mortality. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011;24:1341-6.
23. Saving mothers' lives. Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. Br J Obstet Gynaecol. 2011;118:Suppl 1.
24. Chassard D. Mortalité maternelle et anesthésie. BEH thématique 2-3/19 janvier 2010; 24.
25. Benhamou D, Bedidjian S, Staiti G. Un anti-acide en prévention du syndrome de Mendelson : oui mais lequel ? Le praticien en anesthésie-réanimation. 2007;11:485-90.
26. Brizgys RV, Dailey PA, Shnider SM, Kotelko DM, Levinson G. The incidence of maternal hypotension and neonatal effects during epidural anesthesia for cesarean section. Anesthesiology. 1987;67:782-6.
27. Lienhart A. Transfusion de globules rouges: produits, indications, alternatives. Recommandations. Afssaps.sante.fr. 2002.
28. Conclusions de la table ronde organisée par l'EFS sur : le traitement des urgences transfusionnelles obstétricales. Le 26 septembre 2000. http://www.org/urgtransfobst.html
29. Bolliger D, Görlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. Anesthesiology. 2010;113:1205-19.
30. Tsen LC, Balki M. Oxytocin protocols during cesarean delivery: time to acknowledge the risk/benefit ratio? Int J Obstet Anesth. 2010;19:243-5.
31. Rath W. Prevention of post-partum haemorrhage with the oxytocin analogue carbetocin. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009;147:15-20.
32. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle. (patients adultes) Actualisation 2010. Société française d'anesthésie et de réanimation. C Martin (coordonnateur). http://www.sfar.org/article/669/antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle-patients-adultes-cc-2010
33. Antimicrobial prophylaxis for cesarean delivery: timing of administration. The American college of obstetricians and gynecologists committee on obstetric practice number 465, September 2010. Obstet Gynecol. 2010;116:791-2.
34. Prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse péri-opératoire et obstétricale. Recommandation pour la pratique clinique sous l'égide de la Sfar; 2005. http://www.sfar.org/article/209/prevention-de-la-maladie-thromboembolique-veineuse-perioperatoire-et-obstetricale-rpc-2005
35. Boutonnet M, Faitot V, Keïta H. Gestion des voies aériennes en obstétrique. Ann Fr Anesth Réanim. 2011;30:651-64.
36. Lyons G, McDonald R. Awareness during caesarean section. Anaesthesia. 1991;46:62-4.
37. Hawthorne L, Wilson R, Lyons G, Dresner M. Failed intubation revisited: 17-yr experience in a teaching maternity unit. Br J Anaesth. 1996;76:680-4.
38. Jevtovic-Todorovic V. Anesthesia and the developing brain: are we getting closer to understanding the truth? Curr Opin Anaesthesiol. 2011;24:395-9.
39. Arzola C, Wieczorek PM. Efficacy of low-dose bupivacaine in spinal anaesthesia for Caesarean delivery: systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth. 2011;107:308-18.
40. Mercier FJ. Fluid loading for cesarean delivery under spinal anesthesia: have we studied all the options? Anesth Analg. 2011;113:677-80.
41. Dyer RA, Reed AR. Spinal hypotension during elective cesarean delivery: closer to a solution. Anesth Analg. 2010;111:1093-5.
42. Ngan Kee WD, Khaw KS, Tan PE, Ng FF, Karmakar MK. Placental transfer and fetal metabolic effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. Anesthesiology. 2009;111:506-12.
43. Ngan Kee WD, Khaw KS, Lau TK, Ng FF, Chui K, Ng KL. Randomised double-blinded comparison of phenylephrine vs ephedrine for maintaining blood pressure during spinal anaesthesia for non-elective Caesarean section. Anaesthesia. 2008;63:1319-26.
44. Price ML, Reynolds F, Morgan BM. Extending epidural blockade for emergency caesarean section. Int J Obstet Anesth. 1991;1:13-8.
45. Hillyard SG, Bate TE, Corcoran TB, Paech MJ, O'Sullivan G. Extending epidural analgesia for emergency Caesarean section: a meta-analysis. Br J Anaesth. 2011;107:668-78.
46. Cohen SE, Subak LL, Brose WG, Halpern J. Analgesia after cesarean delivery, patient evaluations and costs of five opioid techniques. Regional Anesth. 1991;16:141-9.
47. Dahl JB, Jeppesen IS, Jørgensen H, Wetterslev J, Møiniche S. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. Anesthesiology. 1999;91:1919-27.
48. Wyniecki A, Tecsy M, Benhamou D. La césarienne: une intervention qui doit maintenant bénéficier du concept de réhabilitation précoce postopératoire. Le praticien en anesthésie-réanimation. 2010;14:375-82.

40 ANESTHÉSIE DU CARDIAQUE POUR CHIRURGIE NON CARDIAQUE

Dan LONGROIS et Jean-Pol DEPOIX-JOSEPH

Identifier les patients ayant une cardiopathie comme étant « à part » dans la pratique de l'anesthésie et de la médecine péri-opératoire pourrait être justifié par : 1) le fait que la présence d'une cardiopathie est un facteur de risque indépendant de complications péri-opératoires ; 2) les changements de prise en charge diminuent l'incidence ou la gravité des complications.

Il existe des preuves que ces deux affirmations sont vraies. Nous avons fait le choix de présenter de manière individualisée la physiopathologie et l'évaluation pré-opératoire pour les cardiopathies les plus fréquentes. La conduite de l'anesthésie et la prise en charge postopératoire ont été présentées en commun.

Épidémiologie

Données épidémiologiques concernant les pathologies cardiovasculaires

Les pathologies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité dans les pays développés, en grande partie en relation avec le vieillissement de la population [1]. Les principales cardiopathies sont : 1) les coronaropathies ; 2) les valvulopathies ; 3) l'insuffisance cardiaque ; 4) les cardiopathies rythmiques dont la plus fréquente est la fibrillation atriale soit 1 % de la population dans les pays occidentaux [2].

Selon les statistiques nord-américaines de 2012 [1], la prévalence des maladies cardiovasculaires chez les sujets caucasiens de plus de 18 ans est de 11,7 % ; 6,4 % ont une coronaropathie, 23,6 % une hypertension artérielle et 2,5 % ont fait un accident ischémique cérébral. La prévalence est légèrement plus faible pour les Asiatiques et les Hispaniques et plus importante pour les sujets d'origine africaine et amérindienne. Les projections sont qu'en 2030, environ 40 % des habitants des États-Unis auront une pathologie cardiovasculaire [1]. La prévalence des maladies cardiovasculaires en Europe et en France est moindre.

Données épidémiologiques concernant la chirurgie, les complications cardiovasculaires péri-opératoires et le risque chirurgical

Plus de 250 millions de patients bénéficient annuellement d'une chirurgie majeure (incision/excision nécessitant une anesthésie générale ou locorégionale) dans le monde [3] ; dans les pays développés (73 % des interventions chirurgicales majeures faites dans le monde) ceci correspond à 11 000 interventions par an pour 100 000 habitants [3].

La définition des complications cardiovasculaires péri-opératoires n'est pas standardisée. Elle peut aller de la survenue d'une hypotension artérielle peranesthésique (jusqu'à 80 % des patients en fonction des seuils utilisés pour définir l'hypotension [4] mais dont les conséquences sur les complications graves postopératoires restent controversées), à l'augmentation asymptomatique des concentrations sériques de troponine en postopératoire, à l'infarctus du myocarde, à l'insuffisance cardiaque, à l'arrêt cardiorespiratoire et jusqu'au décès. Globalement, les complications graves concernent 3 % des chirurgies et la mortalité globale postopératoire est estimée à 0,5 % [3].

Dans beaucoup de recommandations concernant l'évaluation pré-opératoire des patients ayant une cardiopathie [5, 6, 7], le risque de complications cardiovasculaires en fonction du type de chirurgie est classé en faible, modéré ou élevé [6] (Tableau 40-I). Plus en détail, sur une cohorte de 3,7 millions de patients, la mortalité postopératoire (ajustée sur les comorbidités pré-opératoires)

Tableau 40-I Risque de complications cardiovasculaires postopératoires en fonction du type de chirurgie (d'après [5, 6, 7]).

Risque de complications cardiovasculaires en fonction du type de chirurgie	
Élevé	*Incidence des complications > 5 %* • Interventions chirurgicales majeures, en urgence, surtout chez les patients âgés • Chirurgie aortique ou vasculaire majeure • Chirurgie vasculaire périphérique • Interventions chirurgicales avec variations importantes de volémie
Intermédiaire	*Incidence des complications < 5 %* • Endartériectomie carotidienne • Chirurgie tête et cou • Chirurgie intrapéritonéale et intrathoracique • Chirurgie orthopédique • Chirurgie prostatique
Faible	*Incidence des complications < 1 %* • Procédures endoscopiques • Chirurgie superficielle • Cataracte • Chirurgie du sein

était en moyenne de 1,85 % mais avec une dispersion allant, sur 11 catégories de chirurgies, de 0,07 % (chirurgie du sein) à 5,9 % (chirurgie vasculaire) [8]. Lorsque 37 procédures chirurgicales ont été analysées, le risque de mortalité le plus élevé (entre 15 et 20 %) était associé à la transplantation pulmonaire ou hépatique [8]. Ces résultats suggèrent que la classification du risque chirurgical en faible, modéré et élevé est une simplification, mais néanmoins acceptable car l'aire sous la courbe ROC (*receiver operating characteristic*) de la classification complexe est de 0,88 alors que celle de la classification simplifiée est quand même de 0,83, ce qui est acceptable pour la pratique quotidienne.

Il faut souligner que pour le même type de chirurgie, les événements/complications peropératoires ne sont pas pris en considération [8]. Un score (score Apgar chirurgical) (Tableau 40-II) prenant en compte les pertes sanguines peropératoires estimées, les valeurs les plus basses de pression artérielle et de fréquence cardiaque pendant la chirurgie, permet de stratifier le risque chirurgical en fonction d'événements peropératoires [9]. Il a été montré que même après ajustement sur 27 variables pré-opératoires, le score Apgar chirurgical est discriminant dans plusieurs types de chirurgies en mono- ou multicentrique. La mortalité et les complications à 30 jours étaient de 7,9 % et 33 % respectivement lorsque le score Apgar chirurgical était entre 0-4 et de 0,5 % et 3 % respectivement pour un score de 10 [9]. Sur la cohorte initiale, la valeur médiane du score était de 7 ce qui était associé à une mortalité de 1,1 % et à une fréquence des complications de 9,1 % [9]. L'avantage théorique de la prise en compte simultanée du risque a priori (*voir* Tableau 40-I) et a posteriori (*voir* Tableau 40-II) est une classification globale du risque pouvant aboutir à des modifications de la prise en charge en fin d'intervention (parcours patients spécifiques pour les patients définis comme à risque) mais cette démarche n'a pas encore fait l'objet d'études prospectives.

L'ensemble de ces données épidémiologiques suggère que l'interaction entre une prévalence élevée des cardiopathies et un nombre élevé et croissant d'interventions chirurgicales invasives, dans les pays développés, peut aboutir à un nombre élevé de patients ayant une cardiopathie devant bénéficier d'une intervention chirurgicale et qui nécessitent une attention particulière.

Données épidémiologiques historiques du risque lié au patient

Historiquement, un antécédent de cardiopathie (risque lié au patient) augmentait le risque de complications cardiovasculaires péri-opératoires mais une interaction existe entre le risque lié au patient et le risque lié à la chirurgie ; même si le risque patient est élevé, l'incidence des complications cardiovasculaires graves est faible pour les chirurgies à faible risque. Ceci a abouti au fait que l'ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*) [6], l'ESC (*European Society of Cardiology*) [7] et la Sfar/SFC (Société française d'anesthésie et de réanimation/Société française de cardiologie) [5] recommandent l'utilisation du score de Lee (Tableau 40-III) [10] pour la stratification du risque de complications cardiovasculaires péri-opératoires. Dans le score de Lee initial [10] publié en 1999, la présence d'une insuffisance cardiaque ou d'une coronaropathie (quelles qu'en soient les manifestations cliniques de ces deux types de cardiopathies) augmentait le risque de survenue de complications cardiovasculaires péri-opératoires [10]. Les autres cardiopathies n'étaient pas mentionnées, probablement parce que le nombre de patients dans la cohorte de développement et de validation du score de Lee n'était pas suffisant. La discrimination et la calibration du score de Lee, qui a été adopté par les recommandations Sfar/SFC de 2011 [5] ont été analysées dans une revue systématique [11]. Il a été montré que la discrimination était acceptable (aire sous la courbe ROC de 0,75) pour la chirurgie non vasculaire et médiocre pour la chirurgie vasculaire (aire sous la courbe ROC à 0,69). Les auteurs de la revue systématique [11] concluaient qu'il était néanmoins raisonnable d'utiliser le score de Lee pour la stratification du risque cardiovasculaire péri-opératoire. La performance médiocre du score de Lee chez les patients de chirurgie vasculaire pourrait être améliorée par l'utilisation des biomarqueurs comme le peptide natriurétique de type B [12] ou l'échocardiographie de dépistage [13] mais la Sfar/SFC en 2011 n'a pas fait de recommandations dans ce sens [5]. En attendant la validation de scores de prédiction plus élaborés [14] dont le calcul sera facilité par l'utilisation des dossiers médicaux électroniques, le score de Lee, de par sa simplicité d'utilisation et ses performances discriminatives acceptables, permettra au moins d'homogénéiser les pratiques d'anesthésie et c'est probablement la principale raison pour laquelle il a été adopté par les sociétés savantes dont la Sfar/SFC.

Données épidémiologiques récentes concernant le risque lié au patient

Dans la publication qui a analysé le plus grand nombre de patients (183 069) qui ont bénéficié d'une chirurgie non cardiaque [15], les complications analysées ont été l'arrêt cardiaque

Tableau 40-II Score Apgar chirurgical (d'après [9]).

	0 point	*1 point*	*2 points*	*3 points*	*4 points*
Pertes sanguines estimées (mL)	> 1000	601-1000	101-600	< 100	
PAM la plus basse (mmHg)	< 40	40-54	55-69	> 70	
Fréquence cardiaque la plus basse (bpm)	> 85	76-85	66-75	56-65	< 55

bpm : battements par minute ; PAM : pression artérielle moyenne.
La survenue d'une brady-arythmie, incluant un bloc sinusal, un bloc auriculoventriculaire ou un rythme d'échappement jonctionnel ou ventriculaire, une asystolie est également cotée comme 0.

Tableau 40-III Score de risque de complications cardiovasculaires péri-opératoires (score de Lee) en fonction des caractéristiques pré-opératoires et du type d'intervention (d'après [10]).

Chirurgie à risque	1 point
Coronaropathie	1 point
Insuffisance cardiaque	1 point
Antécédents d'accident vasculaire cérébral	1 point
Diabète insulinodépendant	1 point
Créatininémie > 2 mg/dL	1 point

Chaque item correspond (hormis la chirurgie) à une pathologie existante ou à un antécédent. La valeur de créatininémie est celle mesurée lors de la consultation.

et l'infarctus du myocarde (IDM) dans les trente jours postopératoires. L'incidence de ces complications cardiovasculaires graves était de 1,29 % (soit 2362 sur 183 069 patients) mais avec une mortalité à trente jours de 60 % [15]. Pour comparaison, l'incidence des complications respiratoires était de 3 % [16] et celle des complications thrombo-emboliques de 0,63 % avec une mortalité à trente jours de 11 % [17]. Si d'autres complications cardiovasculaires péri-opératoires sont prises en compte (par exemple l'insuffisance cardiaque aiguë, les troubles du rythme dont la fibrillation atriale et les accidents vasculaires cérébraux), leur fréquence augmente. Ces résultats démontrent que les complications cardiovasculaires graves sont moins fréquentes que d'autres types de complications mais leur survenue est accompagnée d'une mortalité très élevée. Même lorsqu'elles n'entraînent pas le décès en postopératoire immédiat, les complications cardiovasculaires augmentent la durée de séjour, les dépenses de santé et sont probablement responsables d'une diminution de la survie à distance.

L'accumulation des études de cohorte, sur un nombre de plus en plus important de patients qui permet l'ajustement sur de plus nombreuses variables pré-opératoires, modifie l'épidémiologie des complications cardiovasculaires péri-opératoires chez les patients ayant une cardiopathie. Dans l'étude de Davenport et al. publiée en 2007 [15], en analyse multivariée, la présence de plusieurs types de cardiopathies (Tableau 40-IV) n'était pas statistiquement associée à la survenue de complications péri-opératoires. Les facteurs statistiquement associés à un risque accru de survenue de complications cardiovasculaires graves étaient le type de chirurgie et le statut fonctionnel ASA (*American Society of Anesthesiologists*) [15]. Les auteurs concluaient que les antécédents de cardiopathie diagnostiquée et traitée ne sont pas associés à la survenue des complications cardiovasculaires graves péri-opératoires. Ces affirmations sont probablement acceptables pour la cardiopathie ischémique car elle a été analysée en tenant compte de son histoire naturelle (angor, IDM, revascularisation coronaire). Ceci est aussi probablement vrai en ce qui concerne l'hypertension artérielle traitée. Il faut souligner que les valvulopathies n'avaient pas été identifiées (autrement que par leur évolution vers une insuffisance cardiaque) [15]. D'autres cardiopathies (hypertension artérielle pulmonaire ou HTAP, cardiomyopathies hypertrophiques obstructives ou CMO) n'avaient pas été analysées non plus.

L'étude de Davenport et al. [15] a le mérite d'avoir la puissance statistique nécessaire pour retrouver (ou infirmer) une association statistique entre les antécédents de cardiopathie et la survenue de complications cardiovasculaires graves péri-opératoires mais ne répond pas aux préoccupations quotidiennes des praticiens lorsqu'il faut prendre en charge un patient donné avec une cardiopathie et ses traitements. Il semble donc important d'analyser également la littérature à partir de cardiopathies plus rares et mieux définies mais dans des études avec un nombre de patients beaucoup plus faible. Cette analyse non exhaustive de la littérature est présentée dans le Tableau 40-V.

Tableau 40-IV Types de cardiopathies pré-opératoires qui n'étaient pas statistiquement associées à un risque accru de complications postopératoires (d'après [15]).

Insuffisance cardiaque congestive
Angor d'effort
Infarctus du myocarde
Hypertension artérielle traitée
Angioplastie coronaire
Chirurgie cardiaque avant la chirurgie non cardiaque
Artériopathie des membres inférieurs

La difficulté, en 2012 et dans les années à venir, est de concilier d'un côté les données historiques qui ont permis la formulation des recommandations d'utiliser le score de Lee pour la stratification du risque pré-opératoire (dans un objectif d'homogénéisation des pratiques) et les résultats plus récents, obtenus sur de grandes cohortes de patients, qui ne montrent pas de relation statistique entre les antécédents de cardiopathie et la survenue de complications graves péri-opératoires. Par exemple, historiquement, une attention particulière a été portée aux coronaropathies et beaucoup de recommandations, y compris récentes, sur l'évaluation pré-opératoire et la prise en charge péri-opératoire ont surtout concerné ces patients [5, 7]. De manière surprenante, des travaux plus récents [18] montrent que la mortalité postopératoire à trente jours des patients ayant une coronaropathie diagnostiquée et traitée (6,6 %) est similaire à celle de patients sans coronaropathie documentée (6,2 %) alors que la présence d'une insuffisance cardiaque, quelle qu'en soit l'étiologie, est associée à une augmentation (11,7 %) statistiquement significative du risque de mortalité. Ces résultats ont été confirmés par une autre étude publiée en 2011 [19] qui a montré que la mortalité à trente jours ajustée pour de nombreuses covariables était 2-3 fois plus importante pour les patients ayant une insuffisance cardiaque ischémique ou non ischémique ou une fibrillation atriale par rapport aux patients ayant une coronaropathie. Il existe plusieurs explications possibles à ces discordances : 1) beaucoup de cardiopathies (surtout ischémiques) sont infracliniques et l'absence d'antécédents identifiés de coronaropathie dans le score de Lee n'exclue pas l'existence d'une coronaropathie pouvant décompenser en péri-opératoire ; 2) beaucoup de cardiopathies sont correctement traitées et les soins péri-opératoires modernes ne les décompensent pas ; 3) la prise en charge péri-opératoire (fondée surtout sur des raisonnements physiopathologiques) est correcte et permet de prévenir beaucoup de complications péri-opératoires ; 4) enfin, de très nombreux biais méthodologiques peuvent contribuer à expliquer ces différences : biais d'échantillonnage dans les études monocentriques ou multicentriques prospectives qui ont exclu beaucoup de patients de la « vie réelle » ; cohortes anciennes (comme celle du score de Lee) qui ne bénéficiaient pas des prises en charge modernes (médicales et chirurgicales) ; l'imperfection des outils statistiques avec surtout le nombre de facteurs d'ajustement dans les analyses multivariées qui ont été utilisées pour définir les scores. L'absence de relation statistique entre la présence de certaines cardiopathies et les complications cardiovasculaires graves péri-opératoires pourrait être une incitation à déplacer l'attention et les efforts des cliniciens de la stratification exclusivement pré-opératoire du risque vers une stratégie stratification pré- (score de Lee) et peropératoire (score Apgar chirurgical) associée à une surveillance ciblée des patients identifiés comme étant à haut risque avec prévention et traitement rapide per- et surtout postopératoire des anomalies pouvant déstabiliser la cardiopathie (activation excessive du système nerveux sympathique par l'hypovolémie, l'hypoxémie, la douleur, l'infection, etc.). Cette stratégie semble confortée par une étude publiée en 2010 [20] et sera développée ultérieurement.

Tableau 40-V Estimation du risque de complications cardiovasculaires péri-opératoires (chirurgie non cardiaque) en fonction du type de cardiopathie.

	Pathologie	*Nombre de patients*	*Complications analysées*	*Risque de complications péri-opératoires*	*Remarques*
Kertai et al. 2004 [90]	RA sévère et modéré	108 RA versus 216 contrôles	Mortalité péri-opératoire et IDM	Ajusté OR : 5,2 (IC 95 % : 1,6-17)	14 % de complications dans le groupe RA versus 2 % de complications dans le groupe contrôle
Calejja AM et al. [91]	RA sévère asymptomatique	30	Décès, IDM, ICC, TDRV, hTAIO	Complications : 33 % RA versus 23 % contrôle, P = 0,06	
Ho et al. [92]	RA modéré asymptomatique	22	Cardiovasculaires, rénales	Pas de complications	Anesthésie péridurale ; chirurgie orthopédique
Zahid et al. [93]	RA	5149 RA versus 10 284 contrôles	Mortalité péri-opératoire et IDM	Ajusté : IDM : OR : 1,55 (IC 95 % : 1,27-1,90), P < 0,001 Mortalité péri-opératoire : NS	Analyse rétrospective, base de données (*National hospital discharge survey*)
Torsher et al. [31]	RA sévère symptomatique	19	Non spécifié	2 décès	Analyse rétrospective
O'Keefe et al. [94]	RA sévère	48	Non spécifié	0 décès Pour 7 patients complications dont 6 sans conséquences	Analyse rétrospective
Raymer et al. [95]	RA sévère	55 RA versus 55 contrôles	Décès, IDM, ICC, TDR, séjour prolongé en réanimation pour problème cardiaque	Complications N = 5 dans RA N = 6 dans contrôle P = 1	Analyse rétrospective
Hreybe et al. [96]	CMO	227 CMO versus 554 contrôles	Mortalité péri-opératoire et IDM	Ajusté Décès : 1,6 (IC 95 % : 1,46-1,77), P < 0,001 Décès et IDM : 2,82 (IC 95 % : 2,59-3,07), P < 0,001	Analyse rétrospective, base de données (*National hospital discharge survey*)
Hernandez et al. [18]	Insuffisance cardiaque	1532 patients avec insuffisance cardiaque 1757 patients avec coronaropathie Contrôles : 44 512 patients	Mortalité à 30 jours Réadmission à l'hôpital	Ajustement sur type de chirurgie Mortalité : 11,7 % si insuffisance cardiaque (P < 0,001 versus les autres) ; coronaropathie : 6,6 % (NS versus contrôle) ; contrôle 6,2 %	Analyse rétrospective
Howell et al. [97]	HTA		Complications	OR : 1,35 (IC 95 % : 1,17-1,56),	Méta-analyse de 30 études observationnelles
Lai et al. [98]	IA modérée à sévère	167 patients avec IA et 167 contrôles	Complications cardiovasculaires, décès, instabilité hémodynamique peropératoire	Complications : 16,2% IA versus 5,4 % contrôle, P = 0,003 Décès : 9 % IA versus 1,8 % contrôle, P = 0,008	En analyse multivariée, la mortalité était significativement associée à la présence d'une IA grave, d'une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche, d'une dysfonction rénale, d'une chirurgie à risque et à l'absence de traitement médicamenteux
Lai et al. [99]	Insuffisance mitrale sévère à modérée	84 patients	Complications cardiovasculaires, décès, instabilité hémodynamique peropératoire	31 % des patients ont fait des complications hémodynamiques mineures peranesthésiques En postopératoire : 27 % des patients OAP ; 12 % de mortalité postopératoire	La survenue d'une FA augmente le risque de mortalité par un facteur 11 Le risque de complications postopératoires est augmenté par une chirurgie à risque (facteur 5) et par la survenue d'une FA (facteur 3)
Lai et al. [100]	HTAP sévère	62 patients avec HTAP et 62 contrôles	Complications cardiovasculaires, décès, instabilité hémodynamique peropératoire	ICA (9,7 % HTAP versus 0 % contrôle), P = 0,028 Intubation prolongée (21 % HTAP versus 3 % contrôle), P = 0,004 Décès intra-hospitalier (9,7 % HTAP versus 0 % contrôle), P = 0,028	En analyse multivariée, une chirurgie en urgence (OR = 44), une coronaropathie (OR = 9) et une HTAP (OR = 1,1 ; P < 0,02) étaient associées à un risque accru de mortalité postopératoire
Ramakrishna et al. [101]	HTAP	145 patients	Décès	7 %	Les facteurs prédictifs de mortalité étaient les antécédents d'embolie pulmonaire, une dysfonction ventriculaire droite, un rapport PAPS/PAS > 0,66 et l'utilisation peropératoire d'inotropes

CMO : cardiomyopathie hypertrophique obstructuve ; FA : fibrillation atriale ; hTAIO : hypotension artérielle intra-opératoire ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; IA : insuffisance aortique ; IC : intervalle de confiance ; ICA : insuffisance cardiaque aiguë ; ICC : insuffisance cardiaque chronique ; IDM : infarctus du myocarde ; NS : non significative ; OAP : œdème aigu du poumon ; OR : odds ratio ; PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique ; PAS : pression artérielle systolique ; RA : rétrécissement aortique ; TDRV : troubles du rythme ventriculaire.

Principes généraux de prise en charge péri-opératoire des patients ayant une cardiopathie

La prise en charge péri-opératoire des patients ayant une cardiopathie a pour but principal de ne pas aggraver, voire d'améliorer, l'histoire naturelle de la cardiopathie. Malgré des différences importantes dans la physiopathologie, les manifestations cliniques et l'histoire naturelle des cardiopathies, il existe des principes généraux pour la prise en charge péri-opératoire des patients ayant une cardiopathie.

Les principales étapes de la prise en charge péri-opératoire sont : 1) l'évaluation et la prise en charge pré-opératoire avec la décision de pratiquer/reporter l'acte anesthésique et les ajustements des traitements chroniques ; 2) le choix d'une stratégie anesthésique (choix du monitorage, de la technique d'anesthésie, des médicaments anesthésiques, des modalités de maintien de l'homéostasie) ; 3) le choix d'une stratégie de surveillance postopératoire, de prévention, diagnostic et traitement des complications et de réinstitution des traitements chroniques pré-opératoires.

Les principes de l'évaluation pré-opératoire des patients ayant une cardiopathie et devant bénéficier d'une chirurgie non cardiaque ont été exposés dans les recommandations de l'ACC/AHA en 2007 [6], de l'ESC en 2009 [7] et de la Sfar/SFC en 2011 [5]. Ces recommandations définissent comme buts : 1) d'identifier les patients ayant une cardiopathie instable (Tableau 40-VI) devant, en dehors de l'urgence chirurgicale vitale, bénéficier d'une prise en charge spécialisée avant l'intervention de chirurgie non cardiaque ; 2) de créer, pour les patients ayant une cardiopathie stable, un cadre de réflexion, de définir les meilleures approches diagnostiques et thérapeutiques, de démontrer que des interventions diagnostiques et thérapeutiques sont rarement nécessaires pour « faire passer le cap de l'intervention chirurgicale et de l'anesthésie » et de limiter la prescription d'examens complémentaires cardiologiques coûteux ; 3) de formaliser la réflexion pour une troisième catégorie de patients, les patients asymptomatiques, sans facteurs de risque de complications cardiovasculaires péri-opératoires identifiés par le score de Lee mais ayant d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (hypercholestérolémie, hypertension artérielle, obésité). La Sfar/SFC a considéré qu'en France, la consultation d'anesthésie et l'évaluation pré-opératoire réalisée à ce moment ne pouvaient pas servir d'évaluation cardiovasculaire chez les patients asymptomatiques [5].

En consultation d'anesthésie, l'interrogatoire est centré sur la recherche des facteurs de risque cardiovasculaires, des antécédents (hospitalisations pour décompensation d'une insuffisance cardiaque, angor d'effort, IDM, souffle cardiaque, palpitations, artériopathie des membres inférieurs), des interventions diagnostiques ou thérapeutiques (coronarographie, revascularisation coronaire, stimulateurs ou défibrillateurs cardiaques), des traitements cardiovasculaires et des comorbidités. L'estimation de la capacité à l'effort du patient en fonction d'une échelle comme celle de Duke (Tableau 40-VII) est une étape essentielle de l'évaluation pré-opératoire [5]. Dans le score de Duke, l'activité physique est exprimée en METs (*metabolic equivalents*). Pour chaque type d'activité physique, la dépense énergétique correspond à un certain nombre de METs. La capacité fonctionnelle est considérée comme excellente (> 7 METs), modérée (4-7 METs), mauvaise (< 4 METs) ou inconnue. Les complications cardiaques péri-opératoires surviennent plus fréquemment chez les patients dont les capacités fonctionnelles sont inférieures à 4 METs.

L'interrogatoire et l'examen clinique réalisés lors de la consultation d'anesthésie ainsi que la connaissance du type de chirurgie (*voir* Tableau 40-I) permettent de calculer le score de Lee (*voir* Tableau 40-III) et de définir pour chaque patient un risque a priori faible (moins de 1 point), intermédiaire (1 ou 2 points) ou élevé (3 points ou plus). Les patients à risque faible n'ont, en général, pas besoin d'explorations complémentaires [7]. Les patients à risque élevé nécessitent souvent une optimisation du traitement, habituellement réalisée par les cardiologues [7]. Les examens complémentaires éventuels permettent, après analyse des résultats, de reclasser surtout les patients à risque intermédiaire et d'affiner l'estimation du risque [7].

Tableau 40-VI Situations cliniques qui nécessitent une évaluation/prise en charge cardiologique avant une intervention réglée (d'après [5, 6, 7]).

Situation clinique	*Exemples*
Syndrome coronarien aigu	Angor instable ou angor sévère (CCS classe III ou IV) Infarctus du myocarde récent (entre 7 et 30 jours)
Insuffisance cardiaque décompensée (NYHA IV) ou insuffisance cardiaque aiguë	
Troubles du rythme ou de la conduction	Bloc auriculoventriculaire de haut degré (Mobitz II, III) Troubles du rythme ventriculaire symptomatiques Arythmies supraventriculaires avec fréquence ventriculaire non contrôlée (fréquence cardiaque de repos > 100 bpm) Bradycardie symptomatique Tachycardie ventriculaire de diagnostic récent
Valvulopathies sévères	Rétrécissement aortique sévère (gradient moyen > 40 mmHg, surface aortique < 1 cm^2 ou symptomatique) Sténose mitrale symptomatique (dyspnée d'aggravation progressive à l'effort, syncope d'effort ou insuffisance cardiaque) ou surface < 1,5 cm^2

CCS : *Canadian cardiovascular society* ; NYHA : *New York heart association.*

Tableau 40-VII Échelle de Duke (d'après [5, 6, 7]).

Besoins énergétiques estimés selon le type d'activité physique	
1 MET	• Se prendre en charge soi-même pour les activités de la vie courante (repas, toilette) • Marcher dans la maison • Marcher dans la rue à la vitesse de 3-5 km/h
4 METs	• Monter un étage sans s'arrêter • Marcher dans la rue à la vitesse de 5-7 km/h • Activités domestiques importantes (laver par terre) • Activités sportives modérées (danse, tennis en double)
10 METs	• Activités sportives importantes (natation, tennis en simple, ski alpin)

Prise en charge des patients coronariens

Physiopathologie et prévention des complications ischémiques myocardiques péri-opératoires

La principale étiologie des coronaropathies est l'athérome coronarien. Les manifestations cliniques de l'athérome coronarien peuvent prendre la forme de l'angor chronique stable en relation avec des sténoses des artères coronaires qui empêchent l'augmentation du débit sanguin coronaire (DSC) lors des augmentations de la consommation en oxygène du myocarde (MvO_2) ou bien des syndromes coronariens aigus (SCA) dont l'IDM pour lequel existent des définitions internationales, applicables aussi au contexte péri-opératoire (Tableau 40-VIII) [21].

Tableau 40-VIII Définitions internationales de l'infarctus du myocarde (d'après [102]).

Le terme infarctus du myocarde (IDM) devrait être utilisé lorsqu'il existe une augmentation de la troponine sérique (au moins une valeurs supérieure au 99e percentile de la limite haute de référence) **AVEC** au moins un des éléments suivants :
- symptômes d'ischémie
- signes ECG évocateurs d'ischémie (modifications du segment ST ou apparition d'un bloc de branche gauche)
- apparition d'une nouvelle onde Q
- imagerie compatible avec une perte de novo de myocarde viable ou l'apparition de novo d'anomalies de la contractilité segmentaire

Le terme d'IDM ne peut pas être utilisé pour désigner les dommages myocardiques associés à la chirurgie cardiaque ni les dommages myocardiaques secondaires à des pathologies comme l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance cardiaque chronique, la cardioversion, les ablations des procédudes d'électrophysiologie, le sepsis, la myocardite, les toxines cardiaques, les pathologies infiltratives

Type 1
IDM spontané en relation avec une ischémie myocardique secondaire à un événement coronarien primaire (érosion de plaque et/ou rupture/fissure/dissection)

Type 2
IDM secondaire soit à une ischémie myocardique secondaire, soit à une augmentation de la demande myocardique en oxygène ou à une diminution de l'apport myocardique en oxygène (spasme coronarien, embolie coronaire, anémie, arythmie, hyper- ou hypotension artérielle)

Type 3
Mort subite, y compris arrêt cardiaque, souvent avec des symptômes suggérant une ischémie myocardique, accompagnés par des anomalies présumées de novo comme un sus-décalage du segment ST, un bloc de branche gauche ou des preuves de l'existence d'un thrombus coronaire (angiographie et/ou autopsie). Le décès survient avant le prélèvement d'échantillons permettant de mesurer les enzymes cardiaques (ou le prélèvement est fait avant l'augmentation des enzymes cardiaques)

Type 4a
IDM associé à une angioplastie coronaire (l'augmentation de la troponine doit être supérieure, par convention, à trois fois la valeur du 99e percentile, en cas de valeur normale de la troponine avant la procédure)

Type 4b
IDM associé à une thrombose du stent documentée en angiographie ou à l'autopsie

Type 5
IDM survenant après un pontage aortocoronarien (l'augmentation de la troponine doit être supérieure, par convention, à cinq fois la valeur du 99e percentile)

IDM : infarctus du myocarde

L'ischémie myocardique et les SCA péri-opératoires peuvent être conçus comme le résultat d'une interaction complexe entre l'athérome coronarien préexistant et des causes extracardiaques qui le déstabilisent en péri-opératoire (Tableau 40-IX). À partir de ces concepts physiopathologiques, il existe deux stratégies qui ne s'excluent pas mais qui ont polarisé l'attention des cliniciens et sont reflétées dans la littérature. La première est centrée sur le dépistage et la correction pré-opératoire de l'athérome sévère aboutissant à des sténoses coronariennes stables (pouvant justifier d'une revascularisation myocardique) avec l'espoir de « faire passer le cap » de l'intervention. Il n'existe pas de preuves convaincantes que cette stratégie coûteuse diminue la morbidité et la mortalité péri-opératoires. Les recommandations Sfar/SFC de 2011 [5] stipulent que la décision de revascularisation myocardique avant une chirurgie non cardiaque doit être collégiale et tracée dans le dossier médical (bénéfices/risques/alternatives avec optimisation du traitement médical) et clairement expliquée au patient ; elle doit rester une décision exceptionnelle fondée soit sur la survenue d'un SCA (avec ou sans sus-décalage du segment ST), soit sur l'existence d'une coronaropathie stable avec statut anatomique particulier (sténose du tronc commun coronaire gauche ou des trois troncs coronaires ou pluritronculaire impliquant l'artère interventriculaire antérieure). La technique de référence pour la revascularisation avant une chirurgie non cardiaque est le pontage coronarien en cas de sténose du tronc commun. Si une angioplastie coronaire est choisie, elle doit faire appel aux prothèses endocoronaires nues à cause des délais de seulement six semaines avant de pouvoir pratiquer une chirurgie non cardiaque.

La deuxième stratégie est centrée sur la prévention de la survenue des situations qui risquent de déstabiliser l'athérome coronarien (tachycardie, hypothermie, anémie, hypoxémie, douleur) en activant le système sympathique ainsi que sur la prévention médicamenteuse des conséquences de l'activation sympathique excessive.

Tableau 40-IX Déterminants de la balance apport/demande myocardique en oxygène.

Diminution de l'apport en oxygène au niveau myocardique	*Situation clinique associée*
Diminution de la pression de perfusion coronarienne	Hypotension artérielle
Diminution du contenu artériel en oxygène	Anémie
Vasospasme coronarien	Anomalies de la vasomotricité coronarienne sur athérome préexistant
Augmentation de la demande en oxygène myocardique	*Situation clinique associée*
Augmentation de la fréquence cardiaque	Troubles hémodynamiques (hypovolémie) ou anesthésie insuffisante
Augmentation de la pré- ou post-charge ventriculaire	Troubles hémodynamiques (surcharge volémique) ou anesthésie insuffisante
Augmentation de la contractilité	Inotropes ou niveau d'anesthésie inadéquat

Évaluation pré-opératoire des patients ayant une coronaropathie

Au terme de l'évaluation pré-opératoire réalisée selon les principes généraux décrits précédemment, l'algorithme décisionnel (Figure 40-1) de la Sfar/SFC [5], simplifié par rapport aux précédentes recommandations internationales [7], permet de répondre aux questions pratiques (faut-il reporter l'anesthésie ? ; faut-il adresser le patient à un cardiologue ?) posées lors de la consultation d'anesthésie pré-opératoire. À la fin de l'évaluation clinique pré-opératoire, en utilisant des critères cliniques simples et en connaissant le risque lié au type d'intervention, trois types d'attitudes peuvent être adoptées : 1) le patient doit bénéficier d'une chirurgie pour laquelle le risque de complications cardiovasculaires peropératoires est faible (< 1 %). Les recommandations ACC/AHA, ESC et Sfar/SFC [5, 6, 7] stipulent que les examens complémentaires et la consultation de cardiologie ne sont pas utiles, surtout lorsque la cardiopathie est stable. Le médecin anesthésiste-réanimateur peut néanmoins obtenir de la part du cardiologue l'ensemble du dossier médical du patient ; 2) le patient a une cardiopathie dont la gravité, la stabilité et la thérapeutique sont documentées, est suivi par un cardiologue et doit bénéficier d'une chirurgie à risque élevée. Dans cette situation, le patient est classé comme étant à haut risque et le principal souci doit être non pas les examens complémentaires cardiologiques mais l'optimisation du traitement. Le médecin anesthésiste-réanimateur et le cardiologue doivent décider si le patient peut bénéficier d'un traitement curatif à cause de l'évolution ou de la gravité de la cardiopathie (exemple : revascularisation coronarienne ou chirurgie valvulaire), indépendamment de l'intervention pour laquelle le patient est adressé. Le message important des recommandations [5, 6, 7] est que la correction éventuelle (avant la chirurgie non cardiaque) de la cardiopathie doit être indiquée sur sa gravité et non sur la nécessité de « protéger le patient » pour lui faire passer le cap de l'intervention. Lorsque la cardiopathie n'est pas suffisamment évoluée pour justifier une correction spécifique, il faut s'assurer que le traitement médical est optimal, conformément aux recommandations pour les différents types de cardiopathies. Il a été montré que plus de 30 % des patients pouvaient bénéficier d'une optimisation pré-opératoire de leur traitement médical (prescription de nouveaux médicaments cardiovasculaires ou optimisation des doses) [13] ; 3) le patient a plusieurs facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, la cardiopathie n'est pas connue, la capacité à l'effort du patient ne peut pas être évaluée (atteinte vasculaire périphérique par exemple) et le patient doit bénéficier d'une intervention chirurgicale à risque élevé ou intermédiaire. Dans cette situation, les explorations complémentaires réalisées par le cardiologue peuvent permettre soit de classer le patient comme étant à faible risque, soit au contraire comme étant à risque élevé auquel cas l'optimisation du traitement doit être envisagée. Ce problème concerne surtout l'identification des patients ayant une atteinte coronarienne pauci- ou asymptomatique.

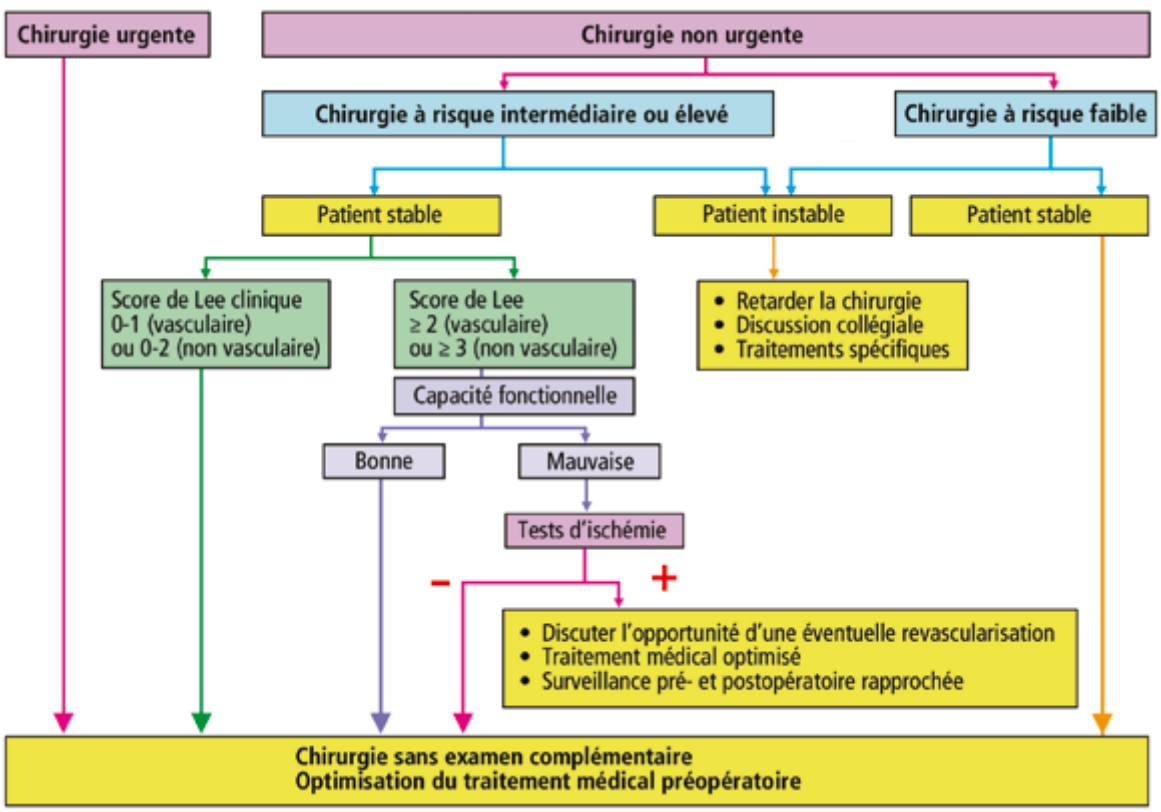


Figure 40-1 Algorithme de prise en charge pré-opératoire des patients ayant une cardiopathie et devant bénéficier d'une intervention nécessitant une anesthésie proposé par la Société française d'anesthésie et de réanimation et par la Société française de cardiologie (d'après [5]).

Rôle de la consultation de cardiologie et des examens complémentaires dans l'évaluation anesthésique avant une chirurgie non cardiaque

Le choix des examens complémentaires pour affiner l'estimation du risque cardiaque péri-opératoire est du ressort du cardiologue. La Sfar/SFC a fait [5] des recommandations concernant la prescription d'examens complémentaires pour détecter une ischémie myocardique avant une intervention. Les examens complémentaires le plus fréquemment prescrits sont l'ECG de repos, l'échocardiographie de repos, l'ECG ambulatoire, l'ECG d'effort, la scintigraphie myocardique d'effort ou sensibilisée (dipyridamole ou dobutamine), l'échocardiographie d'effort ou sensibilisée (dobutamine avec ou sans atropine). Pour la pratique quotidienne, la Sfar/SFC a restreint les indications de l'ECG de débrouillage [5, 22] (Tableau 40-X) ; la prescription d'un ECG de repos n'est pas recommandée, quel que soit l'âge du patient, en cas : 1) d'intervention à faible risque chirurgical ; 2) quel que soit le risque lié à la chirurgie, si un ECG est disponible depuis moins d'un an et en l'absence de modifications cliniques [22]. La Sfar/SFC a sévèrement restreint la prescription de l'échocardiographie de repos de dépistage chez les patients asymptomatiques avec une possible exception (mais non validée) pour la chirurgie vasculaire où il a été montré, dans une étude [23], que la présence d'une dysfonction systolique ou diastolique échocardiographique, asymptomatiques, était un facteur de risque indépendant de survenue de complications cardiovasculaires après chirurgie vasculaire à ciel ouvert mais pas après chirurgie vasculaire endoluminale [23]. En ce qui concerne les autres examens cardiologiques spécialisés, les recommandations Sfar/SFC laissent les cardiologues définir et interpréter les examens appropriés pour diagnostiquer une coronaropathie infraclinique [5, 6, 7]. Il faut néanmoins que les médecins anesthésistes-réanimateurs connaissent la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives de ces examens complémentaires pour la prédiction des complications cardiovasculaires postopératoires (Tableau 40-XI). De manière générale, les valeurs prédictives négatives sont élevées et les valeurs prédictives positives (très) faibles. Une fiche de liaison a été proposée en 2011 dans les recommandations Sfar/SFC [5] (Figure 40-2).

Tableau 40-X Indications de l'électrocardiogramme pré-opératoire de dépistage (d'après [5]).

Risque patient/risque chirurgical	*Faible*	*Intermédiaire*	*Majeur*
Faible	Non	Non	À discuter
Intermédiaire	À discuter	À discuter	Oui
Majeur	Oui	Oui	Oui

Pour les patients âgés de plus de 65 ans, il faut probablement prescrire un ECG 12 dérivations de repos avant toute intervention à risque intermédiaire ou élevé, même en l'absence de signes cliniques, de facteurs de risque ou de pathologies cardiovasculaires [22].

Tableau 40-XI Performances diagnostiques des principaux examens complémentaires de cardiologie pour la prédiction des complications cardiovasculaires péri-opératoires (d'après [5, 6, 7])

Type de test	*Sensibilité (%)*	*Spécificité (%)*	*VPP (%)*	*VPN (%)*
ECG d'effort	74	69	10	98
Thallium avec dipyridamole	83	47	11	97
Échocardiographie de stress (effort, dobutamine, dipyridamole)	85	70	25-45	90-100

ECG : électrocardiogramme ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive.

Étiquette du patient : . .....
Coordonnées du patient : . .....
Date de demande : . .....
Nom et téléphone de l'anesthésiste : .....
Antécédents cardiaques connus (préciser et joindre les comptes rendus, cardiologue traitant) :
❒ Coronaires : . .....
❒ Autres : RA, autres valves, HTA, FA, antécédents vasculaires…
Présence d'un stent coronaire : Oui ❒ Non ❒
Si oui, détails (type, date, actif ?, correspondant) : . .....
Interrogatoire :
Angor : Non ❒ Oui ❒ Possible ❒
Dyspnée : Non ❒ Oui ❒
Stade NYHA : 1 2 3 4
Capacité à l'effort : (le patient peut-il monter 2 étages ?)
Examen clinique : FC TA
Autre information utile : . .....
ECG (à joindre) : . .....
Type d'intervention programmée : . ..... Date prévue : . .....
Chirurgie risque : élevé ❒ intermédiaire ❒ faible ❒
Motif de l'intervention (oncologie, hémorragie, menace vitale, fracture, fonctionnelle, etc.) : .....
La chirurgie peut-elle être repoussée ? : Oui ❒ Non ❒
Traitement actuel (dont antiagrégants, bêtabloquant, médicaments de l'IC, statines…) : . .....
Si traitement par antiplaquettaire, la chirurgie peut-elle être réalisée sous aspirine et/ou clopidogrel ?
Score de risque (à remplir par l'anesthésiste) : . .....
Score de Lee :
Chirurgie à haut risque ❒
❒ Cardiopathie ischémique ❒ ATCD AVC/AIT ❒ Diabète
❒ ATCD IC congestive ❒ Insuffisance rénale Total :
Motif spécifique de la demande : . .....
CONSULTATION DE CARDIOLOGIE (joindre le compte rendu)
Nom du cardiologue : . .....
Coordonnées du cardiologue : . .....
Date de consultation : . .....
Des examens ont-ils été réalisés en consultation ?
Des examens complémentaires sont-ils recommandés ?
ECG d'effort : . .....
Scintigraphie myocardique : . .....
Échographie sous dobutamine : . .....
Coronarographie : . .....
Autres : . .....
Prévoir le dosage de la troponine I postopératoire : Oui ❒ Non ❒
Recommandations thérapeutiques :
Bêtabloquants : . .....
Statines : . .....
Anti-agrégants plaquettaires : .....
Autres : . .....

Figure 40-2 Exemple de fiche de liaison entre l'équipe d'anesthésie-réanimation et l'équipe de cardiologie (proposée par la Société française d'anesthésie et de réanimation et par la Société française de cardiologie, d'après [5]).

Prophylaxie médicamenteuse des complications ischémiques péri-opératoires

Une des approches utilisées pour tenter de diminuer l'incidence des épisodes d'ischémie myocardique péri-opératoires et de ses conséquences a été l'administration à titre prophylactique de médicaments connus pour leurs effets anti-ischémiques myocardiques (les bêtabloquants) ou de stabilisation des plaques d'athérome (les statines). Les principales classes de médicaments utilisés dans cette indication sont les antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques (bêtabloquants), les agonistes α_2-adrénergiques (clonidine, dexmédétomidine, mivazérol), les dérivés nitrés, les antagonistes des canaux calciques et les statines.

Les effets cliniques des différentes classes thérapeutiques utilisées dans la prévention de l'ischémie myocardique péri-opératoire sont présentés dans le Tableau 40-XII.

Depuis la précédente édition de ce livre qui dans ce chapitre recommandait l'utilisation prophylactique des bêtabloquants chez les patients à risque de développer une ischémie myocardique péri-opératoire, l'étude POISE [24] et plusieurs méta-analyses [25, 26] ont montré que l'administration péri-opératoire prophylactique des bêtabloquants diminuait de manière significative l'incidence des complications ischémiques myocardiques péri-opératoires mais augmentait ou ne modifiait pas la mortalité globale, probablement en relation avec une incidence accrue des accidents vasculaires cérébraux, une hypotension artérielle et une bradycardie péri-opératoires. Les recommandations actuelles de la Sfar/SFC concernant la prophylaxie médicamenteuse des complications ischémiques péri-opératoires sont résumées dans le Tableau 40-XIII [5]. Ces recommandations soulèvent le problème de la durée minimale pré-opératoire de prophylaxie médicamenteuse qui a un effet bénéfique démontré sur la diminution des complications cardiovasculaires péri-opératoires. Une étude suggère que le délais minimum entre le début de la prescription des bêtabloquants et l'intervention chirurgicale, associé avec un effet bénéfique sur la diminution de l'incidence des complications cardiovasculaire postopératoires, est de 7 jours [27].

Tableau 40-XII Mécanismes d'action et effets cliniques des principaux médicaments utilisés dans la prophylaxie des complications cardiovasculaires péri-opératoires (d'après [5, 6, 7]).

	Diminution des épisodes d'ischémie myocardique	*Diminution des autres complications cardiovasculaires graves*	*Diminution de la mortalité*
Antagonistes β-adrénergiques	Oui	Non	Non
Agonistes α_2-adrénergiques	Oui	Données insuffisantes	Données insuffisantes
Dérivés nitrés	Oui	Non	Non
Antagonistes calciques	Oui	Non	Non
Statines	Oui	Oui	Oui

Tableau 40-XIII Recommandations de la Sfar/SFC concernant la gestion péri-opératoire des médicaments cardiotropes chez les patients ayant une coronaropathie (d'après [5]).

Bêtabloquants
GRADE 1+
Continuer dans la période péri-opératoire un traitement bêtabloquant lorsqu'il est prescrit pour une insuffisance coronaire, associée ou non à un antécédent de troubles du rythme ou à une insuffisance cardiaque
Mettre en route en pré-opératoire un traitement bêtabloquant est recommandé chez les patients ayant une insuffisance coronaire clinique ou des signes d'ischémie myocardique sur un examen non invasif
Utiliser pour une première prescription un agent cardiosélectif sans activité sympathique intrinsèque. Le début d'un traitement de novo en pré-opératoire par un bêtabloquant doit être réalisé entre 7-30 jours avant la date prévue pour la chirurgie et la dernière prise avant l'opération est le matin de la chirurgie. Les doses doivent être titrées pour obtenir une fréquence cardiaque entre 60-80 bpm tout en évitant une hypotension artérielle. Le risque de bradycardie et d'hypotension artérielle péri-opératoire doit être géré par le monitorage et la correction appropriée de ces deux types de complications
GRADE 2+
Chez les patients stratifiés à risque cardiovasculaire élevé ou intermédiaire, estimé par un score de Lee clinique (hors facteur lié à la chirurgie) supérieur ou égal à 2, il peut être recommandé de débuter un traitement bêtabloquant si le patient est opéré de chirurgie à haut risque. L'indication doit tenir compte du risque lié à l'hypotension et aux bradycardies peropératoires
GRADE 1-
Il n'est pas recommandé de débuter un traitement bêtabloquant si le patient est opéré de chirurgie à faible risque, ni s'il est à faible risque
Agonistes alpha 2-adrénergiques
GRADE 2-
Les agonistes alpha 2-adrénergiques (clonidine, dexmédétomidine et mivazérol) ne sont pas recommandés pour la prophylaxie des complications cardiovasculaires péri-opératoires en raison de leur retentissement hémodynamique
Statines
GRADE 1+
Un traitement par statine doit être poursuivi dans la période péri-opératoire lorsqu'il est prescrit de façon chronique. Celui-ci doit être administré le soir précédant l'intervention et repris le soir de l'intervention
Si un traitement par statine est indiqué, mais non prescrit au patient, il est recommandé de le débuter avant une chirurgie vasculaire, si possible au moins une semaine auparavant
GRADE 2+
Les patients devant subir une chirurgie vasculaire artérielle pourraient bénéficier de l'introduction d'un traitement par statine, si possible au moins une semaine auparavant
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2)
GRADE 1+
Chez les patients coronariens, il est recommandé de maintenir les IEC ou les ARA2 dans la période péri-opératoire, lorsque ceux-ci sont prescrits dans le cadre d'une insuffisance cardiaque et de tenir compte du risque accru d'hypotension artérielle péri-opératoire
Il est recommandé d'interrompre un IEC ou un ARA2 au moins 12 heures avant une intervention lorsque ceux-ci constituent un traitement de fond de l'hypertension artérielle
Antagonistes calciques et dérivés nitrés
GRADE 1-
Ces deux classes de médicaments ne sont pas recommandées pour la prophylaxie des complications ischémiques périopératoires

GRADE désigne : *grades of recommendations, assessment, development, and evaluation* [103]. GRADE 1+ : il faut faire ; GRADE 1- : il ne faut pas faire ; GRADE 2+ ; il faut probablement faire ; GRADE 2- : il ne faut probablement pas faire.

Gestion péri-opératoire des traitements par agents antiplaquettaires

La majorité des patients ayant une coronaropathie reçoivent des agents antiplaquettaires (AAP). La gestion péri-opératoire des AAP a fait l'objet des recommandations publiées en 2012 [28] qui figurent dans les Tableaux 40-XIV et 40-XV.

Traitement des épisodes d'ischémie myocardique péri-opératoire

Le traitement de l'ischémie myocardique péri-opératoire doit d'abord être étiologique. Les facteurs responsables de la balance entre demande/apport en oxygène au niveau myocardique sont représentés dans le Tableau 40-IX. Un algorithme de traitement des épisodes d'ischémie myocardique en fonction des différents facteurs étiologiques est proposé dans la Figure 40-3.

Prise en charge péri-opératoire des patients ayant une valvulopathie

Des problèmes communs à la majorité des patients ayant une valvulopathie concernent la connaissance de la physiopathologie de la valvulopathie, l'évaluation pré-opératoire, la prophylaxie de l'endocardite bactérienne, dont les indications ont été restreintes, et la gestion du traitement anticoagulant chez les patients qui ont des indications d'anticoagulation au long cours. Le problème de la gestion du traitement anticoagulant chronique est similaire pour les patients ayant une indication d'anticoagulation pour une fibrillation atriale (ou un flutter atrial) ou une pathologie thrombo-embolique veineuse.

Tableau 40-XIV Recommandations pour la gestion péri-opératoire des agents antiplaquettaires (d'après [5, 38]).

Chez les patients recevant de l'aspirine pour la prévention secondaire des pathologies cardiovasculaires et devant bénéficier de soins dentaires mineurs ou de chirurgie superficielle ou de chirurgie pour cataracte, il est recommandé de continuer le traitement par aspirine
Chez les patients recevant de l'aspirine pour la prévention secondaire et à risque élevé ou modéré de complications postopératoires et devant bénéficier d'une chirurgie non cardiaque, il est recommandé de continuer le traitement par aspirine
L'interruption du traitement par aspirine, 7-10 jours avant l'intervention, est recommandé chez les patients à faible risque de complications cardiovasculaires postopératoires
Chez les patients porteurs de stents coronariens et recevant un traitement par aspirine et clopidogrel et devant bénéficier d'une chirurgie non cardiaque, il est recommandé de reporter la chirurgie réglée pour une période de 6 semaines en cas de stent nu et de 6 mois en cas de stent pharmacologiquement actif
En cas de chirurgie qui doit avoir lieu pendant les 6 semaines (stents nus) ou 6 mois (stents actifs), il est recommandé de continuer le traitement par aspirine et clopidogrel

Tableau 40-XV Prise en charge pratique du traitement péri-opératoire par agents antiplaquettaires (d'après [5, 38]).

	Traitement pré-opératoire	*Quoi faire*	*Exception*	*Comment gérer l'exception*
Type de chirurgie				
Mineure		Continuer AAP		
Majeure	Prévention primaire avec aspirine ou clopidogrel	Arrêter aspirine ou clopidogrel 5-7 jours avant l'intervention sans relais par HBPM ou HNF		
	Prévention secondaire par aspirine ou clopidogrel	Continuer aspirine ou clopidogrel Ne pas prescrire de prophylaxie de la maladie thrombo-embolique postopératoire par HBPM ou anticoagulants oraux	En cas de chirurgie dans un espace fermé (neurochirurgie, chirurgie médulaire, chambre postérieure de l'œil)	Arrêter aspirine ou clopidogrel 5-7 jours avant l'intervention programmée Réintroduction de l'aspirine ou du clopidogrel le lendemain de la chirurgie en l'absence de contre-indication
	Aspirine et clopidogrel chez les patients à haut risque	1. Reporter la chirurgie réglée jusqu'à ce que le traitement par les deux agents antiplaquettaires ne soit plus nécessaire 2. En cas de chirurgie semi-urgente, continuer l'aspirine avec ou sans clopidogrel au cas par cas 3. En cas de chirurgie urgente, continuer les deux agents antiplaquettaires. Ne pas prescrire de prophylaxie de la maladie thrombo-embolique postopératoire par HBPM ou anticoagulants oraux	En cas de chirurgie dans une cavité fermée (neurochirurgie, chirurgie médulaire, chambre postérieure de l'œil)	Continuer l'aspirine et arrêter le clopidogrel 5 jours avant l'intervention programmée Considérer l'utilisation d'un AAP type anti IIb/IIIa de courte durée d'action Chez certains patients envisager également l'arrêt de l'aspirine Réintroduire les deux AAP le lendemain de la chirurgie en l'absence de contre-indications

AAP : agents antiplaquettaires ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée.

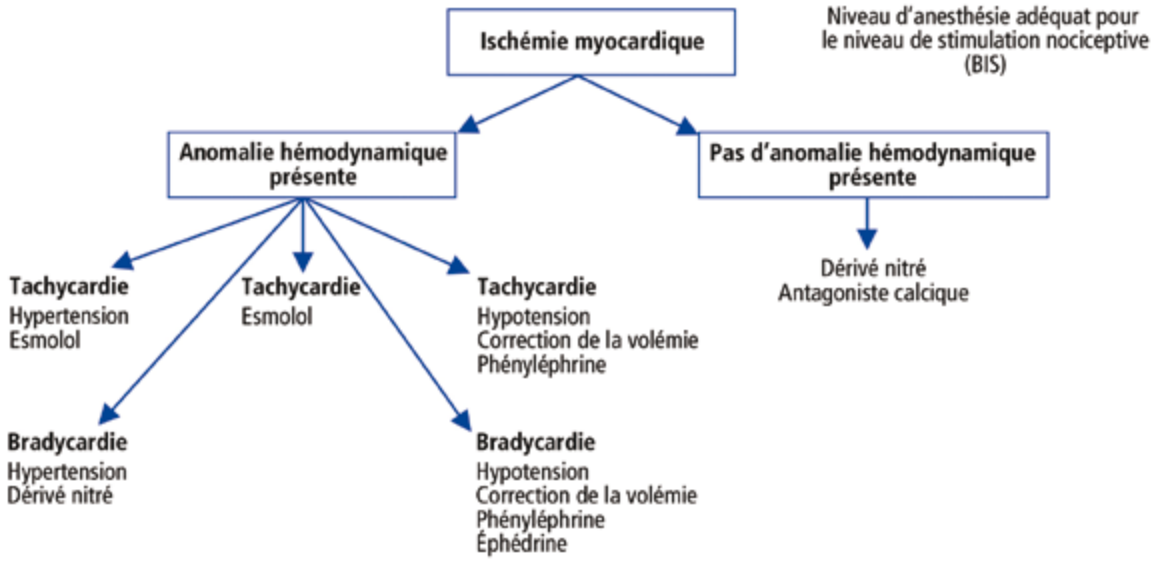


Figure 40-3 Algorithme de prise en charge d'un épisode d'ischémie myocardique péri-opératoire.

Physiopathologie et histoire naturelle des valvulopathies

La connaissance de la physiopathologie des valvulopathies, des mécanismes adaptatifs mis en jeu par l'anomalie valvulaire et de son histoire naturelle permet de définir la stratégie d'évaluation pré-opératoire, les objectifs thérapeutiques péri-opératoires pour assurer la stabilité hémodynamique ainsi que la mise en route d'un traitement adapté en cas d'anomalies hémodynamiques survenues en péri-opératoire. Ces éléments d'information sont résumés dans le Tableau 40-XVI. Des éléments de physiopathologie, spécifiques à chaque type de valvulopathies, permettent d'affiner le raisonnement médical.

RÉTRÉCISSEMENT AORTIQUE (RA)

La surface valvulaire aortique normale est de 3 à 4 cm^2. Un RA devient hémodynamiquement significatif lorsque la surface valvulaire aortique est inférieure à 1 cm^2. Les RA sont classés en peu sévères (surface > 1,5 cm^2), modérés (1 cm^2 < surface < 1,5 cm^2) et sévères (surface < 1 cm^2) [29]. Une sténose critique correspond à une surface inférieure à 0,4 cm^2 et à un gradient moyen supérieur à 50 mmHg en présence d'une fonction systolique du VG conservée. En l'absence des symptômes, la mortalité du RA (hors contexte péri-opératoire) est faible [29]. Lorsque des symptômes (syncope, angor d'effort, insuffisance cardiaque) apparaissent, la survie est de 50 % à un an [30]. Il est important de dépister (auscultation cardiaque) les patients ayant des RA asymptomatiques lors de la consultation d'anesthésie et d'adresser systématiquement ces patients au cardiologue pour évaluation clinique et échocardiographique afin de leur permettre de bénéficier du traitement optimum.

Même en cas d'urgence, le diagnostic pré-opératoire échographique du RA est souhaitable et ces patients doivent être considérés comme ayant un risque accru de complications cardiovasculaires péri-opératoires. Le risque de mortalité péri-opératoire (chirurgie non cardiaque) chez un patient ayant un RA dépend de la gravité de la sténose avec une mortalité d'environ 11 % (2 patients sur 19) dans une série de 19 patients (âge moyen 75 ans), ayant un RA sévère ou critique connu en pré-opératoire, une fonction systolique du VG conservée et ayant bénéficié d'une chirurgie non cardiaque, réglée ou en urgence, sous anesthésie générale dans la majorité des cas [31]. Cette étude, bien que rétrospective, est importante car ses résultats peuvent être extrapolés aux patients ayant un RA sévère et devant bénéficier d'une chirurgie en urgence. Les auteurs avaient fait appel pour la majorité des patients à une mesure invasive de la pression artérielle et corrigé rapidement les anomalies hémodynamiques par l'injection de phényléphrine [31].

Des sténoses coronariennes asymptomatiques ont été rapportées chez les patients ayant un RA et le risque de complications ischémiques myocardique péri-opératoires est important chez ces patients. La survenue d'une ischémie myocardique sous-endocardique, même en l'absence de sténoses significatives des artères épicardiques, a été mise sur le compte de l'hypertrophie ventriculaire gauche et des anomalies de la microcirculation coronarienne. La diminution de la compliance ventriculaire gauche diminue la tolérance à l'hypovolémie et à la tachycardie et rend les patients ayant un RA dépendants de la contraction atriale.

Il est possible, pour les patients ayant un RA sévère et devant bénéficier d'une chirurgie non cardiaque en urgence, de proposer soit une dilatation de la valve aortique [30], soit la mise en place d'une valve aortique percutanée (TAVI ou *transcatheter aortic valve implantation*) [30, 32]. Les deux types d'intervention permettent d'augmenter la surface de la valve aortique avec un meilleur résultat pour le TAVI par rapport à la dilatation.

Il faut attirer l'attention des cliniciens qu'un nombre croissant de publications fait état du fait que le RA sévère induit une maladie de von Willebrand acquise, en relation avec la destruction des multimères de facteur von Willebrand à cause des forces de cisaillement induites par le RA [33]. Le caractère hémorragique de cette anomalie de l'hémostase, même dans le contexte d'une chirurgie à haut risque hémorragique comme la chirurgie cardiaque n'est pas retrouvé par tous les auteurs [34].

CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE OBSTRUCTIVE (CMO)

La CMO est une entité nosologique séparée mais elle peut poser à l'anesthésiste des problèmes similaires à ceux du RA sévère. La

Tableau 40-XVI Physiopathologie des valvulopathies et objectifs hémodynamiques en péri-opératoire (d'après [29]).

Valvulopathie	*Adaptation*	*Conséquences de l'adaptation*	*Histoire naturelle*	*Facteurs hémodynamiques aggravants*	*Objectifs péri-opératoires*
Rétrécissement aortique	Hypertrophie VG	Diminution de la compliance VG Augmentation de la MvO_2 Diminution de la perfusion coronaire	Longtemps asymptomatique. Les manifestations cliniques (syncope) sont un signe de gravité	Hypotension artérielle (risque d'ischémie myocardique) Perte du rythme sinusal Tachycardie	Maintien de la précharge ventriculaire gauche, du rythme sinusal, de la pression de perfusion coronaire Prévenir l'augmentation de la MvO_2 (FC et PAM)
Rétrécissement mitral	Augmentation de la pression dans l'OG	En amont : dilatation, hypertension veineuse puis artérielle pulmonaire post- puis précapillaire) ; insuffisance ventriculaire droite En aval : fibrose du VG et diminution de la compliance	Longtemps peu symptomatique Évolution rapide (en 3 ans après apparition des premiers symptômes)	Perte du rythme sinusal, tachycardie, hypovolémie Facteurs qui aggravent l'HTAP (hypoxémie, hypercapnie, acidose)	Maintien du rythme sinusal et de la précharge ventriculaire gauche Correction rapide des facteurs capables d'aggraver l'HTAP
Insuffisance mitrale	Hypertrophie excentrique du VG Augmentation de la taille de l'OG	Diminution du gradient de pression entre VG et OG Maintien du VES	Longtemps asymptomatique	Hypertension artérielle Facteurs qui aggravent l'HTAP	Diminution de la post-charge du VG Prévention et correction rapide des facteurs capables d'aggraver l'HTAP
Insuffisance aortique	Dilatation du VG Augmentation de la compliance du VG Hypertrophies excentrique et concentrique (car surcharge mixte en volume et en pression)	Augmentation du volume télédiastolique Maintien du VES vers l'aval par un équilibre complexe entre maintien de la réserve de précharge, hypertrophie du VG et augmentation de la post-charge	Longtemps asymptomatique Les signes cliniques apparaissent lorsque la fonction systolique est altérée (FEVG < 60 % au repos) ou lorsque la PTDVG est excessive	Hypertension artérielle, bradycardie	Diminution de la post-charge du VG

FC : fréquence cardiaque ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; MvO_2 : consommation myocardique en oxygène ; OG : oreillette gauche ; PAM : pression artérielle moyenne ; PTDVG : pression télédiastolique ventriculaire gauche ; VES : volume d'éjection systolique ; VG : ventricule gauche.

CMO a comme conséquence une gêne à l'éjection ventriculaire gauche qui entraîne une hypertrophie ventriculaire et une diminution de la compliance ventriculaire gauche. La CMO rend le VG sensible à l'hypovolémie et dépendant du remplissage atrial et du rythme sinusal. Dans certaines situations, il existe un déplacement antérieur de la valve mitrale pendant la systole ventriculaire (*systolic anterior motion* ou SAM des Anglo-Saxons) qui peut entraîner une insuffisance mitrale et aggraver l'obstruction. Plusieurs facteurs comme l'hypovolémie, la tachycardie, les médicaments inotropes positifs, l'anémie, la vasodilatation peuvent aggraver l'obstruction intraventriculaire. La diminution chronique de la compliance ventriculaire a comme conséquence des pressions de remplissage ventriculaires élevées qui peuvent faussement orienter le diagnostic vers une diminution de la contractilité, l'administration de médicaments inotropes positifs et l'aggravation de la situation hémodynamique. Le diagnostic est fait par l'échographie qui permet d'objectiver l'obstruction intraventriculaire, les anomalies de la cinétique de la valve mitrale (SAM) et l'hypovolémie éventuelle. Pour les patients avec une CMO diagnostiquée en pré-opératoire, les objectifs pendant l'anesthésie sont similaires à ceux des patients ayant un RA. Dans une étude rétrospective sur des patients ayant une CMO et une chirurgie non cardiaque, les complications cardiovasculaires graves (décès, infarctus du myocarde, troubles du rythme menaçant le pronostic vital) étaient rares (1 IDM et un 1 trouble du rythme grave sur 77 patients) [35]. Néanmoins, 43 % des patients avaient fait une complication cardiovasculaire postopératoire (insuffisance cardiaque 16 % ; ischémie myocardique 12 % ; troubles du rythme sans anomalies de la pression artérielle 25 % ; hypotension artérielle transitoire 14 % [35]). L'incidence des complications péri-opératoires était plus importante en cas de chirurgie lourde, mais 26 % des patients ayant eu une chirurgie mineure avaient présenté des complications hémodynamiques péri-opératoires. Les caractéristiques échographiques et l'ampleur de l'hypertrophie myocardique n'étaient pas statistiquement corrélées à l'incidence des complications hémodynamiques [35].

RÉTRÉCISSEMENT MITRAL (RM)

Le RM est le résultat de la diminution de la surface de l'orifice mitral [29]. La surface mitrale normale chez l'adulte est de 4-6 cm^2. En dessous de 2 à 2,5 cm^2 (RM modéré), le flux transmitral est conservé par une augmentation modérée de la pression dans l'oreillette gauche (OG). Une surface mitrale > 1,5 cm^2 n'entraîne pas de symptômes au repos. L'histoire naturelle du RM est caractérisée par une longue période asymptomatique qui peut durer de 20 à 40 ans. Après l'apparition des premiers symptômes, une période

d'environ 10 ans s'écoule avant l'apparition des symptômes invalidants [29]. Lorsque la surface mitrale est < 1 cm^2 (RM critique), le flux transmitral et le débit cardiaque au repos sont assurés par un gradient d'environ 20 mmHg (ce qui correspond à une pression dans l'oreillette gauche de 25 mmHg). Ceci retentit en amont (dilatation de l'oreillette gauche, hypertension veineuse pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire d'abord post- et ensuite précapillaire, distension puis insuffisance ventriculaire droite) et en aval (diminution du remplissage ventriculaire gauche, fibrose, diminution de la compliance). En cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) sévère (PAPS > 60 mmHg), la survie moyenne est inférieure à 3 ans en l'absence d'une correction chirurgicale du RM [29]. Tous les facteurs qui aggravent le gradient transmitral peuvent déstabiliser la cardiopathie en péri-opératoire.

PROLAPSUS VALVULAIRE MITRAL (PVM)

Le PVM est un syndrome défini par le prolapsus systolique d'une ou des deux valves mitrales dans l'oreillette gauche avec ou sans insuffisance mitrale [29]. Il concerne entre 2 et 6 % de la population et dans la majorité des cas il n'existe pas d'insuffisance mitrale. Néanmoins, le PMV est la première étiologie d'insuffisance mitrale dans les pays développés [29]. Les PVM primitifs seraient la conséquence d'anomalies du tissu conjonctif en relation avec des anomalies de l'embryogenèse des lignées cellulaires mésodermiques [29]. Des anomalies similaires au PVM sont retrouvées sur les autres valves cardiaques. Une hyperactivité sympathique évaluée par des concentrations plasmatiques élevées de noradrénaline et d'adrénaline a été rapportée chez les patients ayant un PVM. Les PVM secondaires peuvent être associés à des cardiopathies ischémique, rhumatismale, hypertrophique, à des déformations thoraciques (*pectus excavatum*). Les patients ayant une maladie de von Willebrand ont une incidence accrue de PVM. En l'absence d'une insuffisance mitrale, le pronostic des patients ayant un PVM est bon avec une mortalité annuelle inférieure à 1 %. L'apparition de l'insuffisance mitrale peut s'accompagner d'une dilatation de l'OG et du VG, de l'apparition d'une HTAP.

Le diagnostic de PVM doit être évoqué en présence d'un click systolique, éventuellement d'un souffle d'insuffisance mitrale, de palpitations, de douleurs thoraciques atypiques et d'antécédents d'accidents ischémiques cérébraux. Le reste de l'examen clinique est habituellement normal, l'ECG de repos et la radiographie du thorax sont peu contributifs pour le diagnostic positif ou de gravité. L'échographie cardiaque couplée au Doppler est l'examen non invasif de choix pour l'évaluation des patients ayant un PVM mais les critères diagnostiques échographiques restent controversés [29]. Une épaisseur des feuillets mitraux supérieure à 0,5 mm est un critère échographique de gravité associé à une augmentation de l'incidence des complications cliniques (endocardite, embolie systémique, mort subite). L'existence d'une insuffisance mitrale, son retentissement sur les cavités gauches et droites ainsi que les atteintes valvulaires associées sont évalués par l'échographique cardiaque.

Lorsqu'il existe une insuffisance mitrale, les patients ayant un PVM doivent être considérés comme des patients ayant une valvulopathie.

Les patients ayant un PVM qui ont fait une complication embolique systémique ont souvent un traitement anticoagulant et antiagrégant plaquettaire dont la gestion en période péri-opératoire doit être réalisée en fonction du risque thrombotique/de saignement excessif estimé (*voir* Patients ayant une prothèse valvulaire). Les patients ayant seulement des critères échographiques de gravité reçoivent souvent de l'aspirine [29]. L'avis du cardiologue lors de la consultation préanesthésique est souhaitable si le patient est symptomatique, s'il a déjà fait des complications (embolie, endocardite) ou s'il a un traitement anticoagulant/anti-agrégant plaquettaire. Le cardiologue doit informer le médecin anesthésiste sur l'évolution de l'insuffisance mitrale, de son retentissement sur les cavités cardiaques. Les indications opératoires (chirurgie réparatrice mitrale) sont posées de plus en plus tôt dans l'évolution des PVM.

INSUFFISANCE MITRALE (IM)

Les principales étiologies des IM sont le PVM, les coronaropathies, les cardites rhumatismales, les anomalies du collagène et depuis quelques années certains médicaments anorexigènes [29]. L'incompétence valvulaire mitrale est responsable d'une fuite systolique. En cas d'IM chronique, il existe une hypertrophie myocardique excentrique compensatrice ayant comme résultat une dilatation du VG qui permet le maintien du volume d'éjection systolique (VES). Le résultat de la fuite mitrale est une augmentation de la pression et de la taille de l'OG. L'augmentation des diamètres des cavités gauches diminue le gradient de pression entre le VG et l'OG ainsi que la pression pulmonaire. La dilatation du VG est responsable d'un VES global augmenté et d'un VES vers l'aval normal. À cette phase de l'évolution, la fraction d'éjection VG (FE VG) est supranormale (> 60 %). Ceci expliquerait le fait qu'au début de l'évolution de l'IM, la majorité des patients sont asymptomatiques, même à l'effort [29]. En l'absence de correction de l'IM, la dilatation du VG s'aggrave, le volume télésystolique augmente, la pression intra-VG également. Il s'ensuit une augmentation des pressions dans l'OG et dans la circulation pulmonaire responsable de la dyspnée, initialement à l'effort, et la diminution de la FE VG. Les indications de correction chirurgicale de l'IM sont posées actuellement avant l'apparition de la dyspnée et des autres signes cliniques (Tableau 40-XVII).

Les IM chroniques, surtout a- ou pauci-symptomatiques, posent relativement peu de problèmes hémodynamiques en péri-opératoire. Les agents anesthésiques diminuent la précharge et la post-charge, le diamètre du VG et favorisent l'éjection dans le sens antérograde. Il faut éviter les épisodes d'hypertension artérielle car ils peuvent augmenter la post-charge du VG, entraîner une dilatation du VG et aggraver l'IM. Il est important de comprendre que le diamètre de l'anneau mitral et l'importance de la fuite mitrale sont des phénomènes dynamiques. En présence d'une HTAP, tous les facteurs capables de l'aggraver (hypercapnie, hypoxémie, acidose, augmentation excessive des pressions intrathoraciques) doivent être corrigés rapidement.

Le suivi cardiologique régulier de patients ayant une IM (bilans cliniques et échographiques annuels) [29] permet au médecin anesthésiste d'estimer l'évolution de l'IM. L'apparition des symptômes et des signes d'HTAP à l'examen clinique, sur l'ECG de repos et la radiographie de thorax sont des signes indiquant une évolution de l'IM. Un patient ayant une IM qui est symptomatique doit être adressé au cardiologue pour correction chirurgicale de la valvulopathie. La présence d'une FE VG < 60 % doit toujours alerter le médecin anesthésiste car la diminution même modérée (FE VG = 50 % par exemple) signe une évolution de l'IM et une altération des conditions de charge du VG. Pour les patients ayant une IM asymptomatique, l'échographie permet de mettre en évidence une dilatation du VG. Pour ces patients, la

Tableau 40-XVII Principales indications de chirurgie valvulaire (d'après [29]).

Pour le **rétrécissement mitral**, le traitement de première intention est la valvulotomie percutanée dont les indications sont : 1) la présence de symtômes (NYHA II-IV) et d'un RM modéré (gradient moyen 5-10 mmHg, pression artérielle pulmonaire systolique entre 30-50 mmHg, surface mitrale 1-1,5 cm^2) à sévère (gradient moyen > 10 mmHg, pression artérielle pulmonaire systolique > 50 mmHg, surface mitrale < 1 cm^2) et une morphologie de la valve propice ainsi que l'absence de thrombus dans l'oreillette ou d'insuffisance mitrale modérée à sévère ; 2) une valvulotomie est également indiquée chez les patients asymptomatiques avec PAPS de repos > 50 mmHg ou d'effort > 60 mmHg ; 3) une valvulotomie est indiquée chez les patients ayant des symptômes sévères (NYHA III ou IV) et pour lesquels le risque chirurgical est considéré comme trop élevé, même en présence d'une valve calcifiée. Les indications chirurgicales (réparation ou remplacement valvulaire) sont : la présence d'une symptomatologie sévère (NYHA III-IV) en présence d'un rétrécissement modéré ou sévère lorsqu'une valvulotomie par ballonnet n'est pas disponible ou est contre-indiquée à cause de la présence d'un thrombus atrial malgré un traitement anticoagulant ou à cause de la présence d'une insuffisance mitrale ou lorsque l'anatomie de la valve mitrale n'est pas propice à une dilatation ; les patients en classe NYHA I ayant une surface valvulaire > 1,5 cm^2 mais ayant fait des épisodes d'embolie systémique malgré une anticoagulation adéquate.
Pour l'**insuffisance mitrale**, les indications chirurgicales (la réparation est préférée au remplacement valvulaire) sont : 1) les patients symptomatiques (NYHA grades II-IV) ayant une insuffisance mitrale sevère (volume régurgitant > 60 mL par battement ou fraction régurgitante > 50 %) en l'absence d'une altération sévère de la FEVG (< 30 %) et/ou DTSVG > 55 mm ; 2) les patients asymptomatiques ayant une insuffisance mitrale sévère altération modérée de la fonction ventriculaire gauche (30 % < FEVG < 60 % et un DTSVG > 40 mm), les patients asymptomatiques ayant une fibrillation atriale et une fonction VG préservée, les patients asymptomatiques ayant une fonction VG préservée et une PAPS supérieure à 50 au repos et supérieure à 60 mmHg à l'effort. Actuellement, les indications sont élargies aux patients ayant des insuffisances mitrales peu symptomatiques lorsqu'une chirurgie de réparation est possible. Les indications sont également élargies aux patients symptomatiques (NYHA III ou IV) ayant une insuffisance mitrale sévère et une altération sévère de la fonction systolique ventriculaire gauche (FEVG < 30 %).
Pour le **rétrécissement aortique**, les indications chirurgicales concernent : 1) les patients symptomatiques quelle que soit la gravité du rétrécissement ; 2) les patients asymptomatiques ayant un rétrécissement sévère (surface de l'orifice aortique est < à 0,6 cm^2/m^2 de surface corporelle ou 1 cm^2 ; gradient moyen > 40 mmHg ; vélocité du jet > 4 m/s) ; 3) les patients asymptomatiques ayant une altération de la fonction systolique du ventricule gauche, une réponse anormale à l'effort (hypotension artérielle), une hypertrophie ventriculaire gauche (> 15 mm). Le remplacement valvulaire aortique est également recommandé chez les patients ayant un rétrécissement aortique sévère et devant bénéficier d'une chirurgie de revascularisation myocardique ou d'une autre chirurgie valvulaire. Pour les patients dont le risque opératoire du remplacement valvulaire aortique est considéré comme trop important (mortalité prédite par l'EuroSCORE > 20 %), la mise en place d'une valve aortique percutanée (*transcatheter aortic valve implantation*) est une option thérapeutique à envisager. Enfin, une dilatation de la valve aortique, chez les patients hémodynamiquement instables ou en cas de chirurgie non cardiaque urgente, peut être envisagée.
Pour l'**insuffisance aortique isolée**, les indications chirurgicales concernent les patients symptomatiques avec insuffisance considérée comme sévère (volume de régurgitation > 60 mL par battement ou fraction de régurgitation > 50 %) quelle que soit leur fonction systolique VG (préservée soit FEVG au repos > 50 % ou altérée soit FEVG au repos < 50 %) ; les patients asymptomatique avec FEVG au repos < 50 % ; les patients asymptomatiques avec FEVG > 50 % mais ayant un DTDVG > 75 mm ou un DTSVG > 55 mm ; les patients asymptomatiques ayant une FEVG normale au repos, un DTDVG > 70 mm ou un DTSVG > 50 mm mais avec une réponse anormale à l'exercice physique ou en présence d'une dilatation rapide du VG.

DTDVG : diamètre télédiastolique ventriculaire gauche ; DTSVG : diamètre télésystolique ventriculaire gauche ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; IA : insuffisance aortique ; IM : insuffisance mitrale ; NYHA : *New York Heart Association* ; PAPS: pression artérielle pulmonaire systolique ; RA : rétrécissement aortique ; RM : rétrécissement mitral.

chirurgie non cardiaque pose relativement peu de problèmes et la discussion avec le cardiologue doit porter sur le stade évolutif de l'IM, le traitement médical et l'indication de la correction chirurgicale de l'IM par rapport à la chirurgie non cardiaque.

La décision de reporter la chirurgie non cardiaque doit être prise patient par patient. L'étiologie de l'IM doit être recherchée. Chez les patients âgés, ayant des facteurs de risque d'athérome coronarien, l'association avec une coronaropathie à l'origine de l'IM doit être suspectée et recherchée [29].

INSUFFISANCE AORTIQUE (IA) CHRONIQUE

L'IA chronique est le résultat d'une surcharge volémique du VG. Les mécanismes adaptateurs sont : 1) l'augmentation progressive du volume télédiastolique ventriculaire gauche (VTDVG) ; 2) de la compliance du VG ayant pour but de maintenir une PTDVG basse ; 3) l'hypertrophie excentrique et concentrique [29]. L'histoire naturelle de l'IA chronique est caractérisée par une progression lente et une longue période pendant laquelle les patients sont asymptomatiques. Le diagnostic, évoqué par le souffle diastolique et les signes cliniques habituels, est confirmé par l'échographie qui permet d'explorer l'étiologie, les critères de gravité (équilibration rapide entre les pressions diastolique aortique et ventriculaire gauche dont témoignent un temps de décélération mitrale < 150 ms et la fermeture prématurée de la valve mitrale). L'échographie évalue aussi le retentissement de l'IA sur le diamètre du VG, sur les cavités droites ainsi que l'apparition d'une dysfonction systolique du VG (caractérisée par une FE VG < 60 % au repos). La survie des patients ayant une IA diminue lorsque le VG est dilaté (DTDVG > 75 mm et DTSVG > 55 mm) et lorsqu'il existe une dysfonction systolique (FE VG < 45 %). Tous ces signes échographiques surviennent avant les signes cliniques et l'indication de correction chirurgicale de la valvulopathie est posée sur les critères échographiques [29]. Le risque de complications péri-opératoires (chirurgie non cardiaque) des patients ayant une IA pour laquelle il n'existe pas d'indication de correction chirurgicale n'est pas connu. La survenue d'une ischémie myocardique fonctionnelle en relation avec une diminution de la pression artérielle diastolique redoutée est une complication classique.

Évaluation pré-opératoire des patients ayant une valvulopathie

L'évaluation pré-opératoire, fondée sur l'interrogatoire, l'examen clinique et des examens complémentaires (surtout l'échocardiographie) doit documenter le diagnostic positif de valvulopathie et estimer sa gravité compte tenu de son histoire naturelle. À partir de l'auscultation cardiaque, c'est surtout les souffles diastoliques, holosystoliques ou les souffles associés à des signes cliniques évocateurs de valvulopathie qui doivent attirer l'attention en consultation préanesthésique [29]. À l'opposé, les souffles mésosystoliques chez des patients asymptomatiques, non modifiés par la manœuvre de Valsalva, sont moins évocateurs de valvulopathie [29]. Le diagnostic positif de valvulopathie est fait par l'échocardiographie [29] qui permet aussi d'établir le diagnostic étiologique, le retentissement de la valvulopathie sur les cavités cardiaques, diamètres ventriculaires gauches, la présence d'une HTAP avec retentissement sur la fonction ventriculaire droite, l'évaluation de la fonction systolique et diastolique du ventricule gauche. Seront recherchés les modifications récentes de la symptomatologie, la présence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque (turgescence jugulaire, hépatomégalie, œdèmes des

membres inférieurs, œdème aigu du poumon), les médicaments et les doses nécessaires pour stabiliser la symptomatologie. Les recommandations concernant les doses moyennes et maximales de diurétiques, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, de dérivés nitrés et de digitaliques ont été publiées [29]. L'analyse des doses de médicaments et de la symptomatologie permet d'apprécier s'il est possible d'optimiser la fonction cardiaque par un traitement médical. Il est important de documenter le retentissement rénal et métabolique (baisse de la clairance de la créatinine, hyponatrémie, hypokaliémie, hypomagnésémie) de la valvulopathie et de son traitement, les pathologies associées (hypertension artérielle, diabète, bronchopathie chronique obstructive, etc.), la présence de troubles du rythme chroniques (fibrillation atriale), ainsi que l'association avec une atteinte coronarienne qui peut concerner jusqu'à 10 % des patients ayant une valvulopathie [29].

La symptomatologie doit être interprétée en fonction de l'activité physique des patients. L'évaluation de l'activité physique peut faire appel soit à la classification de la *New York Heart Association,* soit à des critères plus quantitatifs comme le score de Duke (*voir* Tableau 40-VII).

À la fin de l'évaluation pré-opératoire, le médecin anesthésiste-réanimateur peut classer le patient en une catégorie à risque (Tableau 40-XVIII). L'intervention chirurgicale et l'acte anesthésique doivent être reportés si le patient a un souffle cardiaque organique (*voir* les critères décrits plus haut) et n'a pas bénéficié d'un bilan diagnostique du souffle ou lorsque la valvulopathie déjà documentée n'a pas bénéficié du suivi adéquat (bilan cardiologique datant de plus de 4-12 mois selon le type et la gravité de la valvulopathie) [29]. Cette attitude semble d'autant plus licite qu'il s'agit d'un souffle compatible avec le diagnostic de rétrécissement aortique (a fortiori s'il est sévère et symptomatique) à cause du risque accru d'instabilité hémodynamique péri-opératoire. Si l'intervention est reportée et le patient adressé au cardiologue pour complément de bilan, celui-ci doit répondre aux questions concernant l'éventuel recours à une correction chirurgicale de la valvulopathie ainsi que le traitement médical optimum.

Il est également licite de reporter l'intervention chirurgicale et l'anesthésie pour les patients pour lesquels le médecin anesthésiste suspecte que la valvulopathie a atteint le stade des indications de correction chirurgicale. Les indications chirurgicales cardiaques communément admises pour les patients ayant des valvulopathies sont présentées dans le Tableau 40-XVII. Néanmoins, les indications chirurgicales actuelles sont complexes et l'anesthésiste ne doit pas hésiter à demander l'avis des cardiologues avant de reporter la chirurgie non cardiaque. Ainsi, pour l'insuffisance aortique ou mitrale, les indications de correction chirurgicale sont actuellement posées sur l'évolution échographique, avant l'apparition des symptômes et avant l'altération des fonctions ventriculaires pouvant poser un problème en péri-opératoire. Dans cette situation, un patient peu- ou asymptomatique peut avoir une insuffisance valvulaire importante, une dilatation modérée des cavités ventriculaires gauches et une indication de correction chirurgicale de la valvulopathie. Ce type de patient possède néanmoins une réserve fonctionnelle cardiaque qui pourrait lui permettre de passer le cap d'une chirurgie non cardiaque.

En pratique, lors de la consultation d'anesthésie, il est important, à partir de l'examen clinique, de détecter les patients ayant une valvulopathie, de reporter l'intervention des patients pour lesquels la valvulopathie est suffisamment sévère pour bénéficier d'une correction chirurgicale, d'optimiser le traitement des patients qui ont des signes d'insuffisance cardiaque systolique ou diastolique. Lorsque la valvulopathie n'est pas suffisamment sévère pour nécessiter une correction chirurgicale, la prise en charge péri-opératoire est fondée sur un raisonnement physiopathologique.

Tableau 40-XVIII Risque de complications cardiovasculaires péri-opératoires en fonction des valvulopathies et de leur gravité (d'après [6, 7]).

Risque élevé (> 5 % de morbidité et mortalité) : – insuffisance cardiaque congestive décompensée ; – valvulopathie sévère (rétrécissement aortique de surface < 0,75 cm^2, rétrécissement mitral de surface < 1 cm^2, insuffisance mitrale et insuffisance aortique > 3/4), a fortiori en cas de symptomatologie clinique et/ou d'hypertension artérielle pulmonaire.
Risque modéré (< 5 % de morbidité et mortalité) : – antécédents de décompensation cardiaque mais fonction cardiaque stabilisée au moment de l'intervention ; – valvulopathies moins sévères que celles évoquées plus haut.
Risque faible : – valvulopathie sans retentissement sur les cavités cardiaques (par exemple : insuffisance mitrale ou insuffisance aortique de grade I).

Prophylaxie de l'endocardite bactérienne

Les indications d'antibioprophylaxie ont fait l'objet de recommandations récentes qui ont considérablement restreint les situations où une prophylaxie est nécessaire (Tableau 40-XIX). Les protocoles d'antibioprophylaxie recommandés sont présentés dans le Tableau 40-XX.

Prise en charge des patients ayant une prothèse valvulaire

Ces patients ont un suivi cardiologique régulier [29]. La prise en charge péri-opératoire de ces patients est centrée sur la prophylaxie de l'endocardite [29, 36] (*voir* Tableaux 40-XIX et 40-XX) et la gestion du traitement anticoagulant dans la période péri-opératoire. L'évaluation pré-opératoire doit permettre d'estimer la capacité à l'effort du patient, de rechercher d'éventuels signes d'insuffisance cardiaque ainsi que les éventuelles complications liées au traitement. Tous les patients ayant une prothèse mécanique ont un traitement anticoagulant oral [37]. Les patients ayant des bioprothèses reçoivent un traitement anticoagulant pendant les trois premiers mois qui suivent le remplacement valvulaire et éventuellement par la suite en cas d'indications liées à la cardiopathie sous-jacente (dilatation de l'oreillette, fibrillation atriale, antécédents d'embolies systémiques).

GESTION PÉRI-OPÉRATOIRE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT CHRONIQUE

L'anticoagulation au long cours des patients ayant une prothèse valvulaire est codifiée [37]. La gestion de l'anticoagulation en période péri-opératoire a fait l'objet de recommandations en 2012 [38]. Le traitement par antivitamines K (AVK) ou par anticoagulants oraux directs (AOD) comme le dabigatran, le rivaroxaban ou l'apixaban dans la fibrillation atriale peut être interrompu chez les patients ayant un faible risque de complications thrombo-emboliques péri-opératoire. Chez les patients ayant un risque thrombo-embolique élevé, le traitement par AVK ou AOD doit

Tableau 40-XIX Recommandations concernant la prophylaxie de l'endocardite infectieuse (d'après [36]).

L'antibioprophylaxie ne doit être envisagée que pour ces cardiopathies et seulement pour la chirurgie dentaire avec intervention gingivale ou de la région péri-apicale de la dent ou pour perforation de la muqueuse orale. La prophylaxie de l'endocardite infectieuse n'est pas recommandée pour : bronchoscopie, laryngoscopie, intubation nasale ou trachéale ; gastroscopie, colonoscopie, cystoscopie, échographie transœsophagienne ; chirurgie de la peau et des tissus mous.
Prothèses valvulaires Antécédents d'endocardite infectieuse Cardiopathies congénitales – cardiopathies congénitales non réparées y compris celles ayant fait l'objet d'un traitement par shunts palliatifs – cardiopathies congénitales ayant fait l'objet d'un traitement curatif avec matériel/dispositif prothétique qu'il ait été mis en place chirurgicalement ou de manière percutanée, surtout dans les 6 mois après la mise en place – cardiopathies congénitales qui ont fait l'objet d'un traitement curatif mais avec persistance d'une anomalie au site de réparation ou à côté de matériel prothétique (qui inhibe l'endothélialisation) Transplantés cardiaques qui développent une valvulopathie

Tableau 40-XX Propositions d'utilisation des antibiotiques pour la prophylaxie de l'endocardite infectieuse.

Situation	*Antibiotique*	*Adulte*	*Enfant*
Pas d'allergie aux bêtalactamines	Amoxicilline ou ampicilline	2 g per os ou IV	50 mg/kg per os ou IV
Allergie aux bêtalactamines	Clindamycine	600 mg per os ou IV	20 mg/kg per os ou IV

IV : intraveineux.

être relayé. Le relais est défini par la prescription d'anticoagulants en intraveineux ou en sous-cutané, pour une période de plusieurs jours pendant la période d'interruption d'AVK pendant laquelle la valeur d'INR (*international normalised ratio*) n'est pas dans les limites thérapeutiques. Le relais est réalisé par un traitement anticoagulant en intraveineux (héparine non fractionnée avec comme objectif thérapeutique un temps de céphaline avec activateur de 1,5 à 2 fois les valeurs-témoin ou une concentration de 0,3 UI anti-Xa) ou en sous-cutané par héparine de bas poids moléculaire (par exemple énoxaparine 1 mg/kg deux fois par jour). L'arrêt de l'héparine non fractionnée doit être fait 4-6 heures avant l'intervention ; la dernière injection d'héparine de bas poids moléculaire doit être réalisée 24 heures avant l'intervention. La reprise du traitement par héparine de bas poids moléculaire et à risque de saignement en relation avec l'intervention, la première injection d'héparine de bas poids moléculaire doit être faite 48-72 heures après l'intervention. Le relais peut être fait avec des doses plus faibles (par exemple énoxaparine 40 mg/jour habituellement utilisé pour la prévention de la maladie thrombo-embolique postopératoire) ou intermédiaires (40 mg deux fois par jour).

Chez les patients ayant un risque thrombo-embolique intermédiaire, la décision de pratiquer un relais par un anticoagulant administré en intraveineux ou en sous-cutané est fondée sur l'analyse des facteurs individuels et des facteurs liés à la chirurgie, ainsi que sur les préférences du patient. Chez les patients recevant un traitement par AVK et devant bénéficier de soins dentaires mineurs, il est recommandé de continuer les AVK et d'utiliser un médicament pro-hémostatique par voie orale ou d'interrompre les AVK 2-3 jours avant la procédure. Chez les patients recevant un traitement par AVK et devant bénéficier d'une chirurgie superficielle, il est recommandé de continuer les AVK et d'optimiser l'hémostase chirurgicale. Chez les patients recevant un traitement par AVK et devant bénéficier d'une chirurgie pour cataracte, il est recommandé de continuer les AVK.

Tableau 40-XXI Estimation du risque thrombo-embolique péri-opératoire (d'après [38]).

Niveau de risque	*Prothèse valvulaire mécanique*	*Fibrillation atriale*	*Antécédents de maladie thrombo-embolique*
Élevé (risque de complications en l'absence de traitement anticoagulant > 10 %/an)	Tout type de prothèse mitrale Tout type de prothèse aortique à bille ou à disque AVC ou AIT datant de moins de 6 mois	Valeur du score CHADS2 5-6 AVC ou AIT datant de moins de 3 mois Pathologie valvulaire rhumatismale	Événement thrombo-embolique datant de moins de 3 mois Thrombophilie sévère (déficit en protéine C, S ou en antithrombine ; anticorps antiphospholipides, anomalies multiples)
Modéré (risque de complications en l'absence de traitement anticoagulant 5-10 %/an)	Prothèse aortique à ailettes et au moins un des facteurs de risque suivant : fibrillation atriale, antécédents d'AVC ou d'AIT, hypertension artérielle, diabète, insuffisance cardiaque chronique, âge > 75 ans	Valeur du score CHADS2 à 3-4	Événement thrombo-embolique datant entre 3 et 12 mois Thrombophilie non sévère (mutation hétérozygote facteur V Leiden ou mutation du gène de la prothrombine) Événements thrombo-emboliques à répétition Cancer actif (traitement dans les 6 derniers mois ou traitement palliatif)
Faible (risque de complications en l'absence de traitement anticoagulant < 5 %/an)	Prothèse aortique à ailettes sans fibrillation atriale et sans autres facteurs de risque d'AVC	Valeur du score CHADS2 0-2 (en l'absence d'antécédents d'AVC ou d'AIT)	Événement thrombo-embolique datant de plus de 12 mois et pas d'autres facteurs de risque

AIT : accident ischémique transitoire ; AVC : accident vasculaire cérébral ; le score CHADS2 = insuffisance cardiaque chronique (1 point), hypertension artérielle (1 point), âge > 75 ans (1 point), diabète (1 point), AVC ou AIT (2 points).

Une proposition de gestion péri-opératoire du traitement anticoagulant [39] a été exposée précédemment. Cette proposition tient compte des risques thrombo-embolique (Tableau 40-XXI) et hémorragique (Tableau 40-XXII) péri-opératoires [38]. Trois principes doivent la guider : 1) diminuer, autant que possible, les périodes d'anticoagulation suboptimale ou d'isocoagulation. Une fenêtre de 12-24 heures d'isocoagulation expose probablement le patient à un risque thrombotique relativement faible mais proportionnellement plus important pour une prothèse mécanique en position mitrale qu'aortique ; 2) analyser patient par patient le rapport bénéfice/risque du saignement excessif péri-opératoire (anticoagulation excessive pour le type de chirurgie et la technique d'anesthésie utilisés) et le rapport du risque de thrombose valvulaire (anticoagulation suboptimale volontaire) ; 3) informer le patient des risques respectifs et lui expliquer la démarche du rapport bénéfice/risque. Les préférences des patients sont actuellement prises en compte [40] ; ils choisissent en général d'accepter un risque hémorragique accru pour éviter un risque thrombo-embolique.

Prise en charge péri-opératoire des patients ayant des troubles du rythme ou de la conduction

Données épidémiologiques concernant l'incidence des troubles du rythme et de la conduction en péri-opératoire

Les troubles du rythme (TDR) sont relativement fréquents en péri-opératoire en fonction du type de TDR considéré et du type de chirurgie. L'incidence rapportée (tous types confondus) était de 70 % dans une série de 17 201 patients (dont 90 % étaient ASA 1 ou 2) randomisés pour recevoir en entretien d'une anesthésie générale avec l'enflurane, l'halothane, l'isoflurane ou le fentanyl. Les TDR supraventriculaires (TDRSV) sont les plus fréquents. Dans l'étude de Polanczyk et al. [41], les TDRSV péri-opératoires concernaient 7,6 % d'une série de 4181 patients. Une incidence de 2 % était rapportée en peropératoire strict. Une incidence plus élevée des TDRSV (surtout de la fibrillation atriale), pouvant aller jusqu'à 30 %, a été rapportée en chirurgie thoracique pulmonaire et œsophagienne [42].

Tableau 40-XXII Estimation du risque hémorragique péri-opératoire (d'après [38]). Les chirurgies suivantes sont considérées comme étant à haut risque hémorragique en cas de prise d'anticoagulants et/ou d'agents antiplaquettaires.

Chirurgie urologique
– résection transurétrale de prostate
– résection de vessie
– ablation tumorale
– néphrectomie
– biopsie rénale
Implantation de stimulateur cardiaque ou de défibrillateur avec un risque d'hématome dans la poche du dispositif
Résection de polypes coliques, surtout sessiles, de grande taille (1-2 cm) avec risque de saignement lié à la chute d'escarre
Chirurgie des organes richement vascularisés (rein, foie, rate)
Résection intestinale avec risque de saignement au niveau des anastomoses
Chirurgie majeure avec dégâts tissulaires étendus (chirurgie oncologique, prothèses de hanche et de genou, chirurgie plastique reconstructrice)
Chirurgie cardiaque, intracrânienne, médullaire/rachidienne

Les patients ayant des antécédents de TDR ou de la conduction ont un risque accru de complications cardiovasculaires péri-opératoires, souvent parce que le TDR ou de la conduction est le reflet d'une cardiopathie sous-jacente. Les principes pour la prise en charge de ces patients sont les suivants : évaluation pré-opératoire, choix d'une stratégie anesthésique qui interfère le moins avec la pathologie sous-jacente et surveillance postopératoire adaptée à la cardiopathie. La physiopathologie, le diagnostic et le traitement des TDR et de la conduction survenus en péri-opératoire ont fait l'objet d'une revue exhaustive [43].

Éléments de physiopathologie des troubles du rythme et de la conduction

Les brady-arythmies, surtout lorsqu'elles s'accompagnent de la perte du rythme sinusal, diminuent le débit cardiaque et les performances cardiovasculaires avec des conséquences d'autant plus graves que les patients ont déjà une cardiopathie sous-jacente. Les tachy-arythmies diminuent le remplissage ventriculaire, le débit cardiaque et peuvent entraîner une hypotension artérielle. La diminution du DSC par réduction de la durée de la diastole et l'augmentation de la MvO_2 peuvent entraîner une ischémie myocardique.

Les arythmies sont le résultat soit d'une activité automatique anormale (en relation avec des pacemakers en dehors du nœud sinusal non inhibés par la dépolarisation physiologique ou en relation avec des postdépolarisations ou PD), soit d'une anomalie de la conduction. Les anomalies en relation avec la présence de pacemakers ectopiques sont connues. Les PD sont des oscillations du potentiel de membrane qui suivent le potentiel d'action ou qui surviennent lors des dépolarisations partielles des cellules cardiaques. Lorsque l'amplitude d'une PD est suffisante, elle peut initier un potentiel d'action et être à l'origine d'une activité déclenchée. Il existe deux types de PD : les PD précoces (phase 2 ou 3 du potentiel d'action) et les PD tardives (après la repolarisation complète). Les PD précoces peuvent être à l'origine des tachycardies ventriculaires et des torsades de pointe. Les PD tardives peuvent être consécutives au traitement par la digoxine, les catécholamines ou la présence d'une ischémie myocardique. Les PD sont en relation avec une surcharge calcique cellulaire. Le traitement de cette surcharge calcique est d'abord étiologique (traitement d'une ischémie, d'une stimulation sympathique excessive endogène ou pharmacologique) et, en même temps, pharmacologique par l'utilisation des antagonistes des canaux calciques ou de lidocaïne qui aura comme effet une inhibition des courants sodiques rapides.

Les anomalies de la conduction sont à l'origine des circuits de réentrée. Ces circuits peuvent se produire lorsqu'il existe à la fois une conduction ralentie et un bloc unidirectionnel. En général, ces deux phénomènes sont le résultat d'une diminution du potentiel transmembranaires (ischémie myocardique par exemple).

Prise en charge des patients ayant un stimulateur cardiaque (SC) ou un défibrillateur automatique implantable (DAI)

L'évaluation pré-opératoire [44] a pour buts : 1) de documenter la présence d'un SC ou d'un DAI ; 2) d'identifier le type de dispositif ; 3) de diagnostiquer le fait que le patient est dépendant ou non de la fonction stimulation antibradycardique ; 4) de connaître les fonctions activées du dispositif ; 5) de connaître la date du dernier contrôle du dispositif réalisé par la cardiologue ; 6) de connaître les raisons pour lesquelles le dispositif a

été implanté et les traitements médicamenteux associés ; 7) de connaître le type de chirurgie/intervention et le risque d'interférences électromagnétiques (IEM) et d'anticiper les problèmes liés aux IEM (mise en place de la plaque, type de bistouri à utiliser, modification de la programmation du dispositif avant l'intervention). La prise en charge pré-, per- et postinterventionnelle, ainsi que la gestion des principales complications sont présentées dans le Tableau 40-XXIII.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE EN PEROPÉRATOIRE

La présence d'un SC ou d'un DAI (appelés aussi dispositifs d'entraînement électrosystolique ou EES) ne justifie pas l'administration d'une prophylaxie de l'endocardite, sauf lorsque la cardiopathie sous-jacente du patient l'exige. Le monitorage hémodynamique invasif est dicté par la cardiopathie sous-jacente et le type d'intervention. La mise en place d'un cathéter de Swan-Ganz doit être évitée dans les quatre semaines qui suivent l'implantation du dispositif à cause du risque de déplacement des électrodes endocavitaires.

Il est important de configurer le moniteur ECG pour lui permettre de détecter les *spikes* (pointes) de stimulation du dispositif d'EES, de vérifier que le *spike* dépolarise effectivement le myocarde et est suivi d'une activité électrique et mécanique myocardique. Ceci peut être réalisé en monitorant l'ECG, la pression artérielle de manière invasive (indication spécifique liée à la cardiopathie), par la courbe de photopléthysmographie d'un oxymètre de pouls ou par la palpation du pouls.

Le monitorage du segment ST de l'ECG pour le diagnostic d'ischémie myocardique est impossible en cas d'EES ventriculaire. Dans cette situation, lorsque l'ischémie myocardique doit être monitorée en peropératoire, l'utilisation de l'ETO peut être envisagée avec les problèmes de sensibilité, de spécificité et d'interprétation en temps réel inhérents à cette technique.

Les médicaments anesthésiques ne modifient pas le seuil d'activation myocardique. Le seuil peut être augmenté par l'ischémie myocardique, les troubles de l'équilibre acidobasique, les anomalies de l'équilibre électrolytique, ou des concentrations trop importantes de médicaments anti-arythmiques. Dans toutes ces situations, il est possible d'observer un dysfonctionnement du dispositif (il délivre le courant électrique mais ne dépolarise pas le myocarde).

Prise en charge des patients ayant des DAI

Les DAI permettent de délivrer une énergie suffisante pour traiter une tachycardie (TV) ou une fibrillation ventriculaire (FV). Un DAI analyse les intervalles R-R de l'ECG et les reconnaît comme trop courts ou trop longs [44]. Lorsque plusieurs intervalles R-R consécutifs sont trop courts, le DAI initie une procédure antitachycardie. Cette procédure peut être un EES ou un choc. Les DAI sont également conçus pour l'EES en cas de bradycardie. Les principales indications de DAI, en France, sont présentées dans le Tableau 40-XXIV [45].

Les précautions à prendre en pré-opératoire concernant l'évaluation des patients sont présentées dans le Tableau 40-XXIII.

Prise en charge péri-opératoire des patients ayant une insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est une situation physiopathologique lors de laquelle le cœur n'est pas capable de pomper un débit sanguin adapté aux besoins de l'organisme ou le fait seulement en présence de pressions de remplissage élevées [46]. En phase terminale, quelle que soit son étiologie, l'insuffisance cardiaque est souvent due à une défaillance myocardique [46]. Il existe des situations (le rétrécissement mitral, la péricardite constrictive) où l'insuffisance cardiaque n'est pas due à une défaillance myocardique. Environ 30 % des patients ayant une insuffisance cardiaque chronique ont une défaillance diastolique définie comme une surcharge veineuse pulmonaire (ou systémique) en présence d'une fonction systolique presque normale [46]. Le terme actuel de ce tableau clinique est l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée. Environ 30 % des patients insuffisants cardiaques ont une défaillance mixte systolique et diastolique et les autres 40 % une défaillance systolique isolée [46].

Malgré des progrès considérables dans la prise en charge des patients insuffisants cardiaques, la mortalité à un an est comprise entre 11-13 % chez des patients inclus dans des études cliniques randomisées [47]. Dans la population réelle, une étude écossaise publiée en 2000 a montré que pour des patients admis à l'hôpital avec un diagnostic d'insuffisance cardiaque, la mortalité à un an était de 45 % et la survie médiane était de seulement 1,4 ans [47]. De surcroît, l'âge influence de manière notable les effets délétères de l'insuffisance cardiaque sur la survie, en partie en relation avec l'utilisation suboptimale de thérapeutiques prouvées comme étant efficaces [47]. Ces observations expliquent pourquoi l'insuffisance cardiaque, indépendamment de son étiologie, est un facteur de risque majeur de complications péri-opératoires en chirurgie non cardiaque. Le vieillissement de la population laisse présager une augmentation du nombre de patients ayant une insuffisance cardiaque [48] et devant bénéficier d'une intervention chirurgicale et d'une anesthésie. Les travaux récents démontrent que la présence d'une insuffisance cardiaque en pré-opératoire est la principale cause de complications cardiovasculaires péri-opératoire [18, 19]. Il a été suggéré que l'évaluation pré-opératoire devrait surtout se concentrer sur l'insuffisance cardiaque plutôt que sur la présence d'une coronaropathie [49].

Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque

En présence d'une défaillance myocardique ou d'une modification des conditions de charge, le cœur dispose de plusieurs mécanismes d'adaptation pour améliorer la performance myocardique comme l'augmentation de la précharge (loi de Frank-Starling), l'hypertrophie myocardique éventuellement accompagnée de la dilatation des cavités cardiaques et de l'activation de plusieurs système neuro-hormonaux dont le principal but est de maintenir la pression de perfusion systémique (systèmes sympathoadrénergique, rénine-angiotensine, et vasopressine). La majorité des symptômes de l'insuffisance cardiaque est en relation avec la rétention sodée destinée à maintenir la précharge (dyspnée) et avec la vasoconstriction périphérique musculaire (fatigabilité). Les traitements de l'insuffisance cardiaque chronique (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, diurétiques, vasodilatateurs, bêtabloquants, anti-aldostérone) sont surtout destinés à atténuer l'activation excessive des systèmes neuro-hormonaux qui est bénéfique à court terme mais délétère au long cours. À la phase terminale de l'insuffisance cardiaque, tous les systèmes adaptatifs sont dépassés et le système cardiocirculatoire ne dispose d'aucune réserve fonctionnelle d'abord à l'effort et ensuite au repos [46]. Le contexte péri-opératoire, à cause de l'augmentation de la consommation en oxygène de l'organisme, peut être comparé à une épreuve d'effort.

Tableau 40-XXIII Principes de prise en charge des patients ayant un stimulateur cardiaque ou un défibillateur implantable (d'après [44]).

Évaluation préinterventionnelle et préparation de l'intervention

1) Identifier la présence d'un SC ou d'un DAI :
   – interrogatoire, analyse du dossier médical, radiographie thoracique, électrocardiogramme
2) Identifier le type de dispositif :
   – demander au patient la carte concernant le dispositif, radiographie du thorax, électrocardiogramme
3) Diagnostiquer le fait que le patient est dépendant de la fonction stimulation antibradycardique
   – antécédents de brady-arythmie symptomatique, d'ablation nodale, absence de rythme d'échappement aux faibles fréquences de stimulation
4) Connaître les fonctions activées du dispositif
   – le plus souvent par consultation du dossier de cardiologie, discussions avec le cardiologue, interrogations du dispositif
   – analyse du tracé électrocardiographique
5) Connaître la date du dernier contrôle du dispositif réalisé par le cardiologue
   – des recommandations ont été émises quant à la périodicité des examens à faire par le cardiologue. L'interrogatoire du patient permet d'estimer le respect de ces recommandations
6) Connaître les raisons pour lesquelles le dispositif a été implanté et les traitements médicamenteux associés
   – ceci permet de connaître la cardiopathie sous-jacente et d'optimiser la gestion péri-opératoire des traitements médicamenteux
7) Anticiper le risque d'IEM
   – documentée pour bistouri électrique, ablation par radiofréquence, imagerie par résonance magnétique
   – possible mais controversée pour radiothérapie, lithotritie
   – non rapportée pour la thérapie électroconvulsive
   – l'anticipation d'IEM peut entraîner les mesures suivantes : reprogrammation du dispositif en mode asynchrone, suspension de certaines fonctions (asservissement de fréquence, antitachyarythmie), utilisation d'un bistouri bipolaire, modification de la place de la plaque du bistouri, présence en salle d'intervention d'un aimant et du matériel nécessaire pour réaliser un entraînement électrosystolique temporaire et d'un défibrillateur externe

Prise en charge perinterventionnelle

1) Monitorer le fonctionnement du dispositif et du couplage électromécanique
   – électrocardioscopie, palpation du pouls, courbe de photopléthysmographie, pression artérielle invasive si ce type de monitorage est utilisé pour d'autres indications pendant l'intervention. La mise en place d'un aimant sur un stimulateur cardiaque reprogramme, de manière temporaire, le dispositif en mode asynchrone sans asservissement de la fréquence. Néanmoins, l'effet de l'aimant peut être imprévisible par la programmation initiale et l'état de la batterie. La fréquence en mode asynchrone peut ne pas être adaptée pour un patient donné et l'effet de l'aimant n'est pas toujours reproductible. Sur un DAI, la mise en place de l'aimant abolit la fonction antitachycardie tout en préservant, le plus souvent, la fonction antibradycardie. Pour la plupart des DAI, il est difficile de s'assurer que l'effet de l'aimant est réel et tous les DAI ne répondent pas à l'aimant. De surcroît, l'aimant peut endommager ou modifier de manière durable la programmation du DAI. Compte tenu de ces réserves, la mise en place de l'aimant sur un stimulateur cardiaque ou un DAI ne peut pas être une solution universelle. Sa présence en salle est surtout une mesure de gestion en urgence des multiples problèmes potentiellement liés à ces dispositifs. En situation réglée, c'est l'interaction avec le cardiologue qui doit être la base de la gestion péri-opératoire de ces dispositifs
2) Modifier la gestion du bistouri électrique : en positionnant la plaque du bistouri électrique éloigner le cheminement du courant du dispositif ; en utilisant un bistouri bipolaire à la place d'un dispositif monopolaire ; en évitant l'utilisation du bistouri électrique à proximité du dispositif ainsi que l'utilisation prolongée et à des niveaux élevés d'énergie
3) Pour l'ablation par radiofréquence et la lithotritie, modifier la procédure pour tenir compte de la présence du dispositif
4) L'imagerie par résonance magnétique est en principe contre-indiquée chez les patients porteurs d'un SC ou d'un DAI
5) Si une radiothérapie est nécessaire sur le site où est placé le dispositif, il faut le faire déplacer chirurgicalement

Gestion des complications perinterventionnelles

En cas de fibrillation/tachycardie ventriculaire survenant chez un patient ayant un DAI dont les fonctions de défibrillation ont été inhibées par un aimant ou par une déprogrammation volontaire avant l'intervention, il faut arrêter les sources d'IEM avant d'enlever l'aimant ; analyser le monitorage cardiovasculaire (dont l'électrocardiogramme) pour identifier la reprise de la fonction défibrillation du DAI lorsque l'aimant est enlevé ; en cas de déprogrammation volontaire, tenter de reprogrammer en urgence si le programmateur et le personnel nécessaire sont disponibles ; si le DAI sans aimant ou reprogrammé ne permet pas la défibrillation, utiliser le défibrillateur externe. Les palettes de défibrillation doivent être positionnées le plus loin possible du DAI, de manière perpendiculaire sur le grand axe du DAI, les plaçant dans la mesure du possible en antéropostérieur. S'il est impossible de respecter ces consignes, il faut défibriller le plus rapidement possible et prévoir un entraînement élecrosystolique par d'autres moyens que le DAI

Prise en charge postinterventionnelle

1) Continuer le monitorage de l'électrocardiogramme et s'assurer que l'équipement de défibrillation externe et d'entraînement électrosystoliques sont disponibles en postopératoire immédiat avant la reprogrammation définitive du dispositif
2) Faire vérifier et reprogrammer toutes les fonctions préalablement utilisées par le dispositif

DAI : défibrillateur automatique implantable ; IEM : interférences électromagnétiques ; SC : stimulateur cardiaque.

Tableau 40-XXIV Principales indications des défibrillateurs automatiques implantables en France (d'après [45]).

Situation clinique	*Classe et niveau de preuve*
Arrêt cardiaque par fibrillation ou tachycardie ventriculaire sans cause aiguë ou réversible	I (A)
Patients coronariens sans ou avec symptômes d'insuffisance cardiaque (NYHA II ou III), avec une FEVG < 30 % mesurée au moins 30 jours après un IDM et 3 mois après une revascularisation	I (B)
Tachycardie ventriculaire soutenue, symptomatique sur cardiopathie	I (B)
Tachycardie ventriculaire soutenue spontanée, mal tolérée, en l'absence d'anomalies cardiaques, pour laquelle un traitement pharmacologique ou une ablation sont impossibles ou ont échoué	I (B)
Syncope de cause inconnue avec tachycardie ventriculaire soutenue ou fibrillation ventriculaire déclenchable, en présence d'une anomalie cardiaque sous-jacente	I (B)
Patients coronariens avec FEVG entre 31-35 % mesurée au moins 30 jours après un IDM et au moins 3 mois après une revascularisation myocardique avec tachycardie ou fibrillation ventriculaires déclenchables	IIa (B)
Patients ayant une cardiomyopathie dilatée primitive NYHA II ou III et avec une FEVG < 30 %	IIa (B)
Maladie génétique à haut risque de mort subite par fibrillation ventriculaire sans traitement connu	IIa (B)
Patients en insuffisance cardiaque NYHA III ou IV malgré un traitement optimal avec une FEVG < 35 % et une durée du QRS > 120 ms (indication de DAI avec resynchronisation)	IIa (B)
Patients coronariens avec antécédents d'IDM et FEVG entre 31 et 35 %	IIb (C)
Patients ayant une cardiomyopathie dilatée primitive en NYHA II ou III et avec une FEVG entre 31 et 35 %	IIb (C)
Tachycardie ventriculaire mal tolérée chez un patient en attente de transplantation cardiaque	IIb (C)

Ne sont pas considérées comme indications de DAI, les situations cliniques suivantes :
Les syncopes sans cause identifiée et sans troubles du rythme déclenchables ; les tachycardies ou fibrillation ventriculaires incessantes malgré le traitement ; les tachycardies ou fibrillations ventriculaires curables par chirurgie ou ablation ne mettant pas en jeu le pronostic vital ; les tachycardies ou fibrillations ventriculaires aiguës ou réversibles (ischémie myocardique, dysélectrolytémie) ; les arrêts cardiocirculatoires secondaires à une tachycardie ou fibrillation ventriculaire aves séquelles neurologiques graves ou avec une espérance de vie inférieure à 1 an ; la tachycardie ou la fibrillation ventriculaire chez un patient en insuffisance cardiaque terminale et qui n'est pas candidat à la transplantation cardiaque.
DAI : défibrillateur automatique implantable ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; IDM : infarctus du myocarde ; NYHA : *New York Heart Association*.

Un patient insuffisant cardiaque a des réserves fonctionnelles diminuées ou absentes et ne peut pas répondre à la situation de « stress » qui caractérise la période péri-opératoire.

Évaluation pré-opératoire des patients insuffisants cardiaques

ÉVALUATION PRÉ-OPÉRATOIRE DES PATIENTS AYANT DES FACTEURS DE RISQUE D'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Si les patients ne sont pas connus comme étant insuffisants cardiaques, le diagnostic peut être évoqué en consultation d'anesthésie sur trois tableaux cliniques isolés ou concomitants : 1) l'intolérance à l'effort ; 2) rétention hydrosodée (œdèmes des membres inférieurs, distension abdominale) ; 3) patients asymptomatiques pour les items « 1 » et « 2 » avec ou sans signes/symptômes caractéristiques d'autres cardiopathies (souffle cardiaque, troubles du rythme) découverts à l'examen clinque ou lors d'un ECG (onde Q de nécrose, fibrillation atriale), d'une radiographie de thorax qui révèle une pathologie pulmonaire chronique avec HTAP responsable d'un cœur pulmonaire chronique ; d'un examen biologique qui révèle un diabète ou une insuffisance rénale chronique. L'intolérance à l'effort est habituellement évaluée par le score NYHA qui va de I (pas de limitation fonctionnelle) à IV (dyspnée de repos) mais ce score a une grande variabilité inter- et intra-observateurs et il existe des différences entre l'estimation du score par les patients et les soignants. Ceci a incité à utiliser des tests de tolérance à l'effort plus objectifs comme la distance parcourue en six minutes voire de la mesure de la consommation maximum en oxygène lors d'un test d'effort mais ces deux dernières stratégies d'évaluation ne sont pas utilisées en routine dans la prise en charge des patients insuffisants cardiaques et encore moins lors de l'évaluation pré-opératoire (stades A et B). En l'absence de symptômes (stades A et B ; Tableau 40-XXV), la mise en évidence d'une anomalie cardiaque structurelle (type hypertrophie ventriculaire gauche, valvulopathie infraclinique) nécessite la pratique d'une échocardiographie. L'examen échocardiographique est par définition exhaustif mais pour le médecin anesthésiste-réanimateur, il doit répondre aux questions suivantes : 1) la préservation/l'altération de la FEVG ; 2) la présence d'anomalies de la relaxation ventriculaire gauche pouvant diagnostiquer une insuffisance cardiaque avec fonction systolique préservée ; 3) la présence d'une valvulopathie ; 4) la présence d'une HTAP ou d'une atteinte ventriculaire droite isolée. Ces quatre éléments majeurs permettent de diagnostiquer un patient comme étant insuffisant cardiaque et d'estimer le principal mécanisme de l'insuffisance cardiaque. L'électrocardiogramme et la radiographie du thorax contribuent à l'évaluation initiale de ces patients avant la pratique d'examens plus sophistiqués. La mesure de la concentration plasmatique des peptides natriurétiques comme le BNP (*brain natriuretic peptide*) ou de sa partie N-terminale (NT-proBNP) [12] peut aider au diagnostic de l'insuffisance cardiaque.

ÉVALUATION PRÉ-OPÉRATOIRE DES PATIENTS AYANT UNE INSUFFISANCE CARDIAQUE DIAGNOSTIQUÉE

Historiquement, des antécédents d'insuffisance cardiaque s'accompagnent d'un risque relatif de complications cardiovasculaires graves péri-opératoires (chirurgie non cardiaque) de 2,1 (intervalle de confiance ou IC 95 % :1-4,6) [10]. Le risque relatif est de 2,2 (IC 95 % : 0,7-6,8) en cas d'antécédents d'œdème aigu du poumon et de 3 (IC 95 % : 1,5-5,9) en cas d'insuffisance cardiaque décompensée (œdème aigu du poumon) [10]. Toutes manifestations cliniques confondues, les patients ayant une insuffisance cardiaque ont un risque relatif de complications cardiovasculaires graves en péri-opératoire de 3,4 (IC 95 % : 2-5,7) [10].

Tableau 40-XXV Stades et prise en charge de l'insuffisance cardiaque (d'après [46]).

Stade A
À risque d'IC (hypertension artérielle, diabète, athérosclérose, obésité, syndrome métabolique) mais sans atteinte structurelle cardiaque ou symptômes d'IC Les objectifs thérapeutiques sont de traiter l'hypertension artérielle, les autres troubles métaboliques (diabète, syndrome métabolique), les facteurs de risque d'athérosclérose (dont tabagisme), d'encourager l'exercice physique Les traitements pharmacologiques sont les IEC et les ARA2 dans le cadre du traitement du diabète ou des pathologies vasculaires
Stade B
Présence d'anomalies structurelles cardiaques (antécédents d'IDM, présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche, valvulopathies infracliniques) mais sans signes ou symptômes d'IC
Les objectifs thérapeutiques sont ceux du stade A
Les traitements médicamenteux sont les IEC/ ARA2 et/ou les bêtabloquants chez les patients qui en ont les indications
Les patients au stade B peuvent bénéficier d'un défibrillateur automatique implantable
Stade C
Patients ayant des anomalies structurelles cardiaques avec signes ou symptômes d'IC (dyspnée, diminution de la tolérance à l'effort, fatigabilité) présents ou dans les antécédents Les objectifs thérapeutiques sont ceux des stades A et B avec en plus de la restriction sodée Les traitements pharmacologiques sont les diurétiques pour corriger la congestion, les IEC et les bêtabloquants. Certains patients peuvent bénéficier d'antialdostérones, d'ARA2, de digitaliques, d'hydralazine/ dérivés nitrés. Certains patients peuvent bénéficier d'un stimulateur cardiaque biventriculaire (resynchronisation interventriculaire) ou d'un défibrillateur automatique implantable
Stade D
Les patients ont des symptômes d'IC au repos malgré un traitement maximum
Les objectifs thérapeutiques sont ceux des stades A-C auxquels s'ajoute le suivi par des équipes spécialisées dans la prise en charge des insuffisances cardiaques terminales
En plus des traitements pharmacologiques du stade C, ces patients peuvent bénéficier d'un traitement chroniques par inotropes (dobutamine, milrinone, lévosimendan), d'une transplantation cardiaque, d'un dispositif d'assistance cardiaque définitif ou en attente d'une transplantation, de chirurgies cardiaques non conventionnelles (dont thérapie cellulaire). Pour les patients qui ne relèvent pas de tels traitements, un accompagnement palliatif doit être proposé

ARA2 : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 ; IC : insuffisance cardiaque ; IDM : infarctus du myocarde ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

L'évaluation pré-opératoire des signes et des symptômes des patients ayant une insuffisance cardiaque doit être interprétée en tenant compte de son stade et des traitements en cours (*voir* Tableau 40-XXV). Elle comporte : 1) la détection des patients qui ont une décompensation de leur insuffisance cardiaque (œdème aigu du poumon par exemple). Cette démarche est fondée sur l'interrogatoire (aggravation de la dyspnée d'effort, présence d'une orthopnée), l'examen clinique (pression artérielle, fréquence cardiaque, signes d'œdème aigu du poumon, galop, présence d'une turgescence jugulaire, d'une hépatomégalie, d'œdèmes périphériques, de signes de vasoconstriction périphérique) et sur la radiographie de thorax. Les examens biologiques doivent rechercher une insuffisance rénale fonctionnelle et une hyponatrémie [50]. En dehors d'une intervention chirurgicale pour une pathologie qui met en jeu le pronostic vital, il est nécessaire de stabiliser ces patients en retrouvant la/les cause(s) de décompensation et en faisant appel au traitement symptomatique classique (diurétiques, vasodilatateurs) ; 2) pour les autres patients insuffisants cardiaques, l'interrogatoire doit estimer les capacités à l'effort du patient à partir soit de la classification NYHA soit à partir de l'échelle de Duke. Il est important de rechercher les modifications récentes de la symptomatologie, l'histoire thérapeutique en fonction de principes actuels de traitement de l'insuffisance cardiaque chronique [46] (*voir* Tableau 40-XXV).

Lorsque la symptomatologie récente est compatible avec une aggravation et lorsque l'arsenal thérapeutique n'est pas complet ou indique un sous-dosage, il est souhaitable d'envoyer le patient au cardiologue. Il s'agit typiquement de patients qui ne reçoivent pas d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des bêtabloquants ou dont les doses de diurétiques sont insuffisantes. Les délais nécessaires pour observer un effet du traitement optimisé ne sont pas documentés mais sont probablement supérieurs à plusieurs semaines. Le cardiologue doit essayer d'identifier les patients insuffisants cardiaques pouvant bénéficier d'un traitement étiologique de l'insuffisance cardiaque (revascularisation myocardique, correction d'une valvulopathie, etc.).

Conduite de l'anesthésie des patients ayant une cardiopathie

Prémédication et gestion des traitements chroniques

La prémédication doit déstabiliser le moins possible le traitement cardiovasculaire chronique. De manière générale les médicaments ayant des demi-vies courtes sont donnés le jour de l'intervention. Les médicaments ayant des demi-vies longues (digitaliques, amiodarone) peuvent être arrêtés la veille de l'intervention. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) sont souvent arrêtés la veille de l'intervention, a fortiori si une hypovolémie ou un risque d'hypotension artérielle péri-opératoires sont anticipés. La gestion des agents antiplaquettaires (*voir* Tableaux 40-XIV et 40-XV) et des anticoagulants (*voir* Tableaux 40-XXI et 40-XXII) a été abordée précédemment.

Monitorage péri-opératoire

Monitorage de l'ischémie myocardique

La capacité des différents moyens de monitorage à détecter les conséquences de l'ischémie myocardique dépend de la gravité de l'ischémie. Une ischémie myocardique sous-endocardique non étendue (définition anatomique et non ECG) entraîne des troubles de la contractilité segmentaire (détectables en échocardiographie), qui peuvent ne pas être détectés par l'ECG de surface et qui ne sont pas accompagnés de troubles de la compliance ventriculaire gauche (monitorage de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion ou PAPO). Au contraire, une ischémie étendue, transpariétale, sera détectée à la fois par les modifications de la contractilité segmentaire, les modifications de l'ECG (modifications du segment ST), par une augmentation de la PAPO (dysfonction diastolique) et une diminution du VES et de l'index de travail systolique ventriculaire gauche (dysfonction systolique) [51]. Le clinicien souhaite détecter l'ischémie myocardique à une phase précoce, alors qu'elle n'a pas encore entraîné de modifications des fonctions diastolique et systolique. Dans ce cas de figure, l'ETO serait, au moins en théorie, le moyen de monitorage capable de détecter le plus grand nombre de modifications de la contractilité segmentaires, censées être les conséquences de l'ischémie myocardique. Malheureusement, la détection échographique des modifications de la contractilité segmentaire en temps réel est difficile et il existe de nombreux faux positifs, c'est-à-dire des modifications de la contractilité segmentaire qui ne sont pas dues à une ischémie.

UTILISATION DE L'ÉLECTROCARDIOGRAPHIE POUR LE MONITORAGE DE L'ISCHÉMIE MYOCARDIQUE PÉRI-OPÉRATOIRE

Le monitorage le plus répandu pour le diagnostic de l'ischémie myocardique péri-opératoire est l'ECG. Le diagnostic ECG de l'ischémie myocardique est fait à partir des modifications (sous- ou sus-décalage) du segment ST. Un sous-décalage (mesuré au niveau du point J + 60 ms mais pouvant être modifié entre 40 à 80 ms en fonction de la fréquence cardiaque) horizontal ou descendant est fortement évocateur d'ischémie myocardique. Un sous-décalage ascendant est également évocateur d'ischémie mais peut être rencontré en cas de tachycardie. Un sous-décalage du segment ST supérieur à 0,1 mV est considéré comme diagnostique de l'ischémie myocardique. Cette valeur est choisie afin d'assurer une sensibilité et une spécificité cliniquement acceptables. Des valeurs seuils plus faibles ont été suggérées (0,01 mV) mais les conséquences sur la sensibilité et la spécificité d'une telle attitude restent à définir. Le sus-décalage du segment ST mesuré au point J est diagnostique d'ischémie myocardique pour des valeurs supérieures à 0,2 mV. Des modifications de l'ECG comme l'inversion symétrique des ondes T ou l'apparition d'un nouveau bloc de branche gauche peuvent également suggérer la présence d'une ischémie myocardique.

Il est habituel de parler de durée ou de nombre d'épisodes d'ischémie myocardique péri-opératoires. Un épisode d'ischémie myocardique est caractérisé par une durée d'au moins une minute identifiable entre deux tracés ECG normaux. Les modifications du segment ST ne sont pas utilisables pour le diagnostic d'ischémie myocardique en cas d'anomalies pré-opératoires de l'ECG comme un bloc de branche gauche, la présence d'un entraînement électrosystolique, une surcharge ECG diastolique, le traitement chronique par les digitaliques. Des modifications péri-opératoires de l'ECG en relation avec des problèmes extracardiaques (l'ouverture du thorax, le mode ventilatoire, l'hypothermie, l'anémie, des anomalies électrolytiques) peuvent rendre l'utilisation du segment ST pour le diagnostic de l'ischémie myocardique délicate. En présence d'anomalies pré-opératoires du segment ST (hypertrophie ventriculaire gauche, blocs de branche, etc.), il a été suggéré de considérer toute modification du segment ST dont l'amplitude est > 0,1 mV comme étant compatible avec le diagnostic d'ischémie myocardique.

Plusieurs problèmes du diagnostic ECG de l'ischémie myocardique, dont le positionnement des électrodes, sont particuliers à la période péri-opératoire. Le diagnostic topographique de l'ischémie myocardique fait appel aux 12 dérivations habituelles. Dans la période péri-opératoire, les moniteurs affichent en général deux dérivations. Les deux dérivations le plus souvent utilisées (D_{II} et V_5) ont une sensibilité de 80 % (par rapport à l'ECG 12 dérivations) pour détecter l'ischémie myocardique. La sensibilité augmente à 98 % lorsque trois dérivations (D_{II}, V_4 et V_5 sont utilisées). Un problème particulièrement difficile concerne la chirurgie thoracique gauche qui empêche la mise en place de dérivations précordiales gauches. Dans cette situation, la sensibilité de l'ECG pour le diagnostic de l'ischémie myocardique est faible.

Le problème est compliqué par le fait que l'ECG 12 dérivations possède une sensibilité acceptable (90 %) pour le diagnostic de l'ischémie myocardique et de l'infarctus du myocarde dans le territoire de l'artère interventriculaire antérieure mais de seulement 24 % dans le territoire de l'artère circonflexe et de 54 % dans le territoire de l'artère coronaire droite. En pratique, l'ECG 12 dérivation n'a pas une sensibilité à 100 % pour le diagnostic de l'ischémie myocardique et de l'infarctus du myocarde. La diminution du nombre de dérivations dans la période péri-opératoire a obligatoirement comme conséquences une diminution de la sensibilité de l'ECG pour le diagnostic de l'ischémie myocardique.

Compte tenu de ce qui a été dit plus haut, chez un patient ayant des symptômes évocateurs (hypotension artérielle, dyspnée, œdème aigu du poumon, insuffisance cardiaque), le diagnostic d'ischémie myocardique ne doit pas être éliminé sur la base d'un ECG considéré comme normal. En peropératoire, le diagnostic d'ischémie myocardique peut être fait par l'ETO. En postopératoire, les dosages répétés des marqueurs biochimiques de souffrance myocardique comme la troponine permettent de faire le diagnostic de souffrance myocardique malgré un ECG considéré comme normal.

ANALYSE AUTOMATISÉE DU SEGMENT ST

La plupart des moniteurs actuels utilisent un tracé ECG de base sur lesquels il est possible de modifier la position du point isoélectrique et du point J. Les modifications du segment ST sont analysées et la moyenne des amplitudes des modifications est calculée sur plusieurs complexes ECG. Les moyennes sont réactualisées régulièrement et permettent d'afficher sur l'écran du moniteur un graphique des tendances des modifications du segment ST en fonction du temps.

L'analyse automatisée du segment ST est plus sensible pour détecter une ischémie myocardique que l'analyse réalisée par l'anesthésiste sur l'écran du moniteur. L'analyse automatique fiable des modifications du segment ST est conditionnée par une réponse en fréquence correcte du moniteur. En mode monitorage, afin d'éliminer les artefacts, la bande de fréquence d'analyse est de 0,5 à 40 Hz. Un diagnostic fiable des modifications du segment ST nécessite une bande d'analyse de 0,05 à 40 (voire 100) Hz. Les différents moniteurs disponibles sur le marché ont une sensibilité

et une spécificité d'environ 70 % (comparaison avec analyse a posteriori des tracés Holter) pour détecter l'ischémie myocardique [52]. Le microvoltage est un des facteurs majeurs expliquant la faible performance diagnostique des analyseurs automatiques du segment ST [53]. La sensibilité de l'analyse du segment ST n'est que de 40 % lorsque l'ETO est utilisée pour monitorer l'ischémie myocardique. Dans le même contexte, l'ECG 12 dérivations a également une sensibilité médiocre (25 % améliorée à 40 % par la prise en compte des modifications de l'onde T) lorsqu'elle est comparée à l'ETO. Deux moniteurs de marques différentes qui analysent les modifications du segment ST donnent des résultats similaires mais pas identiques à cause des différences dans le mode d'analyse, d'affichage et le nombre de dérivations analysées.

Le message à retenir est que l'analyse des modifications du segment ST sur l'écran des moniteurs mais aussi l'analyse automatisée du segment ST sous-estime de manière importante l'incidence réelle de l'ischémie myocardique même lorsque le *gold standard* est l'ECG 12 dérivations. Les performances de moniteurs sont encore moins bonnes lorsqu'ils sont comparés à l'ETO utilisée pour le diagnostic de l'ischémie myocardique. Néanmoins, l'ETO fournit probablement un trop grand nombre de faux positifs pour le monitorage de l'ischémie myocardique et les comparaisons des moniteurs ECG avec l'ETO doivent rester prudentes.

MONITORAGE DE L'ISCHÉMIE MYOCARDIQUE PAR L'ÉCHOCARDIOGRAPHIE TRANSŒSOPHAGIENNE

L'ischémie myocardique entraîne des modifications de la contractilité segmentaire décrites comme hypokinésie modérée, sévère, akinésie ou dyskinésie. Elles concernent à la fois la diminution de l'épaississement pariétal et l'absence de diminution du diamètre ventriculaire en systole. Lors de l'ischémie myocardique, les altérations de la contractilité segmentaire peuvent survenir avant les modifications ECG. Dans plusieurs études réalisées en chirurgie cardiaque ou vasculaire, il a été démontré que les anomalies de la contractilité segmentaire survenaient avant ou en l'absence de modifications du segment ST et étaient prédictibles de complications ischémiques postopératoires. Les comparaisons entre l'ETO, l'ECG 12 dérivations et le Holter 2 dérivations pour détecter l'ischémie myocardique chez des patients de chirurgie vasculaire ont montré que le Holter était capable de détecter deux fois plus d'épisodes d'ischémie que les autres méthodes. La faible performance de l'ETO dans cette étude a été mise sur le compte du caractère intermittent du monitorage ETO et sur la faible prévalence de la maladie coronarienne chez les patients étudiés. La présence d'anomalies de la contractilité segmentaire n'est pas spécifique de l'ischémie myocardique car elle peut être rencontrée en cas d'hypovolémie, d'augmentation de la post-charge, de myocardiopathies [53]. En chirurgie non cardiaque, l'apport diagnostique de l'ETO pour le monitorage de l'ischémie myocardique en présence du monitorage ECG est faible.

Choix du monitorage de l'ischémie myocardique pour un patient donné

Tous les patients ayant une cardiopathie ischémique doivent bénéficier d'un monitorage automatique du segment ST de l'ECG sur deux dérivations qui doivent être choisies en fonction des territoires myocardiques à risque et du type de chirurgie. La possibilité d'obtenir un tracé imprimé de plusieurs dérivations serait un avantage. Les autres types de monitorages (cathéters de Swan-Ganz par exemple) n'ont pas une sensibilité suffisante pour le diagnostic de l'ischémie myocardique. L'utilisation de l'ETO reste limitée à un faible nombre de patients à cause du coût du matériel, de la nécessité de disposer des médecins expérimentés capables de l'utiliser et de la difficulté d'analyse en temps réel. L'algorithme proposé est le suivant : lorsque le patient a une coronaropathie médicalement contrôlée et en l'absence d'anomalies de l'ECG de repos rendant l'ECG peu informatif pour le monitorage de l'ischémie myocardique, une fonction systolique ventriculaire gauche correcte (FE VG > 40 %), l'ECG peut suffire au monitorage de l'ischémie peropératoire. Lorsque le patient a une coronaropathie sévère, un ECG de repos anormal (blocs de branches, etc.) ou surtout lorsque les fonctions systolique et diastolique sont altérées (plusieurs infarctus du myocarde dans les antécédents et/ou des épisodes d'OAP ischémique), il est probable que l'apparition d'une ischémie myocardique, même dans un territoire restreint, peut avoir des conséquences majeures sur la fonction ventriculaire gauche. Dans cette situation, un moyen de monitorage sensible (ETO) de l'ischémie myocardique semble préférable avec les réserves faites plus haut.

Monitorage de la pression artérielle par cathétérisme artériel

Pour les patients ayant une cardiopathie, il est recommandé une utilisation large du cathétérisme artériel même lorsque l'acte chirurgical ne le justifie pas à lui seul. Pour la chirurgie non cardiaque, le cathétérisme artériel est indispensable pour la neurochirurgie intracrânienne, la chirurgie du phéochromocytome. Il est recommandé pour la chirurgie vasculaire majeure, la chirurgie à risque hémorragique quel que soit son type (orthopédique, digestive, carcinologique, etc.). Les moniteurs qui analysent la forme de la courbe de pression artérielle à partir d'un cathéter artériel permettent le calcul battement par battement du débit cardiaque mais avec une performance diagnostique qui peut être altérée par les modifications de la compliance artérielle ou la prescription de vasoconstricteurs [54]. Les moniteurs qui permettent une calibration par une courbe de thermodilution ont une meilleure performance diagnostique que ceux sans calibration [55, 56].

Monitorage péri-opératoire invasif du débit et des performances cardiaques chez les patients ayant une cardiopathie

Les principes du monitorage du débit cardiaque ont été présentés en chapitre 28.

Les indications pour l'utilisation d'un monitorage invasif du débit cardiaque (cathéter de Swan-Ganz ou cathéter de thermodilution transpulmonaire) en chirurgie non cardiaque prennent en compte les facteurs liés aux patient (existence de pathologies cardiovasculaires, respiratoires, rénales, endocrinienne, infectieuses ou autres qui amputent les réserves fonctionnelles), le type de chirurgie (risque de modifications hémodynamiques et de lésions secondaires cérébrales, cardiaques, rénales) ainsi que le contexte local de soins. La décision d'utilisation de ce type de monitorage doit être prise patient par patient. Pour les patients ayant une cardiopathie, le monitorage invasif du débit cardiaque pourrait être indiqué en cas d'altération de la fonction systolique du VG (FE VG < 40 %), d'IDM récent, de cardiopathie ischémique sévère, de valvulopathie, d'HTAP, d'anticipation de modifications importantes de la volémie ou

des conditions des charges (clampage aortique), lors des états de choc. L'anticipation d'un risque d'œdème pulmonaire pourrait être une indication de monitorage par cathéter de thermodilution transpulmonaire pour permettre le calcul de l'eau extravasculaire pulmonaire.

Monitorage par l'échographie transœsophagienne (en dehors de l'ischémie myocardique)

L'ETO couplée à l'utilisation du Doppler continu, pulsé ou couleur est de plus en plus souvent utilisée en chirurgie non cardiaque pour le diagnostic étiologique de l'instabilité hémodynamique et plus rarement pour le monitorage cardiovasculaire. L'ETO permet une estimation rapide, relativement peu invasive et plus fiable que le cathétérisme cardiaque des variations relatives de la précharge ventriculaire gauche, surtout lorsque la compliance ventriculaire gauche est diminuée de manière aiguë (ischémie myocardique) ou chronique (hypertrophie ventriculaire gauche). L'utilisation de l'ETO permet aussi une estimation du débit cardiaque, de la fonction systolique et diastolique du VG, de la fonction valvulaire.

Les principales limites de l'ETO pour le monitorage cardiovasculaire péri-opératoire sont le coût, la nécessité d'un apprentissage long, la quasi-impossibilité d'utilisation chez un patient non anesthésié, la nécessité d'une attention soutenue de la part de l'échographiste.

L'incidence des complications (lésions œsophagiennes, saignements, paralysie des cordes vocales, arythmies) en relation avec l'utilisation de l'ETO est de l'ordre de 3 %. L'incidence des complications mineures (traumatisme labial, dysphonie, dysphagie) est d'environ 10 %. La mortalité rapportée est de 0,01-0,03 %. Les contre-indications de l'ETO péri-opératoire sont en rapport avec la pathologie œsophagienne et gastrique.

En pratique, l'ETO ne peut pas être recommandée comme une technique de monitorage cardiovasculaire de routine en chirurgie non cardiaque à cause de son coût, des difficultés d'analyse en temps réel et de ses performances diagnostiques médiocres. En revanche, son utilisation doit être répandue pour le diagnostic étiologique de l'instabilité hémodynamique en péri-opératoire.

Monitorage non invasif du débit et des performances cardiaques

La littérature récente fait une place importante au monitorage péri-opératoire non invasif des performances cardiovasculaires qui permet, en estimant le débit cardiaque et d'autres paramètres calculés, tels que le transport artériel en oxygène (TaO_2), d'optimiser les performances cardiovasculaires péri-opératoires. Plusieurs types de moniteurs fondés soit sur l'analyse de la courbe de pression artérielle, soit à partir du signal Doppler aortique mesuré en transœsophagien et sur les interactions avec le cycle respiratoire pour la ventilation en pression positive. Ces moniteurs peuvent calculer plusieurs indices qui peuvent prédire la réponse à l'expansion volémique. Ces indices sont le delta de pression pulsée (delta PP) ou le delta de volume d'éjection systolique (delta VVE) mais nécessitent une ventilation contrôlée en pression positive avec des volumes courants supérieurs à 8 mL/kg. La levée passive des jambes chez des patients en ventilation spontanée permet également l'estimation de réponse à l'expansion volémique [57]. Plusieurs études ont montré que l'utilisation de ce type de monitorage en péri-opératoire était associée à une optimisation des performances cardiovasculaires et à la diminution de l'incidence de certaines complications cardiovasculaires ainsi qu'à la diminution de la durée de séjour à l'hôpital [58]. Néanmoins, d'autres études plus récentes ont mis en doute ces résultats [59], expliquant l'absence d'effets mesurables de l'optimisation cardiovasculaire sur l'optimisation des techniques chirurgicales dont celles de réhabilitation accélérée [60].

Le choix entre les différents types de monitorage cardiovasculaire (Tableau 40-XXVI) doit être fondé sur : 1) la disponibilité des moniteurs dans un établissement et la formation du personnel médical et paramédical ; 2) l'anticipation de la durée de l'instabilité hémodynamique ; si l'instabilité hémodynamique est principalement peropératoire, une sonde Doppler transœsophagienne, enlevée avant l'extubation trachéale, est une bonne indication ; si l'instabilité hémodynamique anticipée concerne la période per- et postopératoire, chez un patient extubé, l'analyse de la courbe de pression artérielle représente une meilleure indication. Dans tous les cas de figure, la présence d'une dysfonction ventriculaire droite, rend l'utilisation du delta PP ou du delta VVE pour la prédiction de la réponse au remplissage inutilisable.

Tableau 40-XXVI Choix du monitorage cardiovasculaire invasif et du site de surveillance postinterventionnelle en fonction du type de cardiopathie et de chirurgie.

Risque chirurgical	*Risque cardiaque*		
	Faible	*Modéré*	*Elevé*
Faible	Monitorage non invasif Surveillance postopératoire en SSPI	Monitorage non invasif Surveillance postopératoire en SSPI	Monitorage invasif de la pression artérielle ou Doppler transœsophagien Surveillance postopératoire en réanimation/USC
Modéré	Monitorage non invasif Surveillance postopératoire en SSPI	Monitorage non invasif Surveillance postopératoire en SSPI	Monitorage invasif de la pression artérielle ou Doppler transœsophagien Monitorage par cathéter type Swan-Ganz ou un autre type de monitorage invasif et calibré du débit cardiaque Surveillance postopératoire en réanimation/USC
Élevé	Monitorage invasif de la pression artérielle Surveillance postopératoire en SSPI	Monitorage invasif de la pression artérielle Monitorage par cathéter type Swan-Ganz Surveillance postopératoire en SSPI	Monitorage invasif de la pression artérielle ou Doppler transœsophagien Monitorage par cathéter type Swan-Ganz ou un autre type de monitorage invasif et calibré du débit cardiaque Surveillance postopératoire en réanimation/USC

SSPI : salle de surveillance postinterventionnelle ; USC : unité de surveillance continue.

Choix de la technique d'anesthésie

Le choix de la technique anesthésique (locorégionale versus anesthésie générale) chez les patients ayant une cardiopathie reste un sujet controversé, comme pour tous les patients. Lorsqu'une anesthésie locale ou locorégionale (bloc plexique par exemple) peut être utilisée, la cardiopathie, par elle-même, ne représente pas une contre-indication, hormis les situations où la gestion péri-opératoire de l'anticoagulation et des agents antiplaquettaires pose un problème. La controverse concerne le choix entre anesthésie péridurale seule ou en complément d'une anesthésie générale contre anesthésie générale seule ainsi que le choix des agents anesthésiques pour l'anesthésie générale.

Place de l'anesthésie médullaire (péridurale ou rachidienne) chez les patients ayant une cardiopathie

Les patients ayant une cardiopathie s'inscrivent dans la controverse globale concernant les effets de l'anesthésie médullaire versus l'anesthésie générale sur la morbidité (iléus postopératoire, diminution des complications respiratoires ou cardiovasculaires) et la mortalité [61]. Une méta-analyse publiée en 2009 comparant l'anesthésie générale et l'anesthésie médullaire dans la chirurgie prothétique de la hanche ou du genou (études publiées entre 1966 et 2008) mettait en évidence un raccourcissement de la durée d'intervention et une diminution du saignement et des complications thrombo-emboliques postopératoires mais pas de différence en ce qui concerne les complications graves ni la mortalité [62]. L'absence d'effet bénéfique ou délétère a également été mise en évidence lors d'une étude rétrospective portant sur environ 9500 patients qui a comparé l'anesthésie générale et la rachianesthésie pour chirurgie de la fracture du col du fémur [63]. Ces observations sont d'autant plus surprenantes qu'il existe des travaux cliniques qui ont montré que chez des patients coronariens, l'anesthésie péridurale thoracique augmente le diamètre coronaire et améliore la cinétique régionale et globale du ventricule gauche [64]. Par ailleurs, en chirurgie cardiaque, une anesthésie péridurale en présence d'une anesthésie générale diminue l'incidence de l'index composite « mortalité et infarctus du myocarde » et de l'insuffisance rénale postopératoire [65]. Cette discordance entre effets bénéfiques sur des critères intermédiaires et absence de bénéfice sur la morbidité grave/mortalité a été mise sur le compte du fait que : 1) les comparaisons ont porté à la fois sur l'anesthésie péridurale lombaire et thoracique et qu'il est documenté que l'anesthésie péridurale lombaire peut avoir des effets hémodynamiques néfastes en relation avec l'hypovolémie et la redistribution volémique qu'elle entraîne [66] ; par comparaison, les effets hémodynamiques de l'anesthésie péridurale thoracique seraient plus limités ; 2) les études ont mélangé anesthésie péridurale et analgésie péridurale ; 3) l'hypovolémie induite par l'anesthésie péridurale, en mettant en jeu le baroréflexe entraîne une activation sympathique et une tachycardie potentiellement délétères ; 4) il peut exister une mauvaise gestion de la période de transition qui suit l'arrêt de l'anesthésie/analgésie péridurale ; 5) il peut exister un rebond d'hypercoagulation à l'arrêt de l'anesthésie/analgésie péridurale ; 6) l'anesthésie péridurale peut entraîner des anomalies de la régulation thermique.

Les revues systématiques et les méta-analyses n'ont pas mis en évidence un effet de la technique d'anesthésie sur la mortalité ni sur la morbidité grave à cause des problèmes évidents de puissance statistique, compte tenu de la faible mortalité péri-opératoire imputable à l'anesthésie et de l'hétérogénéité des études [61]. La tolérance hémodynamique de l'anesthésie médullaire dépend de la gravité de la cardiopathie et des traitements associés mais aussi du niveau du bloc sympathique. Il existe très peu de publications qui comparent anesthésie médullaire ou absence d'anesthésie générale et anesthésie générale chez les patients ayant des cardiopathies sévères. Dans une étude publiée en 2011 portant sur des patients ayant des rétrécissements aortiques sévères, contre-indiqués à la chirurgie cardiaque conventionnelle à cause d'un risque de mortalité postopératoire estimé comme prohibitif (> 20 %) [67] qui ont bénéficié d'une implantation de valve aortique percutanée, l'anesthésie générale, comparée à une anesthésie locale supplémentée par une sédation à base de rémifentanil, était associée à une instabilité hémodynamique dont témoignait le recours aux médicaments cardio- et vaso-actifs (80 % dans le groupe anesthésie générale versus 20 % dans le groupe anesthésie locale avec sédation ; $P < 0{,}001$) [32].

Avec les réserves faites plus haut sur la méthodologie des études, il n'existe pas de preuves suffisantes ni pour imposer l'anesthésie et l'analgésie médullaires comme un standard de soins chez les patients cardiaques, ni pour les récuser. En pratique, il est rationnel d'affirmer que chez les patients ayant une cardiopathie, l'anesthésie doit préserver l'équilibre hémodynamique. Cet objectif peut être atteint avec différentes techniques d'anesthésie. La technique anesthésique de choix doit être celle qui offre le plus grand index thérapeutique au patient (maximum de bénéfices pour le minimum de risque) et éventuellement le moindre coût. L'index thérapeutique d'une technique est en relation avec la technique elle-même mais surtout avec la maîtrise que l'équipe anesthésique en a.

Choix des agents anesthésiques pour l'anesthésie générale

Les principes qui doivent guider l'anesthésie générale pour une chirurgie non cardiaque à risque élevé chez les patients ayant une cardiopathie sont les suivants : 1) éviter le surdosage anesthésique à cause du risque d'instabilité hémodynamique ; 2) éviter le sous-dosage anesthésique car ceci augmente le risque de mémorisation explicite postopératoire ; 3) préserver les objectifs thérapeutiques habituels de l'anesthésie en ce qui concerne la rapidité du réveil ; en effet, la technique « historique » d'anesthésie pour les patients ayant une cardiopathie (morphiniques haute dose) qui aboutissait avec les morphiniques anciens à des délais de réveil trop longs a été abandonnée. Pour répondre aux trois objectifs, les patients ayant une cardiopathie, surtout lorsqu'ils sont insuffisants cardiaques pourraient bénéficier du monitorage moderne des effets des agents anesthésiques par un moniteur qui analyse l'électroencéphalogramme frontal (par exemple l'index bispectral ou BIS®). L'utilisation du monitorage de la profondeur de l'anesthésie permet d'éviter à la fois le surdosage [68, 69] et le sous-dosage anesthésique qui augmente le risque de mémorisation explicite chez les patients ayant une cardiopathie sévère [70] mais ceci pourrait ne pas être le cas chez les patients ayant une cardiopathie moins sévère [76]. À l'extrême, il est possible de dire qu'avec le monitorage hémodynamique et de profondeur de l'anesthésie, il n'existe plus de spécificités pour la gestion des médicaments anesthésiques. Les cardiopathies sont un des éléments pouvant expliquer la variabilité interindividuelle pour ce qui concerne les doses/concentrations de médicaments anesthésiques.

CHOIX DES MORPHINIQUES

Il existe un avantage théorique à l'utilisation du rémifentanil à cause du délais très court d'équilibration entre la concentration plasmatique et la concentration au site effet (90 secondes) et de sa demi-vie contextuelle courte qui permettent d'adapter très rapidement les concentrations cibles en fonction du niveau de stimulation nociceptive pour prévenir/corriger à la fois le sous- et le surdosage anesthésique. Une méta-analyse publiée en 2012, concernant l'anesthésie en chirurgie cardiaque, a montré un bénéfice lié à l'utilisation du rémifentanil sur la diminution de la durée de ventilation mécanique, de séjour en réanimation et l'augmentation postopératoire de troponine [71]. Il n'est pas documenté que ces effets soient extrapolables aux patients de chirurgie non cardiaque.

CHOIX DES HYPNOTIQUES INTRAVEINEUX

L'étomidate est l'hypnotique de choix pour l'induction de l'anesthésie chez les patients ayant une cardiopathie en raison de sa bonne tolérance hémodynamique mais ne doit pas être utilisé en perfusion continue à cause du risque d'insuffisance surrénalienne. La dose d'induction est de 0,3-0,6 mg/kg. La kétamine reste un médicament de choix pour l'induction chez les patients en état de choc, à cause de l'absence d'effet inotrope négatif mais il faut peser les bénéfices et les inconvénients de cette molécule chez les patients ayant une cardiopathie ischémique. Les barbituriques ont un effet inotrope négatif qui est dose/concentration-dépendant. Si le propofol est choisi comme agent d'induction, il est recommandé de faire une titration afin d'atténuer ses effets hémodynamiques. La titration consiste à débuter avec une concentration plasmatique de propofol de 1-1,5 µg/mL (AIVOC) et de l'augmenter par paliers de 0,5 µg/mL. Il est nécessaire d'attendre l'équilibration entre les concentrations plasmatique et au site effet avant d'augmenter la concentration. La concentration prédite de propofol au site effet lors de la perte du contact verbal est la première étape de la titration. Par la suite, une titration sur la réaction hémodynamique et les valeur de BIS lors de la laryngoscopie et de l'intubation doit être réalisée [72]. En l'absence de l'AIVOC, la titration peut être faite par une perfusion continue.

Pour l'entretien de l'anesthésie, l'AIVOC pourrait permettre d'optimiser la titration des agents intraveineux chez des patients ayant une cardiopathie mais une revue systématique réalisée chez des patients non identifiés comme ayant une cardiopathie, n'a pas permis de mettre en évidence un bénéfice mesurable de l'AIVOC versus titration manuelle pour le propofol [73].

CHOIX DES HYPNOTIQUES ADMINISTRÉS PAR INHALATION

L'utilisation des halogénés comme le sévoflurane ou le desflurane pourrait avoir un avantage théorique chez les patients ayant une cardiopathie car il a été montré qu'en chirurgie cardiaque, l'utilisation des halogénés était associée à une diminution de la dysfonction myocardique postopératoire et à une moindre utilisation de catécholamines [74]. Néanmoins, ces effets n'ont pas été retrouvés en chirurgie non cardiaque [75]. Deux études ont montré que l'utilisation des alarmes sur les concentrations téléexpiratoires d'halogénés correspondant à deux fois la concentration de la CAM de réveil (soit 0,3 × 2 = 0,6 CAM) aboutissait à la même incidence de mémorisation explicite que celle observée par l'utilisation du BIS [76, 77].

En résume, il n'existe pas de preuves que le choix de tel ou tel médicament anesthésique influence la morbidité et la mortalité chez les patients ayant une cardiopathie mais certains médicaments, surtout par leurs propriétés pharmacocinétiques, permettent, au moins dans certaines études, de faciliter la gestion de l'anesthésie.

Maintien de l'homéostasie

Plusieurs actions destinées à maintenir l'homéostasie diminuent l'incidence de l'ischémie myocardique péri-opératoire. Il s'agit du maintien de la normothermie, de la prévention et de la correction de l'anémie et de l'analgésie.

Prévention de l'hypothermie

L'hypothermie péri-opératoire, même modérée (température centrale < 35 °C), augmente l'incidence des complications ischémiques [78]. Chez les patients coronariens, le maintien de la normothermie (36,7 °C en moyenne) diminue de 55 % les complications cardiaques par rapport aux patients ayant présenté une hypothermie modérée (35,4 °C) [79]. Par ailleurs, il a été montré que le maintien de la normothermie diminuait les besoins transfusionnels [80]. En pratique, le maintien de la normothermie doit représenter un objectif majeur de l'anesthésie chez les patients ayant une cardiopathie.

Prévention et correction de l'anémie péri-opératoire chez des patients ayant une cardiopathie

L'anémie pré-opératoire, y compris pour les anémies modérées (hématocrite entre 29 et 39 %), indépendamment de la transfusion sanguine, est un facteur de risque de complications et de mortalité postopératoires [81]. La transfusion par elle-même, bien que corrigeant l'anémie, augmente le risque de mortalité [82] et d'infection nosocomiale. Ces deux observations contradictoires expliquent pourquoi plusieurs groupes d'experts ont rédigé des recommandations pour la pratique clinique et tous stipulent qu'il n'existe pas de valeur seuil universelle qui doit entraîner la transfusion homologue [83]. Lorsque le débit coronaire est limité (sténose coronaire), même en normovolémie, l'anémie (Hb < 8 g/dL) peut entraîner une ischémie myocardique [83]. Les données actuelles permettent de dégager quelques recommandations : 1) la présence d'une ischémie myocardique péri-opératoire oblige le clinicien à s'interroger sur le contenu artériel en oxygène, un des éléments déterminant le TaO_2. Des concentrations d'hémoglobine inférieures à 10 g/dL, même en normovolémie, peuvent entraîner la prescription d'une transfusion homologue ; 2) chez les patients ayant une cardiopathie (surtout coronarienne) et devant bénéficier d'une chirurgie à risque, il a été montré qu'une valeur d'hématocrite < 28 % augmentait de manière significative le risque d'ischémie myocardique postopératoire. Les données actuelles suggèrent que la prévention de l'anémie et sa correction par l'apport en fer [84] est plus efficace que sa correction pour diminuer l'incidence des complications cardiovasculaires péri-opératoires.

En pratique, il est licite de corriger une anémie (Hb < 9 à 10 g/dL) chez des patients ayant une coronaropathie dans le contexte d'une chirurgie à risque, a fortiori en cas de signes d'ischémie myocardique. L'augmentation de la concentration d'hémoglobine à 12 g/dL n'a pas permis d'obtenir un bénéfice sur la survie. En péri-opératoire, l'objectif chez les patients ayant une cardiopathie est une concentration d'hémoglobine aux alentours de 10 g/dL car une concentration trop élevée d'hémoglobine pourrait avoir des effets délétères chez les patients coronariens.

Prise en charge postopératoire des patients ayant une cardiopathie après chirurgie non cardiaque

Analgésie postopératoire

L'analgésie est un aspect essentiel de la prise en charge péri-opératoire pour tous les patients et les recommandations faites pour l'analgésie postopératoire s'appliquent sans restrictions aux patients ayant une cardiopathie. Chez les patients coronariens bénéficiant d'une revascularisation coronarienne, un protocole d'analgésie « agressif » fondé sur l'administration de sufentanil s'accompagne d'une diminution du nombre d'épisodes d'ischémie et de leur sévérité [85]. Il n'existe pas de preuves que l'analgésie péridurale postopératoire, comparée à l'analgésie contrôlée par le patient (morphine), diminue l'incidence des complications ischémiques myocardiques après chirurgie aortique [86]. Un problème particulier chez les patients ayant une cardiopathie concerne l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour l'analgésie postopératoire. L'AHA a publié en 2007 [87] une mise en garde concernant la prescription de médicaments analgésiques chez les patients ayant une cardiopathie. La prescription d'AINS (y compris de ceux spécifiques de la cyclo-oxygénase de type 2, les coxibs) est associée à un risque accru de complications (hypertension artérielle, rétention hydrosodée, complications ischémiques myocardiques, complications thrombo-emboliques) et il a été suggéré d'utiliser en priorité le tramadol, l'acétaminophène et les morphiniques pour traiter la douleur aiguë. Il a également été recommandé d'utiliser les AINS après analyse du rapport bénéfice/risque, de restreindre la durée de prescription et de surveiller l'apparition d'éventuelles complications. Une revue descriptive publiée en 2007 [88] a abordé le problème de l'utilisation des AINS chez les patients ayant une cardiopathie et a conclu que : 1) la littérature, malgré de nombreuses limitations, est en faveur d'un risque accru cardiovasculaire, surtout chez les patients à risque élevé ; 2) qu'il était prudent d'analyser le rapport risque/ bénéfice individuellement ; 3) que probablement pour le contexte péri-opératoire, en utilisation de courte durée, le bénéfice des AINS est plus important que le risque. En pratique, les AINS ne doivent pas être un antalgique de première intention chez les patients ayant une cardiopathie dans le contexte péri-opératoire mais ils ne sont pas contre-indiqués pour une utilisation de courte durée.

Surveillance systématique postopératoire des patients ayant une cardiopathie

Les recommandations Sfar/SFC de 2011 stipulent la surveillance postopératoire répétée des patients coronariens après chirurgie non cardiaque par l'examen clinique, l'ECG quotidien, la mesure des concentrations d'hémoglobine et de troponine dans les jours qui suivent une intervention à risque intermédiaire ou élevée [5]. Par extrapolation, le même type de surveillance peut être suggéré pour les autres patients ayant une cardiopathie. Il n'existe pas de recommandations concernant le site de surveillance pour ces patients.

Les recommandations concernant le dosage répété de troponine, biomarqueur de dommage myocardique sont fondées sur les études qui ont montré une association statistiquement significative entre la présence d'un dommage myocardique postopératoire et une augmentation de la morbidité et de la mortalité hospitalière et à distance. Dans ce contexte, l'augmentation des concentrations plasmatiques de troponine en postopératoire de chirurgie non cardiaque devient un critère de substitution sur lequel l'efficacité des interventions pourrait être jugée. Dans une méta-analyse (14 études, 3318 patients, 459 décès) publiée en 2011 [89], entre 8,4 et 53 % des patients qui ont bénéficié d'une chirurgie non cardiaque, avaient eu une augmentation des concentrations de troponine (T ou Ic) en postopératoire ; cette augmentation était associée à une augmentation statistiquement significative (OR ajusté : 3,4 ; IC 95 % : 2,2-5,2) du risque de mortalité à un an (avec néanmoins une hétérogénéité importante) [89]. Parmi les patients qui avaient une augmentation de la troponine en postopératoire de chirurgie non cardiaque, seulement 14 % avaient eu une douleur thoracique et seulement 53 % des signes/symptômes cliniques ; autrement dit 50 % des patients qui ont une augmentation de la troponine après chirurgie non cardiaque étaient asymptomatiques. Ce résultat est une justification à la réalisation du dosage répété de troponine, chez les patients ayant une cardiopathie, a fortiori une coronaropathie, y compris asymptomatiques.

Le dosage répété de la troponine en postopératoire pourrait permettre une stratification supplémentaire du risque de complications péri-opératoires par rapport à la stratification avec le score de Lee (pré-opératoire) et du score Apgar chirurgical (stratification postopératoire immédiate). En pratique, cette recommandation pose plusieurs problèmes concernant : 1) la sélection des patients qui doivent bénéficier d'un tel suivi postopératoire ; si tous les patients ayant un score de Lee supérieur à 2 ou un score Apgar chirurgical inférieur à 7 bénéficient d'un tel suivi, il est probable que ceci pose des problèmes logistiques ; 2) les interventions à mettre en œuvre après mise en évidence d'une augmentation de la troponine en postopératoire.

Il a néanmoins été montré dans le contexte de la chirurgie prothétique de la hanche que le respect des recommandations d'antibioprophylaxie et de thromboprophylaxie, le dosage répété des concentrations plasmatiques de troponine pendant les trois premiers jours postopératoires, couplé à la prévention et à la correction rapide des anomalies de l'homéostasie (anémie, hypothermie, infection, hypovolémie, hyperglycémie) ainsi que le traitement de la douleur et la réintroduction rapide en postopératoire des médicaments cardiovasculaires dont l'aspirine, était associé à une diminution statistiquement significative des complications cardiovasculaires majeures et de la mortalité [20]. Bien que cette étude ne soit pas randomisée, ses interventions sont fondées soit sur les recommandations (antibioprophylaxie, thromboprophylaxie), soit sur le maintien de l'homéostasie et devraient faire partie de la pratique quotidienne.

En résumé, la prise en charge péri-opératoire des patients ayant une cardiopathie a évolué avec plusieurs tendances récentes : 1) stratification du risque en pré- et en postopératoire et plus seulement en pré-opératoire ; 2) une meilleure compréhension de la physiopathologie des complications aboutissant à moins d'accent sur des interventions uniques (type revascularisation myocardique ou prophylaxie de l'ischémie myocardique par les bêtabloquants) et davantage d'accent mis sur des approches multimodales destinées à préserver l'homéostasie et à continuer les traitements

chroniques. La stratégie anesthésique « pure » comme le monitorage ou le choix des médicaments ont peu d'effets mesurables sur l'incidence des complications péri-opératoires. Ceci devrait être une incitation à avoir une approche de médecine péri-opératoire qui inclue la stratégie anesthésique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics - 2012 update: a report from the American heart association. Circulation. 2012;125:e2-220.
2. Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. Lancet. 2012;379:648-61.
3. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. Lancet. 2008;372:139-44.
4. Bijker JB, Van klei WA, Kappen TH, et al. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. Anesthesiology. 2007;107:213-20.
5. Perioperative assessment of cardiac risk patient in noncardiac surgery. Ann Fr Anesth Réanim. 2011;30:e5-29.
6. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines on periopera-tive cardiovascular evaluation for noncardiac surgery): developed in collaboration with the American society of echocardiography, American society of nuclear cardiology, Heart rhythm society, Society of cardiovascular anesthesiologists, Society for cardiovascular angiography and interventions, Society for vascular medicine and biology, and Society for vascular surgery. Circulation. 2007;116:e418-99.
7. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in noncardiac surgery: the task force for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in noncardiac surgery of the European society of cardiology (ESC) and endorsed by the European society of anaesthesiology (ESA). Eur Heart J. 2009;30:2769-812.
8. Noordzij PG, Poldermans D, Schouten O, et al. Postoperative mortality in The Netherlands: a population-based analysis of surgery-specific risk in adults. Anesthesiology. 2010;112:1105-15.
9. Haynes AB, Regenbogen SE, Weiser TG, et al. Surgical outcome measurement for a global patient population: validation of the surgical Apgar score in 8 countries. Surgery. 2011;149:519-24.
10. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation. 1999;100:1043-9.
11. Ford MK, Beattie WS, Wijeysundera DN. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. Ann Intern Med. 2010;152:26-35.
12. Fellahi JL, Piriou V, Longrois D. Cardiac biomarkers in perioperative risk stratification. Ann Fr Anesth Réanim. 2011;30:126-40.
13. Flu WJ, Van Kuijk JP, Galal W, et al. Prevalence and pharmacological treatment of left-ventricular dysfunction in patients undergoing vascular surgery. Eur J Heart Fail. 2010;12:288-93.
14. Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. Circulation. 2011;124:381-7.
15. Davenport DL, Ferraris VA, Hosokawa P, et al. Multivariable predictors of postoperative cardiac adverse events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. J Am Coll Surg. 2007;204:1199-210.
16. Johnson RG, Arozullah AM, NEumayer L, et al. Multivariable predictors of postoperative respiratory failure after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. J Am Coll Surg. 2007;204:1188-98.
17. Rogers SO, Jr., Kilaru RK, Hosokawa P, et al. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. J Am Coll Surg. 2007;204:1211-21.
18. Hernandez AF, Whellan DJ, STROUD S, et al. Outcomes in heart failure patients after major noncardiac surgery. J Am Coll Cardiol. 2004;44:1446-53.
19. Van Diepen S, Bakal JA, Mcalister FA, et al. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of
38.047 patients. Circulation. 2011;124:289-96.
20. Ausset S, Auroy Y, Verret C, et al. Quality of postoperative care after major orthopedic surgery is correlated with both long-term cardiovascular outcome and troponin Ic elevation. Anesthesiology. 2010;113:529-40.
21. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2007;116:2634-53.
22. Société française d'anesthésie et de réanimation. Examens préinterventionnels systématiques, 2012. www.sfar.org/article/901/examens-pre-interventionnels-systematiques-rfe-2012
23. Flu WJ, Van Kuijk JP, Hoeks SE, et al. Prognostic implications of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients undergoing vascular surgery. Anesthesiology. 2010;112:1316-24.
24. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing noncardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2008;371:1839-47.
25. Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, et al. Perioperative beta blockers in patients having noncardiac surgery: a meta-analysis. Lancet. 2008;372:1962-76.
26. Wiesbauer F, Schlager O, Domanovits H, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. Anesth Analg. 2007;104:27-41.
27. Flu WJ, Van Kuijk JP, Chonchol M, et al. Timing of pre-operative Beta-blocker treatment in vascular surgery patients: influence on postoperative outcome. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1922-9.
28. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141:e89S-119S.
29. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease): endorsed by the Society of cardiovascular anesthesiologists, Society for cardiovascular angiography and interventions, and Society of thoracic surgeons. Circulation. 2008;118:e523-661.
30. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med. 2010;363:1597-607.
31. Torsher LC, Shub C, Rettke SR, et al. Risk of patients with severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery. Am J Cardiol. 1998;81:448-52.
32. Dehedin B, Guinot PG, Ibrahim H, et al. Anesthesia and perioperative management of patients who undergo transfemoral transcatheter aortic valve implantation: an observational study of general versus local/regional anesthesia in 125 consecutive patients. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2011;25:1036-43.
33. Solomon C, Budde U, Schneppenheim S, et al. Acquired type 2A von Willebrand syndrome caused by aortic valve disease corrects during valve surgery. Br J Anaesth. 2011;106:494-500.

34. Mikkelsen MM, Fenger-Eriksen C, Johnsen SP, Christensen TD, Sorensen B. No excess surgical blood loss in patients with acquired type 2A von Willebrand disease. Scand Cardiovasc J. 2011;45:120-6.
35. Haering JM, Comunale ME, Parker RA, et al. Cardiac risk of noncardiac surgery in patients with asymmetric septal hypertrophy. Anesthesiology. 1996;85:254-9.
36. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, et al. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines: endorsed by the Society of cardiovascular anesthesiologists, Society for cardiovascular angiography and interventions, and Society of thoracic surgeons. Circulation. 2008;118:887-96.
37. Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141:e576S-600S.
38. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141:e326S-50S.
39. Sie P, Samama CM, Godier A, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the working group on perioperative haemostasis and the french study group on thrombosis and haemostasis. Arch Cardiovasc Dis. 2011;104:669-76.
40. Maclean S, Mulla S, Akl EA, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141:e1S-23S.
41. Polanczyk CA, Goldman L, Marcantonio ER, et al. Supraventricular arrhythmia in patients having noncardiac surgery: clinical correlates and effect on length of stay. Ann Intern Med. 1998;129:279-85.
42. Fernando HC, Jaklitsch MT, Walsh GL, et al. The society of thoracic surgeons practice guideline on the prophylaxis and management of atrial fibrillation associated with general thoracic surgery: executive summary. Ann Thorac Surg. 2011;92:1144-52.
43. Atlee JL. Perioperative cardiac dysrythmias. Diagnosis and management. Anesthesiology. 1997;86:1397-424.
44. Practice advisory for the perioperative management of patients with cardiac implantable electronic devices: pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: an updated report by the American society of anesthesiologists task force on perioperative management of patients with cardiac implantable electronic devices. Anesthesiology. 2011;114:247-61.
45. Aliot E, Chauvin M, Daubert JC, et al. Indications for implantable automatic ventricular defibrillators. A report from the heart rhythm group of the French society of cardiology. Arch Mal Coeur Vaiss. 2006;99:141-54.
46. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines: developed in collaboration with the International society for heart and lung transplantation. Circulation. 2009;119:1977-2016.
47. Macintyre K, Capewell S, Stewart S, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure. Trends in case fatality in 66.547 patients hospitalized between 1986 and 1995. Circulation. 2000;102:1126-31.
48. Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. Circulation. 1998;97:282-9.
49. Hernandez AF, Newby LK, O'Connor CM. Preoperative evaluation for major noncardiac surgery: focusing on heart failure. Arch Intern Med. 2004;164:1729-36.
50. Grady KL, Dracup K, Kennedy G, et al. Team management of patients with heart failure. Circulation. 2000;102:2443-56.
51. Häggmark S, Hohner P, Östman M, et al. Comparison of hemodynamic, electrocardiographic, mechanical, and metabolic indicators of intraoperative myocardial ischemia in vascular surgical patients with coronary artery disease. Anesthesiology. 1989;70:19-25.
52. Leung JM, Voskanian A, Bellows WH, et al. Automated electrocardiograph ST segment trending monitors: accuracy in detecting myocardial ischemia. Anesth Analg. 1998;87:4-10.
53. Fleisher LA. Real-time intraoperative monitoring of myocardial ischemia in noncardiac surgery. Anesthesiology. 200;92:1183-8.
54. Monnet X, Letierce A, Hamzaoui O, et al. Arterial pressure allows monitoring the changes in cardiac output induced by volume expansion but not by norepinephrine. Crit Care Med. 2011;39:1394-9.
55. Monnet X, Anguel N, Jozwiak M, et al. Third-generation FloTrac/Vigileo does not reliably track changes in cardiac output induced by norepinephrine in critically ill patients. Br J Anaesth. 2012;108:615-22.
56. Monnet X, Anguel N, Naudin B, et al. Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices. Crit Care. 2010;14:R109.
57. Abdel-galil K, Craske D, Mccaul J. Optimisation of intraoperative haemodynamics: early experience of its use in major head and neck surgery. Br J Oral Maxillofac Surg. 2010;48:189-91.
58. Kuper M, Gold SJ, Callow C, et al. Intraoperative fluid management guided by oesophageal Doppler monitoring. BMJ. 2011;342:d3016. doi: 10.1136/bmj.d3016.
59. Srinivasa S, Taylor MH, Sammour T, et al. Oesophageal Doppler-guided fluid administration in colorectal surgery: critical appraisal of published clinical trials. Acta Anaesthesiol Scand. 2011;55:4-13.
60. Lassen K, Soop M, Nygren J, et al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) group recommendations. Arch Surg. 2009;144:961-9.
61. Kettner SC, Willschke H, Marhofer P. Does regional anaesthesia really improve outcome? Br J Anaesth. 2011;107:i90-5.
62. Hu S, Zhang ZY, Hua YQ, Li J, Cai ZD. A comparison of regional and general anaesthesia for total replacement of the hip or knee: a meta-analysis. J Bone Joint Surg Br. 2009;91:935-42.
63. O'Hara DA, Duff A, Berlin JA, et al. The effect of anesthetic technique on postoperative outcomes in hip fracture repair. Anesthesiology. 2000;92:947-57.
64. Kock M, Blomberg S, Emanuelsson H, et al. Thoracic epidural anesthesia improves global and regional left ventricular function during stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. Anesth Analg. 1990;71:625-30.
65. Bignami E, Landoni G, Biondi-zoccai GG, et al. Epidural analgesia improves outcome in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2010;24:586-97.
66. Hogan Q. Cardiovascular Response to sympathetic block by regional anesthesia. Reg Anesth. 1996;21:26-34.
67. Guinot PG, Depoix JP, Tini L, et al. Transcutaneous aortic valve implantation: Anesthetic and perioperative management. Ann Fr Anesth Réanim. 2011;30:734-42.
68. Kertai MD, Pal N, Palanca BJ, et al. Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the B-unaware trial. Anesthesiology. 2010;112:1116-27.
69. Kertai MD, Palanca BJ, Pal N, et al. Bispectral index monitoring, duration of bispectral index below 45, patient risk factors, and intermediate-term mortality after noncardiac surgery in the B-unaware trial. Anesthesiology. 2011;114:545-56.

70. Myles PS, Leslie K, Mcneil J, et al. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-aware randomised controlled trial. Lancet. 2004;363:1757-63.
71. Greco M, Landoni G, Biondi-Zoccai G, et al. Remifentanil in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2012;26:110-6.
72. Hirschi M, Meistelman C, Longrois D. Anesthésie en chirurgie cardiaque en l'an 2000 : place des nouvelles techniques et de l'extubation trachéale précoce. In: Conférences d'actualisation 2000 de la Sfar (Sfar, éd). Amsterdam: Elsevier. 2000; p. 215-34.
73. Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2008;16:CD006059.
74. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2007;21:502-11.
75. De Hert SG, Longrois D, Yang H, et al. Does the use of a volatile anesthetic regimen attenuate the incidence of cardiac events after vascular surgery? Acta Anaesthesiol Belg. 2008;59:19-25.
76. Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, et al. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. N Engl J Med. 2011;365:591-600.
77. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. N Engl J Med. 2008;358:1097-108.
78. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, et al. Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. The perioperative ischemia randomized anesthesia trial study group. Anesthesiology. 1993;78:468-76.
79. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial [see comments]. JAMA. 1997;277:1127-34.
80. Winkler M, Akca O, Birkenberg B, et al. Aggressive warming reduces blood loss during hip arthroplasty. Anesth Analg. 2000;91:978-84.
81. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in noncardiac surgery: a retrospective cohort study. Lancet. 2011;378:1396-407.
82. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. Crit Care Med. 2008;36:2667-74.
83. Theusinger OM, Felix C, Spahn DR. Strategies to reduce the use of blood products: a european perspective. Curr Opin Anaesthesiol. 2012;25:59-65.
84. Lasocki S, Longrois D, Montravers P, et al. Hepcidin and anemia of the critically ill patient: bench to bedside. Anesthesiology. 2011;114:688-94.
85. Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M, et al. Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. The study of perioperative ischemia (SPI) research group [see comments]. Anesthesiology. 1992;76:342-53.
86. Bois S, Couture P, Boudreault D, et al. Epidural analgesia and intravenous patient-controlled analgesia result in similar rates of postoperative myocardial ischemia after aortic surgery. Anesth Analg. 1997;85:1233-9.
87. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American heart association. Circulation. 2007;115:1634-42.
88. Joshi GP, Gertler R, Fricker R. Cardiovascular thromboembolic adverse effects associated with cyclooxygenase-2 selective inhibitors and nonselective antiinflammatory drugs. Anesth Analg. 2007;105:1793-804.
89. Levy M, Heels-Ansdell D, Hiralal R, et al. Prognostic value of troponin and creatine kinase muscle and brain isoenzyme measurement after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Anesthesiology. 2011;114:796-806.
90. Kertai MD, Bountioukos M, Boersma E, et al. Aortic stenosis: an underestimated risk factor for perioperative complications in patients undergoing noncardiac surgery. Am J Med. 2004;116:8-13.
91. Calleja AM, Dommaraju S, Gaddam R, et al. Cardiac risk in patients aged > 75 years with asymptomatic, severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery. Am J Cardiol. 2010;105:1159-63.
92. Ho MC, Beathe JC, Sharrock NE. Hypotensive epidural anesthesia in patients with aortic stenosis undergoing total hip replacement. Reg Anesth Pain Med. 2008;33:129-33.
93. Zahid M, Sonel AF, Saba S, Good CB. Perioperative risk of noncardiac surgery associated with aortic stenosis. Am J Cardiol. 2005;96:436-8.
94. O'Keefe JH, Jr., Shub C, Rettke SR. Risk of noncardiac surgical procedures in patients with aortic stenosis. Mayo Clin Proc. 1989;64:400-5.
95. Raymer K, Yang H. Patients with aortic stenosis: cardiac complications in noncardiac surgery. Can J Anaesth. 1998;45:855-9.
96. Hreybe H, Zahid M, Sonel A, Good CB, Shaver J, Saba S. Noncardiac surgery and the risk of death and other cardiovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Clin Cardiol. 2006;29:65-8.
97. Howell SJ, Sear JW, Foex P. Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. Br J Anaesth. 2004;92:570-83.
98. Lai HC, Lai HC, LEE WL, et al. Impact of chronic advanced aortic regurgitation on the perioperative outcome of noncardiac surgery. Acta Anaesthesiol Scand. 2010;54:580-8.
99. Lai HC, Lai HC, Lee WL, et al. Mitral regurgitation complicates postoperative outcome of noncardiac surgery. Am Heart J. 2007;153:712-7.
100. Lai HC, Lai HC, Wang KY, Lee WL, Ting CT, Liu TJ. Severe pulmonary hypertension complicates postoperative outcome of noncardiac surgery. Br J Anaesth. 2007;99:184-90.
101. Ramakrishna G, Sprung J, Ravi BS, et al. Impact of pulmonary hypertension on the outcomes of noncardiac surgery: predictors of perioperative morbidity and mortality. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1691-9.
102. Fleischmann KE, Zegre-Hemsey J, Drew BJ. The new universal definition of myocardial infarction criteria improve electrocardiographic diagnosis of acute coronary syndrome. J Electrocardiol. 2011;44:69-73.
103. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004;328:1490-4.

41 ANESTHÉSIE ET PATHOLOGIE MÉTABOLIQUE ET ENDOCRINIENNE

Gilles LEBUFFE, Emeline GIRARDET, Rémi FACKEURE et Grégoire ANDRIEU

La prise en charge chirurgicale de patients porteurs d'une endocrinopathie est courante. Ces désordres sont le plus souvent contrôlés en pré-opératoire. Toutefois, l'intervention peut engendrer des variations du statut hormonal contribuant à augmenter le risque péri-opératoire. Il est donc important que les anesthésistes-réanimateurs appréhendent au mieux le retentissement du stress chirurgical sur le système endocrinien. Ce chapitre s'intéresse aux endocrinopathies les plus fréquentes (diabète, dysthyroïdie) ou aux endocrinopathies connues les plus à risque en péri-opératoire (insuffisance surrénale, phéochromocytome, carcinoïde).

Diabète

Le diabète affecte actuellement 170 millions de personnes dans le monde. Son incidence augmente chez les sujets âgés mais également chez les plus jeunes pour lesquels l'obésité et la sédentarité participent à cette évolution. En France, la prévalence du diabète de type 1 est estimée entre 150 000 et 200 000 (10 à 15 % des diabétiques). La prévalence du diabète de type 2 est de l'ordre de 2 millions (90 % des diabétiques) [1]. L'atteinte cardiovasculaire est la principale cause de décès chez le diabétique dont le risque péri-opératoire de morbimortalité est 2 à 3 fois plus élevé que pour la population générale [2, 3]. Le diabète est l'atteinte endocrinienne la plus fréquemment rencontrée en anesthésie. Selon l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES), un patient est considéré comme diabétique lorsqu'il présente à deux reprises une glycémie à jeun (au moins 8 heures de jeûne) supérieure à 7 mmol/L (> 1,26 g/L).

Complications du diabète et implications pour l'anesthésiste

Les effets chroniques du diabète peuvent être divisés en atteintes microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, atteintes neurologiques, atteintes du système nerveux autonome et neuropathies périphériques) et macrovasculaires (athérosclérose).

Atteinte cardiovasculaire

Elle fait toute la gravité et la difficulté de la prise en charge péri-opératoire du patient diabétique.

CORONAROPATHIE

L'incidence de la maladie coronaire est multipliée par 3,2 chez les hommes diabétiques. Chez le diabétique de type 2, la maladie coronaire a été identifiée comme la principale cause de décès. En pré-opératoire, la recherche d'une ischémie myocardique silencieuse (IMS) concerne particulièrement l'homme diabétique de plus de 60 ans, artéritique, ou ayant fait un accident vasculaire cérébral (AVC) et/ou micro-albuminurique ou protéinurique et/ou chez celui cumulant tabagisme, HTA et hyperlipidémie. Chez les femmes de plus de 65 ans, le dépistage de l'IMS concerne les diabétiques ayant eu une ménopause précoce, non substituée et/ou artéritiques et/ou ayant fait un AVC et/ou protéinuriques avec ou sans insuffisance rénale. Le dépistage de l'IMS repose sur la réalisation des tests à l'effort (ECG, scintigraphie myocardique, échographie de stress).

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'hypertension artérielle (définie par une pression artérielle ≥ 140/90 mmHg au cours d'au moins trois consultations) affecte 40 à 60 % des patients diabétiques de type 2. Le contrôle pré-opératoire de cette hypertension est indispensable afin de prévenir une instabilité hémodynamique peropératoire et/ou la survenue de complications coronariennes et/ou rénales.

CARDIOMYOPATHIE DIABÉTIQUE

La cardiomyopathie diabétique est caractérisée par une altération de la fonction diastolique avec élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche jusqu'au stade terminal de l'insuffisance cardiaque congestive (IC). La fonction systolique du diabétique reste longtemps préservée. Soixante à 75 % de patients asymptomatiques porteurs d'un diabète de type 2 équilibré présentent une dysfonction diastolique. La femme diabétique a trois fois plus de risque de développer une IC comparé au diabétique de sexe masculin.

La cardiomyopathie diabétique apparaît après 3 à 5 ans d'évolution du diabète et semble être rattachée à l'hyperglycémie chronique. La cardiomyopathie diabétique est corrélée à la gravité de la micro-angiopathie rétinienne et rénale du patient ainsi qu'à la qualité de l'équilibre glycémique. L'évaluation de la fonction cardiaque pré-opératoire peut donc être recommandée pour les diabétiques non équilibrés avec une hémoglobine glycosylée (HbA1c) supérieure ou égale à 7 %, avec une rétinopathie et/ou avec une micro-albuminurie opérés d'une chirurgie majeure et/ou hémorragique. Le traitement médical de la cardiomyopathie diabétique repose principalement sur le contrôle de la glycémie, de la dyslipémie, du poids et le traitement de l'hypertension artérielle.

Neuropathie

NEUROPATHIE SENSITIVOMOTRICE

Les neuropathies périphériques (mono- ou polynévrites) sont observées chez plus de 50 % des patients après 15 ans d'évolution de leur diabète. Le plus souvent asymptomatiques, elles sont volontiers découvertes lors d'un examen systématique. Les atteintes neuropathiques prédominent aux membres inférieurs. Elles sont responsables de douleurs nocturnes, mais surtout, prédisposent aux ulcères du pied. La recherche pré-opératoire d'une atteinte neuropathique est importante en raison de l'implication avec l'anesthésie locorégionale (*voir* ci-dessous).

NEUROPATHIE DYSAUTONOMIQUE

Elle est retrouvée chez 20 à 50 % des patients diabétiques hospitalisés. Cette fréquence atteint 50 % chez les diabétiques hypertendus. Cette complication fait suite à une dégénérescence des fibres ortho- et parasympathiques.

Dysautonomie cardiaque Une dysautonomie cardiaque est à craindre chez le diabétique avec un diabète ancien, mal équilibré, obèse, fumeur, hypertendu, avec une rétinopathie ou une neuropathie périphérique. Elle est caractérisée à la phase initiale par une fréquence cardiaque (FC) au repos élevée (90 à 100 battements/min). Progressivement avec l'atteinte du système ortho- et parasympathique, la FC devient fixe avec absence d'adaptation à l'exercice, au stress ou au sommeil. La diminution du tonus vagal avec un système sympathique préservé augmente le risque d'altération de la fonction diastolique, d'IMS, de troubles du rythme (fibrillations ventriculaires), d'hypothermie peropératoire et d'instabilité hémodynamique. Le dépistage d'une neuropathie dysautonomique repose sur la recherche d'une hypotension orthostatique ou d'un syndrome de tachycardie posturale (tachycardie associée à une sensation de malaise lors du changement de position). La dysautonomie est affirmée par la mise en évidence d'une diminution de la variabilité de la FC ou d'une dispersion des valeurs de QT.

Autres signes de la neuropathie dysautonomique diabétique L'atteinte dysautonomique peut être responsable de gastroparésie suspectée devant des douleurs post-prandiales, des nausées ou des vomissements et une distension épigastrique. Ces patients doivent être considérés sur le plan anesthésique comme estomac plein. Par son effet agoniste de la motiline, certains proposent l'administration de 100 mg IV d'érythromycine 2 heures avant l'intervention pour restaurer une activité motrice gastrique chez les diabétiques porteurs d'un volumineux estomac dysautonomique.

Les autres signes permettant d'évoquer une neuropathie dysautonomique sont urogénitaux (dysurie, pollakiurie, rétention aiguë d'urine, incontinence, impuissance), respiratoires (inhalation bronchique, diminution de la réponse à l'hypoxie et à l'hypercapnie), des crises sudorales, une hyperthermie lors de l'exposition au chaud et l'absence de signes cliniques à l'hypoglycémie.

Atteinte rénale

Les lésions micro-angiopathiques sont la principale cause de l'évolution vers la néphropathie des patients diabétiques. Le tabagisme et l'HTA ont été identifiés comme facteurs aggravants de la néphropathie diabétique. Le tournant évolutif est la survenue d'une microalbuminurie supérieure à 30 mg/24 heures. Ces patients sont exposés au risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA) au cours de la période péri-opératoire en lien avec l'hyperglycémie postopératoire responsable d'hypovolémie sur diurèse osmotique ou l'administration d'iode pour la réalisation des examens radiologiques.

Recherche d'une intubation difficile

Il s'agit d'un classique dont l'incidence ne dépasse pas 2,1 % des diabétiques. Cependant, les signes prédictifs d'intubation difficile chez le diabétique doivent être recherchés, notamment l'impossibilité d'affronter les faces palmaires et les articulations interphalangiennes ou signe de la prière. Ce dernier est lié à la glycosylation protéique non enzymatique responsable de la constitution d'un réseau collagène prédominant au niveau des articulations des mains. Si ce signe est présent, le risque d'intubation difficile est réel. En son absence, un diabète évoluant depuis plus de dix ans est associé à un risque accru d'intubation difficile.

Risque infectieux

Chez le diabétique, les infections représentent les deux tiers des complications postopératoires et 20 % des décès péri-opératoires. L'altération des fonctions leucocytaires est démontrée chez le diabétique hyperglycémique. En revanche, la fonction phagocytaire des polynucléaires et les capacités de destruction intracellulaire des bactéries sont restaurées pour des glycémies maintenues sous 13,7 mmol/L (2,5 g/L).

Défaut de cicatrisation

L'hyperglycémie modifie la qualité de cicatrisation en interférant avec la synthèse de collagène. Ces anomalies sont corrigées par l'insuline qui influence la croissance des fibroblastes et la synthèse du collagène.

Risque respiratoire postopératoire

Chez les diabétiques dysautonomiques, l'altération de la réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie expose ces patients à des épisodes hypoxiques lors du réveil. Une réduction de la compliance pulmonaire a été rapportée chez le diabétique de type 1 et 2, ce qui est à l'origine d'anomalies de la mécanique respiratoire participant au taux plus élevé de complications respiratoires après chirurgie abdominale et thoracique chez le diabétique.

Traitements du diabète et anesthésie

Insulinothérapie

Plusieurs types d'insuline sont utilisés : l'insuline porcine humanisée (hémisynthétique) ou recombinante (identique à l'insuline humaine) ou légèrement modifiée (analogue). Elles sont caractérisées par leur durée d'action. Les insulines rapides (délai d'action : 30-60 minutes ; durée d'action : 6-10 heures) et ultrarapides (lispro et asparte, délai d'action : 15-30 minutes ; durée d'action : 3-4 heures) couvrent les besoins prandiaux alors que celles de durée d'action intermédiaire (délai d'action : 1-4 heures ; durée d'action : 12-24 heures) et lente (délai d'action : 1-2 heures ; durée d'action : 24-30 heures) couvrent les besoins de base.

Antidiabétiques oraux

Les principaux modes d'action sont l'augmentation de la sécrétion d'insuline, la diminution de la résistance à l'insuline, le ralentissement de l'absorption intestinale de glucose et l'inhibition de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) (Tableau 41-I). L'inhibition de la

Tableau 41-I Antidiabétiques oraux.

	Molécules	*Nom commercial*	*Dosage*	*Mode d'action*	*Indication*	*Contre-indications*	*Effets secondaires*
Biguanides	Metformine Embonate de metformine	Glucophage® Metformine® Stagid®	500, 850, 1000 mg 500 et 850 mg 700 mg	↓ insulinorésistance hépatique	1re intension chez le diabétique obèse	IR, IH, IC, produit de contraste, pathologie aiguë	Digestifs Acidose lactique
Sulfamides	Gliclazide Glibenclamide Glipizide Glimépiride	Diamicron® Daonil 5® Euglucan® Hémi-Daonil® Miglucan® Daonil faible® Glibénèse 5® Minidiab® Amarel®	80 mg et LP 30 mg 5 mg 5 mg 2,5 mg 2,5 mg 1,5 mg 5 mg 5 mg 1, 2 et 3 mg	Insulinosécrétion	1re intension chez le diabétique de poids normal	Grossesse, allaitement, IH, IR, allergie, miconazole	↑ hypoglycémie, allergie
Glinides		Novonorm®	0,5, 1 et 2 mg	Insulinosécrétion	1re intension chez le diabétique de poids normal	Grossesse, allaitement, IH	↑ hypoglycémie
Inhibiteurs alpha-glucosidase	Acarbose Miglitol	Glucor® Diastabol®	50 et 100 mg 50 et 100 mg	↑ du délai de l'absorption digestive du glucose	1re intension chez le diabétique de poids normal	Maladies digestives	Digestifs (flatulences, diarrhée)
Inhibiteur de la DPP-4	Sitaglipine	Januvia®	100 mg	Insulinosécrétion ↓ sécrétion glucagon	2e intention en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant	IR	Hypersensibilité à l'agent, nausées, hypoglycémie
Analogues des incrétines	Exénatide Liraglutide	Byetta® Victoza®	5 à 10 µg 0,6 à 1,2 mg	Insulinosécrétion ↓ sécrétion glucagon	2e intention en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant ou une bithérapie	IR sévère	Nausées Pancréatite Hypoglycémies

DPP-4 : dipeptidyl peptidase ; IC : insuffisance cardiaque ; IH : insuffisance hépatique ; IR : insuffisance rénale.

DPP-4 est une nouvelle classe thérapeutique qui permet d'augmenter la demi-vie des incrétines sécrétées en post-prandial par l'intestin. Les incrétines entraînent une augmentation de l'insulinosécrétion par les cellules bêta du pancréas et une inhibition de la sécrétion du glucagon par les cellules alpha. Ce nouvel agent est indiqué en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant. Lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie, ils ne permettent pas un contrôle adéquat de la glycémie. De même, les analogues des incrétines trouvent une place en association aux antidiabétiques oraux classiques pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients obèses. Les antidiabétiques oraux peuvent donc être utilisés seuls ou en association. En cas d'échec du régime diététique associé à l'exercice physique et au traitement antidiabétique maximal par voie orale, l'insulinothérapie est justifiée. Environ 5 à 10 % des diabétiques de type 2 deviennent insulinorequérants.

Modalités d'utilisation des traitements du diabète avec l'anesthésie

POUR LA CHIRURGIE COURTE ET/OU MINEURE

- Diabétique de type 2 :
  - **équilibré** : poursuite du traitement oral ;
  - **déséquilibré** : insulinothérapie IV.
- Diabétique de type 1 :
  - **équilibré** : poursuite du traitement insulinique sous-cutané ;
  - **déséquilibré** : insulinothérapie IV.

POUR LA CHIRURGIE LONGUE ET/OU LOURDE

- Diabétique de type 2 **équilibré et déséquilibré** : insulinothérapie IV.
- Diabétique de type 1 **équilibré et déséquilibré** : insulinothérapie IV.

Pour les biguanides, la crainte de la survenue d'une acidose lactique fait habituellement stopper ces agents 48 heures avant l'intervention. Toutefois, aucun lien direct n'a été démontré entre acidose lactique et anesthésie chez les patients traités par les biguanides. Plutôt que d'arrêter systématiquement les biguanides, l'interruption du traitement doit en revanche concerner les patients à risque d'insuffisance rénale péri-opératoire (altération de la clairance de la créatinine liée à l'âge, chirurgie hémorragique, utilisation de produit de contraste, déshydratation, hypovolémie). Pour la metformine, l'arrêt du traitement une journée avant l'acte semble suffisant car 90 % de l'agent sont éliminés par le rein en 24 heures. Le traitement est repris dans un délai de 48 heures après l'acte si la créatinémie n'est pas altérée.

Choix entre anesthésie générale (AG) et anesthésie locorégionale (ALR)

Le choix entre AG et ALR reste débattu. Toutefois, le diabète en soi n'est pas un facteur de risque de morbidité ou de mortalité postopératoire si l'on réalise un ajustement avec l'artériosclérose. Dès lors, l'une ou l'autre des deux techniques peut être réalisée chez les diabétiques en ayant à l'esprit les grands principes qui vont orienter le choix du praticien vers l'AG ou l'ALR.

Pour l'AG ou l'ALR du diabétique, un soin particulier doit être apporté à l'installation. La protection des points d'appui doit être minutieuse car les atteintes du nerf cubital sont quatre fois plus fréquentes chez les diabétiques.

Avant d'envisager un bloc plexique ou tronculaire, une atteinte neurologique pré-existante doit être recherchée (parésies, paresthésies douloureuses, fonte musculaire). Des lésions après bloc périphérique ont été rapportées chez des diabétiques avec une neuropathie sensitivomotrice pré-existante. La décision d'utiliser ce type d'anesthésie doit être discutée au cas par cas. Le repérage échographique des structures nerveuses est à recommander pour limiter le risque de lésion et d'injection intraneurale. Les doses d'anesthésiques locaux sont réduites en lien avec des données in vitro rapportant la neurotoxicité des AL chez l'animal diabétique. Les vasoconstricteurs sont proscrits.

L'anesthésie médullaire, rachianesthésie ou péridurale, est à haut risque d'instabilité hémodynamique chez les patients diabétiques dysautonomiques. La menace d'une chute importante de la pression artérielle doit être prise en compte dans le choix de cette technique anesthésique.

Une asepsie rigoureuse est indispensable lors de la mise en place de l'ALR car le diabète est apparu récemment comme un facteur prédisposant à la survenue de complications infectieuses méningées.

Contrôle glycémique péri-opératoire

Hyperglycémie péri-opératoire

L'équilibre glycémique et métabolique des patients diabétiques est menacé en période péri-opératoire. La chirurgie et l'anesthésie sont responsables d'une réaction neuro-endocrinienne. Celle-ci s'accompagne d'une hyperglycémie chez les patients non diabétiques en réponse à une libération d'hormones de contre-régulation (glucagon, cortisol, hormone de croissance et l'adrénaline) associée à un défaut de production et d'utilisation périphérique de l'insuline. Chez le sujet diabétique, la réaction endocrinométabolique est accrue par rapport au sujet sain. Dans ce contexte, le contrôle de l'hyperglycémie péri-opératoire est indispensable car la carence en insuline peut aboutir à la survenue d'une décompensation acidocétosique chez le patient diabétique de type 1 (insulinodépendant) ou à un syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire chez le patient diabétique de type 2 (non insulinodépendant).

Effets bénéfiques de l'insuline et du contrôle glycémique

L'apport d'insuline et le contrôle glycémique sont sensés maintenir l'équilibre hydro-électrolytique, améliorer la fonction des macrophages et des polynucléaires neutrophiles, diminuer la production radicalaire, favoriser la croissance cellulaire, activer l'érythropoïèse et diminuer la dysfonction neuronale.

Contrôle de la glycémie et niveau optimal de la glycémie du patient diabétique en péri-opératoire

PÉRIODE PEROPÉRATOIRE

Au cours de la période opératoire, la conduite de l'anesthésie et l'administration d'insuline ont pour objectif de limiter la réaction hyperglycémiante liée à l'agression, d'éviter la survenue d'une hypoglycémie dont les signes sont masqués par l'anesthésie générale et de prévenir les complications métaboliques. Seules les insulines d'action rapide sont utilisées en peropératoire. L'administration en continu par voie intraveineuse est la technique de référence. Sous contrôle d'une surveillance rapprochée de la glycémie, cette insulinothérapie impose un apport concomitant de glucose (5 g par heure) afin de prévenir le risque d'hypoglycémie. L'objectif du contrôle glycémique peropératoire est de maintenir la glycémie entre 6,6 et 9,9 mmol/L (1,2 et 1,8 g/L).

PÉRIODE POSTOPÉRATOIRE

Le contrôle péri-opératoire de la glycémie est associé à une réduction de la mortalité et de la morbidité chez les patients diabétiques ou non [4]. Dans une méta-analyse regroupant 2134 patients chirurgicaux admis en réanimation, les patients bénéficiant d'un protocole insulinique visant à un contrôle étroit de la glycémie permettait de réduire la mortalité (odds ratio : 0,69) [5]. En revanche, l'utilisation d'une stratégie insulinique agressive avec un objectif glycémique entre 4,4 et 6,1 mmol/L ou 0,8 et 1,1 g/L expose à un risque d'hypoglycémie sévère (≤ 2,2 mmol/L ou 0,4 g/L) six fois plus important [6]. Un niveau de contrôle supérieur (entre 6,1-8,3 mmol/L ou 1,1-1,5 g/L) semble donc préférable. Ce contrôle étroit de la glycémie impose une surveillance rapprochée (initialement toutes les 1 à 2 heures) qui ne peut être envisagée que dans des secteurs de réanimation ou de soins intensifs. Une telle stratégie est à privilégier chez les diabétiques admis en réanimation ou soumis à des chirurgies à risque (chirurgie cardiaque, neurochirurgie) ou ceux porteurs d'atteintes graves micro- ou macrovasculaires. Pour les patients diabétiques sans antécédent particulier opérés d'une chirurgie non à risque, le maintien d'une glycémie inférieure à 11 mmol/L (2 g/L) semble être un objectif raisonnable. Enfin, la mise au point de systèmes de mesure continue de la glycémie devrait dans un avenir proche faciliter la surveillance et l'ajustement de l'insulinothérapie.

Prise en charge dans certaines circonstances particulières

Diabétique ambulatoire

Le diabète équilibré autorise l'anesthésie ambulatoire. L'injection d'insuline ou le traitement antidiabétique oral est administré selon l'horaire habituel, l'apport glucidique étant réalisé alors par voie intraveineuse sous contrôle de la mesure de la glycémie capillaire. L'intervention sera réalisée en début de programme afin d'assurer la prise d'une collation à l'heure du déjeuner et d'autoriser la sortie en l'absence de vomissements ou d'hyperglycémie.

Diabétique en urgence

Les situations urgentes favorisent la déstabilisation du diabète de telle sorte que la gestion péri-opératoire vise à réduire l'hyperglycémie afin d'amener la glycémie en dessous de 11 mmol/L

(2 g/L). Dans ces conditions, l'insuline est administrée en continu par voie intraveineuse associée à une perfusion de glucose avec un contrôle glycémique rapproché à la phase initiale (30-60 min). En parallèle, le contrôle et la correction des désordres hydro-électrolytiques et acidobasiques seront débutés. En cas de traitement avec la metformine, d'insuffisance circulatoire et d'hypoxie, une surveillance rapprochée des gaz du sang est nécessaire afin de dépister la survenue d'une acidose métabolique lactique.

En résumé

La prise en charge anesthésique du patient diabétique est conditionnée par la présence d'une insuffisance coronarienne, d'une neuropathie, d'une atteinte rénale, d'une altération du tissu conjonctif et du collagène, de l'altération de la fonction granulocytaire. Aucun argument formel ne permet aujourd'hui d'affirmer qu'une technique anesthésique est supérieure. Le choix entre anesthésie générale et anesthésie locorégionale reste à la libre appréciation de l'anesthésiste-réanimateur et de l'existence d'un syndrome dysautonomique ou de lésions neurologiques où la décision d'anesthésie locorégionale doit être mûrement réfléchie. En postopératoire, l'accent est mis sur le contrôle de la glycémie avec, semble-t-il, une amélioration du pronostic postopératoire des diabétiques les plus à risque maintenus en euglycémie.

Dysthyroïdie

L'anesthésie pour chirurgie de la glande thyroïde est standardisée avec des suites opératoires habituellement très simples. Autrefois, la survenue des complications hormonales comme la crise aiguë thyréotoxique était redoutée par les anesthésistes-réanimateurs. Actuellement, l'apparition d'une telle complication est improbable car seuls les patients contrôlés par le traitement médical et ramenés en euthyroïdie sont opérés.

La chirurgie est indiquée pour : 1) les goitres simples, normofonctionnels mais gênants par leur volume ou par la compression des structures de voisinage en raison de leur situation plongeante ; 2) les goitres à retentissement endocrinien avec hyperthyroïdies d'origine diffuse (maladie de Basedow en cas d'échec du traitement médical) ou focale (adénome toxique ou goitres multihétéronodulaires toxiques) ; 3) les cancers thyroïdiens et 4) les thyroïdites qui présentent une transformation maligne (ou suspicion) ou qui évoluent sous la forme d'un goitre compressif ou symptomatique.

Préparation médicale à l'intervention chirurgicale

Elle concerne les patients porteurs d'une hyperthyroïdie afin de prévenir la crise aiguë thyréotoxique devenue exceptionnelle. L'euthyroïdie est un impératif pour les patients candidats à la thyroïdectomie. La préparation médicale à l'intervention a pour but de freiner la production hormonale ou pour le moins de diminuer les effets centraux et périphériques des hormones thyroïdiennes.

Les agents pharmacologiques utilisés sont listés ci-après.

- Les **antithyroïdiens de synthèse** (ATS) agissent en bloquant l'organification de l'iode et le couplage des iodothyrosines, ce qui limite la production hormonale, en particulier de la thyroxine (T4). Comme les ATS affectent principalement l'hormonosynthèse, un délai de plusieurs semaines est le plus souvent nécessaire pour obtenir l'euthyroïdie. Les agents les plus utilisés sont le carbimazole (Néo-Mercazole®) et le benzylthiouracile (Basdene®). Des effets secondaires mineurs peuvent apparaître dans 1 à 5 % des cas, de type rash cutané, urticaire, arthralgies ou fièvre. L'agranulocytose constitue la complication la plus grave et concerne 0,2 à 0,5 % des patients traités.
- Les **bêtabloquants** contrôlent l'hypertonie adrénergique observée au cours de l'hyperthyroïdie et inhibent à plus fortes doses la conversion périphérique de T4 en triiodothyronine (T3). En étant dépourvu d'effets sympathomimétiques intrinsèques, le propanolol est l'agent de choix. Il doit être administré 10 à 14 jours avant l'intervention avec un minimum de 4 à 8 jours. L'objectif du traitement est d'obtenir une fréquence cardiaque comprise entre 60 et 90 battements par minute. Le traitement est poursuivi jusqu'au matin de l'intervention. En peropératoire, des injections complémentaires d'un agent à demi-vie courte comme l'esmolol peuvent être nécessaires pour faire face à la survenue d'une tachycardie ou de troubles du rythme. Les bêtabloquants sont volontiers poursuivis en postopératoire car un délai de 4 à 7 jours peut être nécessaire avant la chute de la thyroxinémie. Une interruption prématurée pourrait favoriser la survenue d'une crise thyréotoxique.
- L'**iode minéral** est associé à un blocage transitoire de l'organification de l'iodure (effet Wolff-Chaikoff) et à une diminution de la libération hormonale. L'effet Wolff-Chaikoff débute dans les 24 heures de l'administration de l'iode minéral et est maximal au dixième jour. Le caractère transitoire de l'action de l'iode minéral fait que cet agent est utilisé en thérapeutique d'urgence pour une poussée alarmante de thyrotoxicose. Outre le blocage de l'hormonosynthèse, l'iode minéral diminue la vascularisation et la friabilité de la glande thyroïde, ce qui peut faciliter l'exérèse chirurgicale, en particulier du goitre hypervascularisé de la maladie de Basedow. L'iode minéral est utilisé sous forme de solution de Lugol fort (2,5 mg par goutte de solution) ou en gélule d'iodure de potassium (gélule de 130 mg d'iodure de potassium). Dans le cas où l'iode minéral est utilisé en relais des ATS, l'intervention est réalisée dans un délai maximal de 3 semaines après le début de la prise afin d'éviter une récidive de l'hyperthyroïdie.
- Les **autres thérapeutiques** sont représentées par le lithium qui, en bloquant la libération hormonale, permet de réduire rapidement l'hyperthyroïdie (3 à 4 comprimés de 300 mg/j) sans excéder une lithémie de 1 mmol/L. Ses indications sont exceptionnelles et se limitent aux patients intolérants à l'iode minéral qui rencontrent des difficultés de préparation avec les ATS. Les glucocorticoïdes à forte dose peuvent aussi bloquer la conversion périphérique de T4 en T3. Enfin, une plasmaphérèse peut être envisagée chez les patients en crise thyréotoxique résistante aux thérapeutiques conventionnelles.

En pratique, chez les hyperthyroïdiens sans maladie de Basedow, l'euthyroïdie est obtenue le plus souvent avec les ATS maintenus jusqu'à l'intervention. Les bêtabloquants, en particulier le propanolol (40 à 80 mg/j), peuvent être associés pour les patients les plus symptomatiques sur le plan cardiovasculaire. Chez les patients porteurs d'une maladie de Basedow, certaines équipes préfèrent stopper les ATS pour les relayer par de l'iode minéral. En situation d'urgence, une préparation rapide est réalisée pendant 4 à 5 jours. Elle associe bêtabloquants (propanolol

jusqu'à 120 mg/j) et corticoïdes à forte dose (dexaméthasone jusqu'à 8 mg/j). En cas de contre-indication aux bêtabloquants, une plasmaphérèse est envisagée.

Évaluation pré-opératoire

Outre les critères habituels d'évaluation du risque anesthésique, la consultation s'attache à évaluer les anomalies de la fonction thyroïdienne et le retentissement sur la filière aérienne de la maladie thyroïdienne. L'évaluation de la fonction thyroïdienne recherche les signes cardiovasculaires d'hyperthyroïdie comme une tachycardie sinusale, une fibrillation auriculaire, une insuffisance cardiaque ou un angor. La disparition des signes cliniques classiques (sueurs, tremblement, agitation, brillance du regard, etc.) reste cependant le meilleur garant d'une préparation médicale efficace. L'évaluation de la filière aérienne repose sur la recherche des critères classiques d'intubation difficile. Toutefois, les signes d'extension d'un goitre doivent être recherchés comme la dyspnée, la dysphagie et la dysphonie. Le risque d'intubation difficile reste cependant modéré (environ 5 %) [7] sauf chez les patients avec une ouverture de bouche limitée (< 4,4 cm) dont le goitre est associé à une compression trachéale de plus de 30 % [8]. Une réduction de plus de 30 % de la lumière trachéale n'entraîne pas, en général, de difficultés au passage de la sonde d'intubation. L'orifice glottique peut être ascensionné ou dévié latéralement. Ces patients bénéficient le plus souvent d'une imagerie par tomodensitométrie et/ou par résonance magnétique nucléaire (IRM) permettant une étude morphologique fine du goitre et de ses rapports avec les éléments médiastinaux. La laryngoscopie pré-opératoire évalue l'intégrité des cordes vocales, l'extension et le retentissement local du goitre. Cet examen est préconisé par de nombreuses équipes. Certains effectuent la laryngoscopie sur les seuls patients avec dysphonie ou en cas de ré-intervention où elle est alors indispensable.

Technique anesthésique

L'anesthésie générale avec intubation trachéale et en ventilation contrôlée est la règle. L'intubation endotrachéale par voie orale utilise classiquement une sonde classique non armée ou une sonde de neurostimulation permettant le repérage peropératoire des nerfs récurrents. La chirurgie thyroïdienne est réputée peu réflexogène, néanmoins elle peut être à l'origine de phénomènes d'hyperalgésie secondaires pour lesquels l'administration préopératoire de gabapentine est envisageable [9].

L'exérèse thyroïdienne peut être effectuée sous anesthésie locorégionale (ALR), que ce soit une anesthésie locale du champ opératoire ou un bloc du plexus cervical superficiel (BPCS). L'ALR est le plus souvent associée à une anesthésie générale, voire à une hypnose pour certaines équipes. La réalisation du BPCS après l'induction s'accompagne d'une épargne en morphiniques au bloc peropératoire et d'une meilleure qualité d'analgésie postopératoire [10].

Après l'intubation et la vérification du bon positionnement de la sonde d'intubation, celle-ci est solidement fixée. Les difficultés d'accessibilité à la tête du patient imposent une protection et une occlusion oculaire minutieuse dont la béance est favorisée par la position sur table. Un défaut de protection oculaire peut avoir des conséquences catastrophiques chez des malades porteurs de maladie de Basedow avec exophtalmie. L'installation expose au maximum la région cervicale et dégage l'entrée du thorax en cas de goitre plongeant. La tête est placée en hyperextension avec une position strictement sagittale maintenue éventuellement par un rond de tête et un bandeau adhésif. Pour les patients ayant un cou court, une exposition satisfaisante de la région opératoire peut nécessiter une surélévation de la ceinture scapulaire en plaçant un billot au niveau de la pointe des omoplates. Chez les patients arthrosiques, il est nécessaire de vérifier que la tête ne décolle pas du plan de la table. Les bras sont maintenus le long du corps alors que la table est mise en proclive d'environ 25 ° pour favoriser le drainage veineux de la glande thyroïde. Du fait de l'absence d'accès à la tête, les éléments de surveillance hémodynamique et d'oxygénation sont volontiers installés au niveau des membres inférieurs. Un prolongateur est mis en place afin de réaliser les injections en dehors des champs opératoires. Une sonde gastrique est installée en cas de goitre plongeant endothoracique afin de permettre au chirurgien de repérer plus aisément l'œsophage.

Période postopératoire

Les suites opératoires sont habituellement simples, se limitant dans bien des cas à une laryngoscopie postopératoire avec phonation à la surveillance habituelle du réveil, les patients rentrant à leur domicile dès le lendemain pour les gestes unilatéraux, après 48 à 72 heures pour les thyroïdectomies subtotales. Dans ce cadre, il n'y a aucune justification à la réalisation d'une prophylaxie antithrombotique sauf pour les patients porteurs d'une affection nécessitant la reprise de façon précoce d'un traitement anticoagulant. La douleur postopératoire est modérée et de courte durée (entre 12 et 24 heures), contrôlée au mieux par un BPCS ou par une association d'antalgiques de niveau 2.

Les complications postopératoires à rechercher sont présentées ci-dessous.

- Une **hémorragie postopératoire** peut survenir au cours des 24 heures qui suivent la thyroïdectomie, le plus souvent pendant les 6 ou 8 premières heures. Le danger majeur est représenté par l'hématome sous-aponévrotique de la loge thyroïdienne. Bien qu'il soit une complication rare (0,36 % pour 3008 thyroïdectomies), il est susceptible de devenir rapidement compressif. Une asphyxie aiguë peut survenir brutalement. La plupart des hémorragies postopératoires peuvent être évitées par une hémostase peropératoire méticuleuse. En fin d'intervention, la qualité de l'hémostase est vérifiée par une manœuvre de Valsalva réalisée sans billot (hyperinsufflation manuelle avec blocage transitoire en fin d'expiration). La survenue d'une complication hémorragique sans signe de détresse respiratoire doit conduire à la ré-intubation et à la ré-intervention précoce pour reprendre les hémostases défaillantes. À ce stade, les difficultés d'intubation sont rapportées, plus à l'œdème laryngé et pharyngé induit par la stase veineuse et lymphatique qu'à la compression trachéale de l'hématome. En revanche, en cas d'hématome compressif asphyxiant, l'anesthésie générale est contre-indiquée en lien avec le risque de ventilation et d'intubation impossible. Dès lors, l'abord direct de la loge thyroïdienne sans anesthésie constitue le geste salvateur.
- L'**atteinte des nerfs récurrents** au cours de la chirurgie thyroïdienne relève de différents mécanismes incluant l'ischémie, la contusion, la traction et la section. L'incidence d'une atteinte récurrentielle unilatérale transitoire est de 3 à 4 %. Les formes définitives concernent moins de 1 % des patients. Les atteintes bilatérales sont exceptionnelles. Le risque de lésions nerveuses est augmenté

pour la chirurgie carcinologique et les thyroïdectomies pour maladie de Basedow ou thyroïdite chronique. C'est surtout en cas de ré-intervention que le risque est le plus élevé, atteignant 8,1 % de paralysie définitive. La surveillance électrophysiologique peropératoire des nerfs récurrents pourrait en faciliter leur repérage. Le diagnostic postopératoire de l'atteinte récurrentielle est effectué par une laryngoscopie au nasofibroscope. Les atteintes récurrentielles unilatérales peuvent être asymptomatiques. Le plus souvent, il est observé une faiblesse ou une modification de la voix, se traduisant par une « fatigue » avec une perte de puissance de la voix. En ce qui concerne les atteintes récurrentielles bilatérales, elles sont le plus souvent révélées dès l'extubation par un stridor. Toutefois, la symptomatologie peut être retardée avec un aspect faussement rassurant de la glotte maintenue ouverte lors de l'ablation de la sonde d'intubation moulant temporairement un larynx dénervé. Lorsque l'une des cordes vocales est fixe en position médiane et l'autre en abduction, le mode de révélation est la survenue de fausses routes lors de la ré-alimentation. En revanche, une paralysie bilatérale en adduction se traduit dès l'extubation par une détresse respiratoire aiguë qui impose la ré-intubation immédiate. Une tentative d'extubation, avec contrôle laryngoscopique, est effectuée 48 heures plus tard car certaines paralysies liées à une contusion ou à une dessiccation du nerf peuvent régresser. À l'inverse, la confirmation de la paralysie récurrentielle pourra conduire à la trachéotomie et à une approche chirurgicale adaptée à la nature de la paralysie.

- Le **nerf laryngé supérieur** peut être lésé au cours de la ligature du pôle supérieur de la thyroïde. Le patient présente alors une raucité avec une perte dans les aigus et une fatigabilité de la voix par paralysie du muscle cricothyroïdien. Selon les séries et l'expérience de l'équipe chirurgicale, l'incidence de cette complication varie de 0,02 à 25 % après thyroïdectomie totale.
- Le **taux d'hypocalcémie** après thyroïdectomies totales et subtotales, défini par une calcémie à deux reprises inférieure à 2 mmol/L ou 80 mg/L, varie de 1,6 à 50 % selon les équipes [11]. L'hypocalcémie disparaît habituellement spontanément en quelques jours ou semaines. L'hypoparathyroïdie définitive concerne moins de 2 % des thyroïdectomies. Son diagnostic repose sur le bilan phosphocalcique réalisé au cours des 2 premiers jours postopératoires. En présence d'une hypocalcémie, le bilan est complété par le dosage de la parathormone, de la 25-OH vitamine D et du magnésium. L'hypoparathyroïdie aiguë liée à l'hypocalcémie se caractérise par une hyperexcitabilité neuromusculaire à type de paresthésies péribuccales et des extrémités digitales, voire d'un laryngospasme. Le signe de Chvostek ne prend toute sa valeur que dans la mesure où il était absent en pré-opératoire. Aucun traitement de suppléance n'est administré pour les hypocalcémies asymptomatiques. L'apparition de paresthésies conduit à l'administration quotidienne de calcium (3 à 6 g) et de magnésium. La survenue de crampes impose la mise en place d'un traitement calcique par voie intraveineuse comprenant un bolus de deux ampoules de gluconate de calcium à 10 % relayé par une perfusion continue pendant 24 heures.
- La **crise thyréotoxique**, devenue exceptionnelle, est caractérisée par une hyperthermie grave, un syndrome confusionnel pouvant évoluer vers le coma, une atteinte neuromusculaire, des troubles digestifs et une tachycardie pouvant se compliquer d'une insuffisance cardiaque à débit élevé. La confirmation du diagnostic repose sur une élévation des formes libres de T3 et T4, sans corrélation toutefois avec la gravité de « l'orage thyroïdien ». Le traitement comporte des mesures symptomatiques de réanimation (ré-hydratation, lutte contre l'hyperthermie, assistance ventilatoire en cas d'atteinte des muscles respiratoires, traitement de la cardiopathie par l'administration de propanolol ou d'esmolol) et étiologiques, visant à réduire l'inflation hormonale (ATS, solution de Lugol, techniques de soustraction hormonale par plasmaphérèse). La crise thyréotoxique comporte une mortalité inférieure à 20 %, le pronostic dépendant de la précocité du diagnostic et de la rapidité de la mise en œuvre du traitement.
- L'**hypothyroïdie** ne se manifeste jamais de façon aiguë en postopératoire immédiat en raison de la durée de vie des hormones thyroïdiennes (la demi-vie de la T4 est de 7 à 8 jours). En cas de thyroïdectomie totale, l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive (L-thyroxine) est débutée le lendemain de l'intervention avec évaluation de la fonction thyroïdienne six semaines après l'intervention.

En résumé

L'anesthésie pour thyroïdectomie est réalisée chez un patient en euthyroïdie. La préparation médicale pré-opératoire concerne les patients en hyperthyroïdie afin de prévenir la crise thyréotoxique devenue exceptionnelle. La technique anesthésique de choix associe anesthésie générale et BPCS qui améliore la qualité de l'analgésie péri-opératoire. Les complications postopératoires sont rares pour les équipes chirurgicales expérimentées, mais sont parfois redoutables jusqu'à constituer un risque vital. Ces situations à haut risque doivent être connues pour être diagnostiquées et prises en charge sans délai.

Insuffisance surrénale

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien joue un rôle primordial dans la réponse du patient au stress chirurgical. Toute déficience de cet axe à quel que niveau que ce soit est associée à des conséquences néfastes en péri-opératoire.

L'insuffisance surrénale aiguë (ISA) peut être d'origine basse, c'est-à-dire surrénalienne, ou haute, d'origine hypothalamo-hypophysaire. Dans le premier cas, on parle d'ISA primitive ; elle induit un double déficit hormonal, gluco- et minéralocorticoïde. Dans le second cas, on parle d'ISA secondaire ou corticotrope, n'entraînant qu'un déficit de la production de cortisol, les glandes surrénales étant saines et assurant la production d'aldostérone sous l'influence de l'angiotensine II.

En pratique, l'ISA peut survenir essentiellement dans quatre circonstances cliniques différentes. Il peut d'abord s'agir d'une insuffisance surrénale chronique connue et traitée. C'est la classique maladie d'Addison dont la première cause en est actuellement la destruction auto-immune du cortex surrénalien. La décompensation vers l'ISA est ici due à l'absence d'adaptation des doses du traitement substitutif au stress que représente par exemple une intervention chirurgicale, en particulier s'il s'agit d'une urgence ou si survient une complication postopératoire. Une ISA peut aussi, deuxième cadre clinique, compliquer une insuffisance surrénale chronique méconnue. Le diagnostic peut être suggéré par l'anamnèse (symptomatologie évocatrice évoluant depuis des mois, voire des années) et l'existence d'une mélanodermie. Plus difficile est le diagnostic d'ISA survenant sur des surrénales antérieurement saines. C'est le cas de la nécrose hémorragique bilatérale des surrénales. Les facteurs de risque de survenue de la

nécrose bilatérale hémorragique des surrénales sont l'association d'une agression majeure (infection sévère, insuffisance cardiaque congestive, intervention chirurgicale « lourde », polytraumatisme, brûlé) et d'une anomalie constitutive ou acquise de la coagulation. Le dernier cadre clinique est l'ISA par insuffisance corticotrope, éventuellement dans le cadre d'un panhypopituitarisme. La première cause d'ISA par insuffisance corticotrope est actuellement représentée par le sevrage d'une corticothérapie au long cours. Ce risque est réel lors de la prise en charge d'un patient en urgence, car les indications de la corticothérapie sont nombreuses et le traitement peut être ignoré de l'équipe médicale. De nombreux cas d'ISA ont même été rapportés après sevrage d'une corticothérapie administrée par voie locale, en particulier par inhalation, mais aussi à distance d'un sevrage programmé, lors d'une affection intercurrente. Dans ce dernier cas, la cortisolémie basale est normale, mais la réponse au stress est diminuée.

La symptomatologie classique de l'ISA associe des douleurs abdominales, à point de départ épigastrique, accompagnées de nausées, vomissements et diarrhée mais l'abdomen reste souple à l'examen clinique. Les troubles neuropsychiques vont d'une adynamie extrême au coma en passant par l'agitation et le syndrome confusionnel. Il n'y a pas de signe de localisation. L'atteinte cardiovasculaire entraîne un collapsus hypovolémique. Ces signes s'accompagnent d'une altération de l'état général avec perte de poids et déshydratation extracellulaire majeure. Par ailleurs, des douleurs diffuses (myalgies, arthralgies, céphalées) sont fréquentes. Ces signes devraient évoquer le diagnostic d'ISA, d'autant qu'existe une mélanodermie [12]. Dans le bilan biologique d'urgence, le diagnostic est suggéré par la classique association hyponatrémie et hyperkaliémie, l'hypoglycémie, mais aussi, une fois éliminées des causes plus fréquentes comme la prise de diurétiques, par une natriurèse augmentée en regard de stigmates biologiques d'hémoconcentration. L'hyperéosinophilie pourrait aussi suggérer le diagnostic [13].

Les dosages hormonaux représentent la clé du diagnostic. Cependant, dans la situation d'urgence que peut constituer l'ISA, les résultats ne doivent pas être attendus pour débuter un traitement d'épreuve par les corticoïdes. Dans une situation d'urgence, une cortisolémie isolée supérieure à 20 µg/dL élimine le diagnostic d'ISA, alors qu'une valeur inférieure à 5 µg/dL est très évocatrice [12]. Ces règles laissent donc subsister une incertitude de diagnostic chez de nombreux patients, d'où la nécessité de réaliser des tests complémentaires, au premier rang desquels figurent les tests de stimulation. Le test le plus utilisé est la stimulation courte par le tétracosactide (Synacthène®). Il consiste, immédiatement après un prélèvement sanguin pour dosage du cortisol, à injecter par voie intraveineuse 250 µg de Synacthène® immédiat. La cortisolémie est ensuite dosée 30 minutes et/ou, mieux, 60 minutes après l'injection. La fonction corticosurrénalienne est considérée comme normale si la cortisolémie avant ou après stimulation dépasse 18-20 µg/dL.

La prise en charge d'une ISA repose sur l'administration en urgence de glucocorticoïdes, débutée avant confirmation du diagnostic par les dosages hormonaux. Le médicament de choix est l'hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC), administré à la dose de 100 mg toutes les 6 heures par voie intraveineuse. La dose initiale de 100 mg peut aussi être relayée par une perfusion continue de 150 à 300 mg/24 h. À cette posologie, l'HSHC compense également un éventuel déficit minéralocorticoïde. Cependant, il peut être associé un traitement spécifique par désoxycorticostérone (Syncortyl®), d'autant qu'un déficit minéralocorticoïde est apparent (hyperkaliémie en particulier). Si nécessaire, le traitement substitutif peut être débuté avant même la réalisation du test au Synacthène®, en utilisant un dérivé synthétique n'interférant pas avec le dosage du cortisol (dexaméthasone 8 mg). Ce dernier ne possédant que des effets minéralocorticoïdes faibles, le relais par HSHC devra être réalisé après la fin du test au Synacthène®. Au cours de la période péri-opératoire, l'administration en glucocorticoïdes est justifiée en présence d'un test dynamique anormal ou chez les patients à haut risque d'insuffisance surrénale. Elle est alors adaptée au caractère urgent ou non de l'intervention et au type de procédure chirurgicale (Figure 41-1).

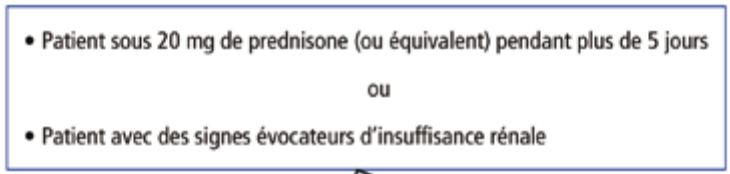
Chez les patients suspects ou à haut risque d'insuffisance surrénalienne, l'étomidate doit être évité malgré ses propriétés agonistes des récepteurs alpha-adrénergiques qui lui confèrent une excellente tolérance hémodynamique, notamment chez les patients en état d'insuffisance circulatoire. En effet, l'étomidate inhibe transitoirement l'enzyme corticosurrénalienne de conversion du cholestérol en cortisol [14], ce qui peut précipiter l'ISA. Cette altération de la production endogène de cortisol pourrait influencer le pronostic des patients instables sur le plan hémodynamique. Toutefois, aucune étude n'a pu réellement démontrer l'augmentation de la morbimortalité avec cet agent chez les patients de réanimation [15].

Phéochromocytome

Le phéochromocytome est une tumeur endocrine, hypertensive dans 75 % des cas. Exclusivement médullosurrénalien dans 85 % des cas, il est de localisations multiples et/ou malin dans 10 à 15 % des cas. Il peut survenir dans un contexte génétique (en particulier, en association avec un cancer médullaire de la thyroïde et une hyperparathyroïdie (maladie neuro-endocrine de type IIA). Le traitement chirurgical expose aux poussées hypertensives et aux troubles du rythme lors des stimulations nociceptives et des manipulations tumorales, puis à la survenue d'un collapsus cardiovasculaire après l'exérèse de la tumeur. Avec une prise en charge adéquate, la mortalité péri-opératoire est aujourd'hui quasiment nulle.

Le diagnostic et la localisation tumorale reposent sur le dosage plasmatique et urinaire des catécholamines (noradrénaline, adrénaline et dopamine) et de leurs métabolites (méthoxydérivés) par chromatographie liquide en haute performance et sur l'imagerie (tomodensitométrie, résonance magnétique nucléaire et scintigraphie à la MIBG). Le risque de libération massive de catécholamines lors des examens invasifs (artériographie, ponction tumorale) doit être connu. L'échocardiographie peut montrer une cardiomyopathie hypertrophique (rarement obstructive) ou, exceptionnellement, une cardiomyopathie dilatée, témoignant de la classique cardiomyopathie adrénergique. Elle est en fait le plus souvent normale.

La préparation pré-opératoire systématique par les alpha- et bêtabloquants est recommandée pour diminuer le risque d'instabilité hémodynamique peropératoire. La phénoxybenzamine, alphabloquant de référence, tend à être remplacée par les α-1-bloquants, comme la prazosine, aux effets indésirables moins importants. Un bêtabloquant est ajouté en cas de tachycardie ou d'arythmie. Les dihydropyridines (nifédipine, nicardipine), efficaces avec peu d'effets secondaires, sont aussi préconisées [16].



Procédures chirurgicales	Urgentes	Programmées
Mineures	25 mg IV HSHC ou équivalent	• Pas de glucocorticoïdes en systématique • Si signes/symptômes ISA en peropératoire : 25 mg IV HSHC ou équivalent
Modérées	50 mg IV HSHC ou équivalent	• Test Synacthène® pré-opératoire • Si réponse appropriée : pas de glucocorticoïdes • Si réponse inappropriée ou signes/symptômes ISA en peropératoire : 50 mg IV HSHC ou équivalent
Majeures	100 mg IV HSHC ou équivalent	• Test Synacthène® pré-opératoire • Si réponse appropriée : pas de glucocorticoïdes • Si réponse inappropriée ou signes/symptômes ISA en peropératoire : 100 mg IV HSHC ou équivalent

Figure 41-1 Algorithme péri-opératoire de substitution en glucocorticoïdes chez les patients suspects ou à risque d'insuffisance surrénale aiguë (d'après [23]).
Les procédures mineures concernent les interventions sous anesthésie locale ou anesthésie générale de moins d'une heure, modérées pour des chirurgies de types orthopédique ou vasculaire, majeures pour chirurgie de type œsophagectomie ou sous circulation extracorporelle.
HSHC : hémisuccinate d'hydrocortisone ; IV : intraveineuse.

Il n'y a pas de durée optimale de traitement validée. L'objectif principal reste l'équilibration de l'hypertension artérielle. Le traitement doit être maintenu jusqu'à l'intervention (Tableau 41-II).

La chirurgie est aujourd'hui pratiquée par laparoscopie en première intention. Le monitorage invasif de la pression artérielle est indispensable pour en apprécier les variations importantes et rapides. En outre, la mesure des variations respiratoires de la pression artérielle permet d'interpréter les hypotensions postexérèses. L'utilisation du cathétérisme artériel pulmonaire est devenue exceptionnelle, d'autant que le débit cardiaque peut être aujourd'hui mesuré de façon moins invasive. Le propofol (induction), l'isoflurane, les sévoflurane ou desflurane (entretien), le sufentanil (analgésie) et le vécuronium (curarisation) ont été recommandés pour l'anesthésie. Une expansion volémique systématique contribue à la stabilité hémodynamique. Chaque médicament à visée cardiovasculaire potentiellement nécessaire doit être immédiatement disponible. Le traitement des poussées hypertensives peut faire appel aux vasodilatateurs d'action rapide et brève (nitroprussiate de sodium). Ce dernier expose cependant à des effets rebonds difficiles à maîtriser. Plusieurs équipes lui préfèrent la nicardipine, utilisable dès le début de l'intervention. La perfusion est arrêtée immédiatement au clampage de la veine de drainage de la tumeur. D'autres équipes utilisent l'urapidil, agent α-1-bloquant injectable avec des résultats intéressants [17]. Les troubles du rythme sont traités par les bêtabloquants (esmolol) ou la lidocaïne. L'esmolol permet aussi de contrôler les états hyperkinétiques favorisés par les vasodilatateurs. Une diminution de la pression artérielle est fréquente à l'exérèse. La sécrétion de noradrénaline, une dissection hémorragique et un volume tumoral important seraient des facteurs de risque de collapsus sévère. C'est alors que le monitorage hémodynamique peut être particulièrement utile. Dans la plupart des cas, le remplissage vasculaire (0,5 à 1,5 L de colloïde) suffit à atténuer l'hypotension, mais les amines pressives peuvent être nécessaires ainsi que des corticoïdes chez les patients les plus instables. L'hétérogénéité des réponses des patients et des modalités de prise en charge appelle à une homogénéisation des pratiques grâce à de nouveaux travaux prospectifs [18].

Les suites opératoires sont habituellement simples. Le principal risque est l'hypoglycémie, qui peut concerner 20 % des opérés. Elle

Tableau 41-II Exemple de prise en charge péri-opératoire du phéochromocytome (d'après [16]).

Pré-opératoire
- *Dès le diagnostic jusqu'à J0* : nicardipine, 20 à 50 mg per os, une à trois fois par jour. Posologie initiale selon valeur pression artérielle. Dernière prise (20 mg) à la prémédication
- *Si trouble du rythme* : Avlocardyl®, 40 mg per os, deux à quatre fois par jour (introduction après le vasodilatateur)

Peropératoire
- *Expansion volémique (EV) initiale* : 500 à 1500 mL de cristalloïde
- *Puis* : nicardipine 0,5 à 2,0 µg/kg/min (traitement « préventif » ; en maintenant la PAS > 90 mmHg)
- *Poussés hypertensives* : après vérification de la profondeur de l'anesthésie, nicardipine (2 à 10 µg/kg/min) ou injections intraveineuses directes (1 à 2 mg) itératives
- *Si troubles du rythme* : après vérification de la profondeur de l'analgésie, esmolol (0,5 mg/kg puis relais si besoin 25 à 500 µg/kg/min, selon fréquence cardiaque) ; ou lidocaïne (1 mg/kg)
- *Clampage de la veine principale de drainage* : arrêt de la nicardipine et de l'esmolol. Exérèse tumorale : EV systématique (500 mL à 1 L de colloïde). Si insuffisant (hypotension artérielle persistante), continuer EV ou éphédrine (bolus 3 à 9 mg), voire (seconde intention) adrénaline ou noradrénaline (perfusion continue)

Postopératoire
- Surveillance glycémie ++ pendant au moins 6 heures

doit être systématiquement recherchée par la mesure répétée de la glycémie capillaire durant les premiers jours postopératoires [19].

Syndrome carcinoïde

L'incidence des tumeurs carcinoïdes est faible, de l'ordre de 8/100 000 dans la population générale. La localisation primitive concerne le plus souvent l'intestin grêle. D'évolution lente, ces tumeurs sont fréquemment révélées par un syndrome carcinoïde. Deux à 5 % des patients porteurs d'une tumeur carcinoïde manifestent des épisodes de flush, des diarrhées, des douleurs abdominales, un bronchospasme ou une atteinte valvulaire cardiaque droite. L'atteinte cardiaque est liée à une fibro-élastose des valves pulmonaires et tricuspides, pouvant se compliquer d'insuffisance cardiaque droite. Le syndrome carcinoïde traduit la libération dans la circulation systémique de peptides vaso-actifs dont la sérotonine, l'histamine et les peptides de la kinine. L'élévation de la concentration plasmatique de ces substances est expliquée par l'existence de métastases hépatiques, d'une localisation primitive dont le drainage veineux échappe au système porte (ovaire, bronche) ou d'un débit en peptides vaso-actifs dépassant les capacités métaboliques du foie [20].

Le principal risque péri-opératoire chez ces patients est la survenue d'une crise carcinoïde qui peut se manifester par une hypotension et/ou une hypertension sévères, un bronchospasme, une hypoglycémie, des troubles du rythme et une insuffisance cardiaque. Elle est favorisée par l'anxiété, l'intubation, la manipulation tumorale mais peut également survenir à tout moment de la chirurgie, sans facteur déclenchant évident. Les curares histaminolibérateurs (atracurium, mivacurium) et les agents favorisant la libération de sérotonine (morphine, sympathomimétiques) sont à éviter ou à utiliser avec extrême précaution.

Les manifestations carcinoïdes sont prévenues de manière efficace par l'octréotide, un analogue de la somatostatine naturelle. Comparé à la somatostatine, l'octréotide est dégradé plus lentement par les protéases sériques, ce qui permet un allongement de sa demi-vie plasmatique de 1 à 3 minutes à 1,5 heure et donc une administration par voie sous-cutanée. Il supprime ou atténue les symptômes chez plus de 70 % patients présentant un syndrome carcinoïde. Chez ces patients candidats à une intervention chirur-gicale, il est recommandé d'effectuer une préparation pré-opératoire de 2 à 3 semaines basée sur l'administration journalière de 300 à 450 µg d'octréotide répartie en trois injections. À cette dose, l'octréotide peut être associé à des douleurs au site d'injection, des troubles intestinaux, des nausées et des vomissements. L'équilibre glycémique peut être également compromis chez les diabétiques de type II et les obèses, par inhibition de la sécrétion d'insuline. Les effets secondaires pourraient être moindres en utilisant le lanréo-tide, un analogue de la somatostatine de longue durée, qui a également révélé son efficacité à la posologie de 30 mg tous les 14 jours.

En peropératoire, l'octréotide, en inhibant la libération des peptides vaso-actifs et en bloquant leurs récepteurs, s'impose comme le traitement de choix de la crise carcinoïde. Il s'est montré efficace dans le traitement des bronchospasmes sévères [21] et dans des situations d'instabilité hémodynamique majeure [22]. L'octréotide est alors utilisé en bolus intraveineux à une concentration de 50 à 200 µg. Son délai d'action est de 4 minutes et sa demi-vie plasmatique de 90 à 115 minutes. Il permet de contrôler les accès hypertensifs et en prévient les récidives ultérieures. Il traite également les épisodes hypotensifs, habituellement réfractaires aux catécholamines qui pourraient même déclencher ou aggraver une crise carcinoïde. Certains auteurs ont récemment proposé une administration continue peropératoire d'octréotide (50 µg/h) chez des patients transplantés pour tumeur carcinoïde avec métastase hépatique et donc à haut risque de déclencher une crise carcinoïde.

En postopératoire, l'octréotide est stoppé si le geste chirurgical est curatif. En revanche, un traitement chirurgical palliatif impose de poursuivre le traitement en relayant de préférence avec un analogue de la somatostatine de longue durée comme le lanréotide.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jaffiol C. Current management of type 2 diabetes in France. Bull Acad Natl Med. 2009;193:1645-61.
2. Kadoi Y. Anesthetic considerations in diabetic patients. Part II: Intraoperative and postoperative management of patients with diabetes mellitus. J Anesth. 2010;24:748-56.
3. Kadoi Y. Anesthetic considerations in diabetic patients. Part I: Preoperative considerations of patients with diabetes mellitus. J Anesth. 2010;24:739-47.
4. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, et al. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. Circulation. 2004;109:1497-502.
5. Gandhi GY, Murad MH, Flynn DN, et al. Effect of perioperative insulin infusion on surgical morbidity and mortality: systematic review and meta-analysis of randomized trials.7. Mayo Clin Proc. 2008;83:418-30.

8. Mallat J, Robin E, Pironkov A, et al. Goitre and difficulty of tracheal intubation. Ann Fr Anesth Réanim. 2010;29:436-9.
9. Brogly N, Wattier JM, Andrieu G, et al. Gabapentin attenuates late but not early postoperative pain after thyroidectomy with superficial cervical plexus block. Anesth Analg. 2008;107:1720-5.
10. Andrieu G, Amrouni H, Robin E, et al. Analgesic efficacy of bilateral superficial cervical plexus block administered before thyroid surgery under general anaesthesia. Br J Anaesth. 2007;99:561-6.
11. Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. World J Surg. 1998;22:718-24.
12. Oelkers W. Adrenal insufficiency. N Engl J Med. 1996;335:1206-12.
13. Angelis M, Yu M, Takanishi D, et al. Eosinophilia as a marker of adrenal insufficiency in the surgical intensive care unit. J Am Coll Surg. 1996;183:589-96.
14. Nestor NB, Burton JH. ED use of etomidate for rapid sequence induction. Am J Emerg Med. 2008;26:946-50.
15. Baird CR, Hay AW, McKeown DW, Ray DC. Rapid sequence induction in the emergency department: induction drug and outcome of patients admitted to the intensive care unit. Emerg Med J. 2009;26:576-9.
16. Lebuffe G, Dosseh D, Tek G, et al. The impact of calcium channel blockers on the outcome in the surgical treatment of pheochromocytome and abdomino-pelvic paragangliomas. Anaesthesia. 2005;60:439-44.
17. Tauzin-Fin P, Krol-Houdek MC, Gosse P, Ballanger P. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. Perioperative blockade with urapidil. Ann Fr Anesth Réanim. 2002;21:464-70.
18. Lentschener C, Gaujoux S, Tesniere A, Dousset B. Point of controversy. Perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal: time for a reappraisal. Eur J Endocrinol. 2011;165:365-73.
19. Jude EB, Sridhar CB. Prolonged hypoglycaemia following surgical removal of phaeochromocytoma. Postgrad Med J. 2000;76:39-40.
20. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, et al. Carcinoid tumour. Lancet. 1998;352:799-805.
21. Quinlivan JK, Roberts WA. Intraoperative octreotide for refractory carcinoid-induced bronchospasm. Anesth Analg. 1994;78:400-2.
22. Warner RR, Mani S, Profeta J, Grunstein E. Octreotide treatment of carcinoid hypertensive crisis. Mt Sinai J Med. 1994;61:349-55.
23. Kohl BA, Schwartz S. Surgery in the patient with endocrine dysfunction. Anesthesiol Clin. 2009;27:687-703.

PRISE EN CHARGE ANESTHÉSIQUE DES PATIENTS OBÈSES

42 —

Jean-Étienne BAZIN et Antoine PETIT

La réalisation d'anesthésies chez des patients obèses morbides (indice de masse corporelle [IMC] supérieur à 40), lors de la chirurgie de l'obésité, qui est en plein essor, mais aussi pour tout type de chirurgie, est de plus en plus fréquente. L'obésité est la première maladie épidémique non infectieuse de l'histoire de l'humanité. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) place actuellement sa prévention et sa prise en charge comme une priorité dans le domaine de la pathologie nutritionnelle. La proportion croissante de la population atteinte et l'importance des morbidités en termes de coût en feront très prochainement un réel problème de santé publique à l'échelon mondial. L'augmentation de la prévalence de l'obésité ainsi que le recours de plus en plus fréquent à la chirurgie bariatrique posent de réels problèmes de prise en charge des patients présentant une obésité morbide pour les anesthésistes-réanimateurs, non seulement sur le plan « technique » mais aussi au niveau socio-économique et éthique.

Définitions

Obésité

L'obésité est une maladie au cours de laquelle l'accumulation de masse grasse dans l'organisme est suffisante pour avoir des effets délétères sur la santé. En pratique clinique, l'obésité est le plus souvent caractérisée par le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) ou indice de Quételet (rapport du poids [kg] sur la taille [m] au carré). Un IMC inférieur à 25 kg/m^2 est considéré comme normal ; un IMC compris entre 25 et 30 kg/m^2 correspond à un excès de poids (pré-obésité) qui ne s'accompagne pas de complications médicales graves ; un IMC supérieur à 30 kg/m^2 correspond à une véritable obésité. Les patients obèses sont souvent répartis en trois classes : l'obésité modérée correspondant à un IMC compris entre 30 et 35 kg/m^2 ; l'obésité sévère correspondant à un IMC compris entre 35 et 40 kg/m^2 et l'obésité morbide ou massive correspondant à un IMC supérieur à 40 kg/m^2. La super-obésité définit un état d'obésité morbide avec un IMC supérieur à 50 kg/m^2.

L'IMC constitue un bon moyen d'estimation de la morbidité et de la mortalité liée à l'obésité. Cependant, il ne tient pas compte de la grande variation observée dans la répartition des graisses dans l'organisme et ne correspond pas toujours au même degré d'adiposité ou au même risque pour l'individu. Les mesures du périmètre abdominal (88 à 90 cm chez la femme et 100 à 102 cm chez l'homme) et du rapport tour de taille/tour de hanche (0,85 chez la femme et 0,95 chez l'homme) fournissent des informations complémentaires utiles pour évaluer les risques associés à l'obésité. Ainsi, on distingue deux morphotypes de l'obésité, soit abdominale (androïde) ou glutéofémorale (gynoïde). L'obésité abdominale est associée à un plus grand risque cardiovasculaire et respiratoire.

Chirurgie bariatrique

On regroupe sous le terme de chirurgie bariatrique toutes les techniques chirurgicales qui visent à modifier le comportement alimentaire ou l'absorption des aliments en vue d'une perte de poids. Les indications de la chirurgie bariatrique sont actuellement clairement définies par les recommandations de janvier 2009 de la Haute Autorité de santé (HAS). La décision doit être collégiale et pluridisciplinaire avec au minimum un chirurgien, un médecin spécialiste de l'obésité, un diététicien, un psychiatre ou un psychologue et un anesthésiste-réanimateur. Les éléments pris en compte seront un IMC supérieur à 40 ou l'existence de comorbidité, l'âge, l'échec des traitements médicaux antérieurs, et la compréhension et l'acceptation par le patient. Dans les contre-indications, il existe essentiellement des problèmes cognitifs, mentaux et troubles du comportement alimentaire.

Cette chirurgie est en constante évolution sur le plan des techniques et des indications. On distingue trois grands types de techniques chirurgicales : 1) les techniques de type restrictif qui limitent l'apport alimentaire (anneau gastrique ajustable ou *adjustable gastric banding*, gastroplastie verticale calibrée, gastrectomie verticale ou *sleeve gastrectomy*) ; 2) les techniques visant à limiter l'absorption intestinale des nutriments (dérivation biliopancréatique avec commutation duodénale) et 3) les techniques mixtes restrictives et malabsorbtives (court-circuit gastrique ou dérivation gastrojéjunale sur anse en Y ou *gastric bypass*), dérivation biliopancréatique sans commutation duodénale selon la technique de Scopinaro). La laparoscopie est considérée comme la voie d'abord de référence de première intention sauf contre-indication spécifique par les chirurgiens. Dans la plupart des interventions en chirurgie bariatrique, la position du patient sur table d'opération comprend la mise en proclive de 30 ° minimum associée à une flexion des hanches et des genoux en abduction qui correspond quasiment à une position assise. Les indications et le choix de la technique sont portés en comité multidisciplinaire et doivent tenir compte des facteurs liés au surpoids directement (IMC, distribution du tissu adipeux, existence d'un diabète de

type 2, dyslipidémie, troubles du comportement alimentaire, profil psychologique et compliance au traitement) et d'autres facteurs limitants (état général, association avec un reflux gastro-œsophagien ou une hernie hiatale, pathologie associée). Les interventions chirurgicales comprenant une composante malabsorptive ont une morbidité plus importante du fait d'une ou plusieurs sutures digestives rétablissant la continuité et des conséquences de la malabsorption. Dans tous les cas, il est nécessaire de pratiquer ces interventions par des équipes entraînées et qui possèdent un réseau multidisciplinaire de prise en charge.

Le taux d'échec de l'anneau gastrique a forcé les équipes chirurgicales à préférer le *by-pass* gastrique et la gastrectomie verticale. Les progrès actuels ont été plus centrés sur le suivi multidisciplinaire et semblent améliorer les résultats.

La prise en charge chirurgicale de l'obésité sévère s'impose comme un traitement incontournable pour une perte de poids durable et une diminution à long terme de la mortalité mais aussi pour la correction du diabète, du syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil, et les facteurs de risque cardiovasculaire [1]. Lors de la prise en charge anesthésique d'un patient pour chirurgie bariatrique, il est capital de toujours faire entrer dans la balance que cette chirurgie n'est pas une chirurgie de confort mais bien une véritable chirurgie curatrice voire salvatrice et qu'il est de notre devoir d'anesthésiste-réanimateur d'en faire bénéficier le plus grand nombre dès lors que l'indication pluridisciplinaire a été posée.

Le patient obèse présente-t-il plus de risques péri-opératoires ?

Certaines études ont montré que les patients obèses ne présentaient pas plus de risques de morbidité péri-opératoire que des patients plus minces [2], voire de façon paradoxale une diminution du risque de morbidité par rapport à des patients de poids normaux pour des IMC compris entre 25 et 40 chez des patients de plus de 65 ans opérés de chirurgie vasculaire [3]. Plusieurs études ont notamment clairement démontré qu'il n'y avait pas plus de risque de complications respiratoires chez les patients obèses après chirurgie bariatrique ou après cholécystectomie cœlioscopique [4].

En revanche, d'autres études retrouvent un risque global de morbidité augmenté ; notamment une augmentation des sepsis et des complications respiratoires après duodénopancréatectomie chez les patients en surpoids (+ 30 %) et obèses (+ 40 % si IMC > 30 et + 86 % si IMC > 40), cette différence n'est cependant plus significative si on s'intéresse à la mortalité [5]. Le risque global de complications postopératoires après chirurgie colique est augmenté de 37 % avec des augmentations jusqu'à 60 % pour le risque de thromboses veineuses et de 130 % pour les infections de paroi [6]. Le risque de complication postopératoire serait augmenté de 25 % chez les obèses après chirurgie prothétique de la hanche [7] et de 22 % après prothèse de genou sans augmentation de la mortalité [8]. Outre une mauvaise vascularisation des graisses, une des explications d'une augmentation du risque infectieux chez le patient obèse serait la très mauvaise pénétration tissulaire des antibiotiques [9]. Les recommandations d'experts pour l'antibioprophylaxie préconisent de doubler la dose usuelle de bêtalactamines chez l'obèse présentant un indice de masse corporelle supérieur à 35 kg/m^2, même en dehors de la chirurgie bariatrique. Cette « recette » a l'avantage de la simplicité, mais n'est probablement pas juste pour des patients présentant des IMC beaucoup plus élevés, et seule une administration des antibiotiques rapportés au poids réel peut être envisagée.

Au cours de la chirurgie bariatrique, les taux de complications postopératoires varient entre 0,05 et 17 % en fonction du type d'intervention et du degré d'obésité [10]. Les facteurs qui aggravent le risque de mortalité après chirurgie bariatrique sont la chirurgie par laparotomie et la technique du *by-pass*, ainsi que le genre masculin, l'âge, une pathologie cardiaque ou vasculaire et une insuffisance rénale [11].

Préparation du patient obèse à l'anesthésie

Évaluation pré-anesthésique

L'évaluation du patient obèse en consultation d'anesthésie a pour but d'appréhender les comorbidités liées à l'obésité et qui peuvent interférer avec la prise en charge péri-opératoire mais également d'informer les patients sur les conséquences de l'intervention et des moyens mis en œuvre pour les limiter.

Interrogatoire

L'interrogatoire est essentiel. Outre les retentissements respiratoires et cardiovasculaires au repos et éventuellement à l'effort, la recherche d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) et d'un reflux gastro-œsophagien (RGO) doit être systématique. La recherche de régimes et de traitements divers (y compris les plantes ou médecines alternatives) contre l'obésité doivent être systématiques. Ces régimes ou traitements pouvant entraîner des carences ou des déséquilibres nutritionnels.

L'absence de signes fonctionnels cardiaques (dyspnée d'effort, angor) n'exclut pas un retentissement cardiovasculaire de l'obésité ; les patients obèses morbides ont généralement une activité limitée, masquant ce retentissement cardiovasculaire.

La recherche du SAOS passe par l'interrogatoire du malade et du conjoint à la recherche de ronflements, de réveil nocturne, de somnolences diurnes et de pauses respiratoires durant la nuit. Ces éléments seront associés au calcul de l'IMC et du tour du cou pour établir la suspicion de SAOS [12]. Chez les patients suspects de souffrir de SAOS sévère, la réalisation d'un enregistrement de la SaO_2 durant la nuit voire d'une étude polysomnographique permettra d'en poser le diagnostic afin d'évaluer l'intérêt d'un traitement pré-opératoire par CPAP (*continuous positive airway pressure*).

Examen clinique

L'examen clinique évalue le retentissement cardiaque et ventilatoire de l'obésité, la difficulté de ventilation et d'intubation trachéale.

Les signes cliniques recherchés sont : l'hypertension artérielle, la turgescence jugulaire, des crépitants pulmonaires, des troubles du rythme, une hépatomégalie ou des œdèmes périphériques. On apprécie également le degré d'intolérance à l'effort, l'existence d'une dyspnée, d'une hypoxie (par la SpO_2) voire d'une hypercapnie (capnographie). La tolérance ventilatoire et hémodynamique au décubitus dorsal et à la position peropératoire devra être recherchée.

L'évaluation de la difficulté de ventilation au masque et/ou d'intubation est une étape primordiale. Elle doit comporter une vérification de la flexion-extension du cou, ainsi que de sa rotation, une

évaluation de l'ouverture de bouche, de la protrusion mandibulaire (test de morsure de lèvre), une inspection de l'oropharynx et de la denture, la vérification de la perméabilité des narines, les antécédents d'intubation, la mesure du tour du cou et le calcul de l'IMC.

Il est reconnu que l'âge supérieur à 55 ans, un IMC supérieur à 26 kg/m^2, l'absence de dents, la limitation de la protrusion mandibulaire, la présence d'un ronflement et d'une barbe sont des facteurs prédictifs d'une ventilation manuelle difficile (VMD). La présence de deux de ces facteurs est prédictive d'une VMD [13]. Une distance thyromentonnière inférieure à 6 cm et la présence d'un ronflement sont des critères prédictifs d'une ventilation impossible. Les patients présentant une VMD ont un risque d'intubation difficile (ID) multiplié par 4.

En ce qui concerne l'intubation, une classe de Mallampati supérieure à 3, une distance thyromentonnière (DTM) inférieure à 6 cm, une ouverture de bouche inférieure à 35 mm et un tour de cou supérieur à 45 cm sont des critères prédictifs d'intubation difficile [14].

Examens complémentaires

Les examens complémentaires seront demandés au moindre doute, particulièrement devant un examen difficile. Les examens les plus couramment réalisés, orientés par l'examen clinique, sont : l'ECG, la radio du thorax, l'échographie cardiaque, les EFR, l'épreuve d'effort, la scintigraphie cardiaque, la coronographie et la polysomnographie. On réalisera également un bilan biologique systématique comportant un hémogramme, une glycémie, les lipides, l'uricémie, la créatininémie, l'ionogramme et la gazométrie.

Prémédication

Le patient obèse présente plus fréquemment un risque d'inhalation accru du fait de la présence fréquente d'un reflux gastro-œsophagien (environ 45 % des patients obèses). Il est donc justifié de prescrire à ces patients un anti-acide en pré-opératoire. Classiquement, on prescrit l'association citrate et anti-H_2 (cimétidine). La prescription d'un anxiolytique en prémédication doit être limitée aux patients extrêmement anxieux, avec des médicaments peu dépresseurs respiratoires (hydroxyzine) et de courte durée d'action, éventuellement sous surveillance de la SpO_2. En effet, le risque majeur de la prémédication est la survenue de somnolence avec apnée obstructive entraînant une désaturation aussi bien dans la période pré- que postopératoire.

Compte tenu du risque thrombo-embolique, une prophylaxie pré-opératoire par héparine de bas poids moléculaire associée à une contention veineuse peropératoire (bas de contention ou compression veineuse intermittente) doit être systématique.

Période peropératoire

Installation

Les déplacements du patient demandent souvent la coopération de tout le personnel du bloc et si possible du patient lui-même (intérêt de l'absence de prémédication et d'un réveil rapide ; les tables d'opération conventionnelles ne peuvent supporter un poids supérieur à 160 kg, notamment pour les vérins de montée et de descente), et les tables sont fréquemment trop étroites pour accueillir ces patients, les appuis bras trop étroits et souvent insuffisamment arrimés pour supporter le poids d'un bras de patient obèse. Deux tables d'intervention standard peuvent être placées côte-à-côte. Une fois le patient installé sur la table, avant de débuter l'induction anesthésique, il est important de recenser tous les points d'appui et de les protéger. En effet, les douleurs de compression et les lésions nerveuses au cours de la chirurgie sont plus fréquentes chez les patients obèses par rapport aux patients de poids normal. Ce risque est encore accru si le patient est diabétique. La posture et ses adaptations peropératoires doivent être atraumatiques et le demeurer durant toute l'intervention. Les membres doivent être fixés de manière stable pour prévenir toute chute inopinée qui expose d'autant plus volontiers à des complications traumatiques que le segment de membre considéré est plus pesant. Les patients obèses sont particulièrement à risque de rhabdomyolyse par compression des masses musculaires (position de lithotomie).

Pendant toute la période de préparation et d'induction, le patient obèse devra être maintenu en position proclive (25 à 40 ° en position demi-assise ou la table proclive dans son ensemble) ou mieux en *beach chair position* (position de transat) (Figure 42-1).



Figure 42-1 Installation en position de transat (*beach chair position*). Le tronc est en proclive de 30 °, les cuisses sont légèrement fléchies sur l'abdomen et écartées. Les membres inférieurs sont légèrement surélevés. Les membres supérieurs sont en position neutre légèrement en abduction.

Ces positions, étudiées par diverses équipes, améliorent la mécanique respiratoire, avec une augmentation de la compliance pulmonaire et de la CRF et donc de l'oxygénation [15]. Cette position permet en outre une augmentation du temps d'apnée non hypoxique à l'induction et l'amélioration des conditions de ventilation et d'intubation.

Abord veineux

L'abord veineux chez le patient obèse peut poser certaines difficultés. La pose d'un cathéter veineux central n'est pas sans risque de complications chez ce type de patient. Il devra être réservé uniquement aux patients nécessitant des perfusions postopératoires. L'échoguidage pourrait faciliter ce geste.

Monitorage

Il est classique et inclut habituellement : un électrocardioscope avec une dérivation V5, un oxymètre de pouls, un capnographe, une pression artérielle non invasive avec un brassard de taille adaptée et un stimulateur de nerf pour surveiller et titrer la curarisation. Un monitorage de la profondeur de l'anesthésie est recommandé pour adapter au mieux les doses d'hypnotiques. Un monitorage hémodynamique plus invasif tel un cathétérisme artériel sera envisagé en fonction des antécédents du patient ou dans le cas de difficulté de mesure par brassard.

Pré-oxygénation

Le risque de désaturation rapide (diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle et augmentation de la consommation d'oxygène), de ventilation au masque difficile ou d'intubation difficile fait de l'induction une période à haut risque chez le patient obèse. Une pré-oxygénation classique en ventilation spontanée (FiO_2 100 % pendant 3 minutes) ou selon la méthode des huit capacités vitales ne permet que des temps d'apnée sans désaturation très raccourcis par rapport aux patients de poids normaux. La pré-oxygénation en proclive permet de retarder le délai de désaturation chez le patient obèse, avec un gain de presque une minute par rapport au décubitus strict. L'application d'une PEEP (*positive end expiratory pressure*) d'au moins 10 cmH_2O en mode CPAP, pendant la pré-oxygénation puis pendant 5 minutes après induction permet de réduire les atélectasies post-intubation. Le maintien de la PEP permettrait d'améliorer la PaO_2 ainsi que d'augmenter d'environ une minute le temps d'apnée. La ventilation non invasive (VNI) en mode aide inspiratoire (AI) et PEEP pendant 5 minutes permettrait également d'améliorer la pré-oxygénation en termes d'efficacité et de prévention de la désaturation [16]. L'association d'une ventilation non invasive immédiatement suivie d'une manœuvre de recrutement semble être la proposition idéale [17].

Induction anesthésique

L'induction doit être réalisée avec au moins deux personnels d'anesthésie dont un au moins est expérimenté. Une induction à séquence rapide doit être systématiquement réalisée en cas de symptomatologie de RGO. Mais en dehors de la présence d'un RGO ou d'une malposition d'un anneau gastrique, les patients obèses ne présentent pas plus de risque accru d'inhalation, la vidange gastrique étant accélérée. Cette induction utilise du propofol à 2-3 mg/kg (poids réel) ou du thiopental 3-5 mg/kg (poids réel) en association avec de la succinylcholine 1 mg/kg (poids réel, du fait de l'augmentation poids-dépendante de l'activité pseudocholinestérase plasmatique). L'étude des modifications induites par l'obésité sur le devenir des agents anesthésiques montre qu'il est impossible d'avoir une attitude univoque tranchée, et que le schéma thérapeutique doit être élaboré au cas par cas en tenant compte des caractéristiques connues de l'agent lui-même et pas seulement de la classe pharmacologique à laquelle il appartient. Malheureusement, pour certains agents, les données de la littérature restent parcellaires. Le thiopental est un agent très liposoluble, et cette propriété se traduit chez l'obèse par une augmentation du volume de distribution à l'équilibre supérieure de beaucoup à celle résultant simplement du surpoids. En conséquence, et bien que la clairance d'élimination soit supérieure chez les sujets obèses, l'élimination du thiopental est retardée. Il n'est pas idéal dans ces conditions de proposer le thiopental comme agent d'induction de l'anesthésie chez l'obèse, surtout pour des actes de durée relativement brève.

En absence de RGO, le choix de l'induction est libre mais doit tenir compte du risque d'intubation difficile potentiel. Certains auteurs préconisent chez le patient superobèse ou présentant des facteurs de risque (SAOS, tour de cou élevé > 35 cm), une intubation vigile en ventilation spontanée ou une intubation sans curare (après uniquement administration de propofol). Le sévoflurane pourrait être un agent d'induction intéressant chez l'obèse par le maintien d'une ventilation spontanée et donc la possibilité d'intubation sans curare.

Intubation

Il a été montré que l'intubation chez le patient obèse était facilitée par une surélévation de la tête [18]. Dans cette position, les épaules sont surélevées avec une pile de draps, la tête et le cou sont en extension de façon à aligner, sur une horizontale, l'orifice externe du conduit auditif et le manubrium sternal. Une position similaire peut être obtenue en « cassant » la table mise en proclive au niveau de la têtière [19]. Des systèmes de coussins gonflables à plusieurs compartiments ou de mousse rigide ont été décrits [20]. Différents systèmes de « glottiscopes » ont montré leur intérêt chez l'obèse en cas de laryngoscopie directe difficile [21].

Entretien de l'anesthésie

Le choix des agents anesthésiques pour l'entretien se fera essentiellement sur leurs propriétés pharmacocinétiques. Les anesthésiques halogénés liposolubles ont tendance à s'accumuler dans le tissu adipeux, et la quantité administrée augmente avec le poids du corps pour le même effet pharmacologique. Le sévoflurane, moins liposoluble que l'isoflurane ou l'enflurane, ne se dégrade pas plus chez l'obèse que chez le sujet de poids normal. Cependant, lorsque l'administration est plus prolongée, son usage s'accompagne d'une élévation de la concentration plasmatique de fluorure [22]. L'accumulation des halogénés liposolubles peut également se traduire dans cette population par des réveils retardés. L'utilisation du desflurane, le moins liposoluble et le moins métabolisé, semble

ici une option logique [23-25]. Du fait de sa très faible solubilité, le xénon pourrait être un agent particulièrement intéressant, mais il n'existe pas encore d'étude permettant de l'affirmer.

Le coefficient de partition octanol/eau du propofol montre qu'il s'agit d'un agent liposoluble, mais pas suffisamment pour se concentrer préférentiellement dans le tissu adipeux. Son volume de distribution à l'équilibre augmente donc proportionnellement au poids du corps. Le propofol est éliminé après avoir été conjugué : sa clairance d'élimination augmente également avec le poids du corps. Les influences contraires de ces deux modifications sur la demi-vie d'élimination s'annulent et ce paramètre n'est par conséquent pas prolongé chez l'obèse. Le schéma posologique de l'usage du propofol pour l'entretien de l'anesthésie dans cette population est donc proche en mg/kg de celui proposé chez le sujet de poids normal. Un calcul de la dose initiale sur la masse maigre semble préférable [26]. Le propofol chez l'obèse procure un réveil rapide et de bonne qualité, au prix d'une consommation importante de produit. Une administration en mode AIVOC avec le modèle de Marsh en sélectionnant le poids maximal autorisé par l'appareil sera utilisée. Le calcul de la masse maigre dans le modèle de Schnider est incompatible avec des poids supérieurs à 120 kg. L'utilisation du desflurane est préférable à celle du propofol en entretien en termes de fonction ventilatoire postopératoire immédiate en SSPI [27].

La distribution des benzodiazépines dans les tissus adipeux dépend de leur liposolubilité. Le midazolam ou le diazépam sont stockés préférentiellement dans les graisses et ont donc tendance à s'accumuler chez l'obèse. Par ailleurs, leur métabolisme par oxydation n'est pas augmenté chez les sujets obèses. Il est donc préférable d'éviter leur utilisation.

Les propriétés pharmacologiques du rémifentanil (petit volume de distribution, clairance élevée, absence d'effets résiduels) en font un agent morphinique de choix pour l'anesthésie de l'obèse morbide. L'absence de dépression respiratoire résiduelle peut être particulièrement intéressante en cas de syndrome d'apnée du sommeil. L'administration en AIVOC semble la plus logique dans cette population dans la mesure où le dispositif prend en compte la pharmacocinétique du produit [28]. Cependant, la formule utilisée pour le calcul de la masse maigre qui est une covariable significative du modèle aujourd'hui implémenté dans les systèmes d'AIVOC pour le rémifentanil, est extrapolée au-delà de 135 kg et donne des résultats faux pour les patients de poids supérieur [28].

Si une relaxation musculaire est nécessaire (elle n'est pas indispensable lors des gastrectomies longitudinales ou des poses d'anneau), seuls l'atracurium et le cisatracurium ont une cinétique peu modifiée chez l'obèse lorsqu'ils sont administrés en fonction du poids idéal. Leur entretien devra faire l'objet d'une titration et d'un monitorage systématique. Le recours à une antagonisation en fin d'intervention aura une indication large. Les curares sont des agents hydrosolubles. Cependant, le secteur vasculaire et les compartiments extracellulaires sont augmentés chez les sujets obèses, même si cette augmentation ne rejoint pas celle du tissu adipeux. Ceci explique les difficultés que l'on rencontre pour préciser les schémas posologiques d'utilisation de certains curares chez l'obèse. En cas d'utilisation du sugammadex pour décurariser, une dose de 2 mg/kg de poids idéal plus 40 % semble optimale [29].

Ventilation peropératoire

Compte tenu des modifications respiratoires induites par l'anesthésie et la myorelaxation, l'objectif principal de la ventilation peropératoire chez l'obèse est de maintenir le poumon « ouvert » au cours du cycle respiratoire. Ce type de ventilation s'oppose aux effets ventilatoires délétères de l'augmentation de l'IMC et de l'élévation des pressions mécaniques intra-abdominales (collapsus alvéolaire, atélectasies, altération de la mécanique respiratoire et de l'oxygénation), qui surviennent en peropératoire et qui persistent plusieurs jours en postopératoire.

La ventilation avec des FiO_2 proches de 1 n'est pas recommandée car elle peut conduire à l'augmentation des zones atélectasiées par des phénomènes de résorption gazeuse.

Le mode de ventilation (volume contrôlé ou pression contrôlée) n'a aucune espèce d'importance puisque pour un même volume alvéolaire la pression statique qui en résulte est la même quel que soit le mode utilisé. En ventilation en volume contrôlé, un volume courant de 8 ± 2 mL/kg de poids idéal théorique est recommandé. La fréquence respiratoire sera adaptée en essayant de maintenir un $PETCO_2$ inférieur à 50 mmHg (une légère hypercapnie favorise l'oxygénation tissulaire). On veillera systématiquement à éviter l'apparition d'une PEP intrinsèque (matérialisée par l'interruption du flux expiratoire par l'insufflation suivante). L'utilisation d'une PEP au moins égale à 10 cmH_2O est indispensable pour maintenir les alvéoles ouvertes, mais n'est pas suffisante par elle-même pour lutter contre les atélectasies. Des manœuvres de recrutement alvéolaire doivent être réalisées de façon systématique juste après l'intubation, après insufflation du pneumopéritoine, et chaque fois qu'apparaît une désaturation (toute autre cause d'hypoxie ayant été éliminée). Les limites de la PEP et des manœuvres de recrutement sont la tolérance hémodynamique qui doit être systématiquement surveillée [32].

Le retentissement ventilatoire et hémodynamique du pneumopéritoine, à condition que celui-ci reste inférieur à 15 mmHg, est très modéré surtout si la ventilation est optimisée [17].

Enfin, la position proclive a montré une amélioration de l'oxygénation et de la mécanique respiratoire du patient obèse au cours de l'anesthésie générale.

Anesthésie locorégionale

L'anesthésie locorégionale (ALR) pourrait représenter, dans un certain nombre de cas, la technique de choix pour l'anesthésie et/ou l'analgésie des patients obèses. Cependant, celle-ci peut être difficile à réaliser car les repères de surface habituellement utilisés pour identifier le point de ponction peuvent être modifiés à cause de l'importance du panicule adipeux. Lors de la mise en place d'une péridurale, le nombre de tentatives de ponction est augmenté. La réalisation de la péridurale en position assise facilite le repérage de l'axe rachidien et semble privilégiée au décubitus latéral. Bien qu'il existe une relation proportionnelle entre la distance peau-espace péridural et le poids du patient, cette distance reste généralement inférieure à 8 cm. La réalisation de certains blocs nerveux périphériques peut se révéler difficile, en raison des difficultés d'identification des structures plus profondes (muscles, os). La palpation du défilé interscalénique peut constituer un véritable challenge chez le patient obèse, ainsi que la palpation du pouls de l'artère axillaire ou fémorale. Ces difficultés du

repérage du point de ponction sont en faveur de l'utilisation des techniques échoguidées [30]. Malheureusement, l'échographie présente également des limites, notamment pour réaliser certains blocs profonds. La graisse exagère l'atténuation des ultrasons, modifie la régularité de la vitesse des sons, et favorise les phénomènes de réflexion, notamment au niveau de la jonction avec les muscles. Le taux d'échecs, l'incidence des difficultés rencontrées, et le taux de complications sont plus élevés après une ALR chez le patient obèse. Le risque infectieux, notamment en cas de mise en place d'un cathéter est augmenté chez le patient obèse, d'autant plus s'il existe un diabète associé. Le potentiel retentissement respiratoire d'une rachianesthésie ou d'un bloc cervical concernant le nerf phrénique doit être envisagé, une ventilation non invasive pourrait permettre de passer le cap.

Plusieurs travaux ont souligné l'importance de la réduction des doses d'anesthésiques locaux (AL) dans les blocs périmédullaires. Cette réduction de dose pourrait s'expliquer par des modifications de la pression intra-abdominale, responsable d'une augmentation de la pression dans l'espace péridural, par une diminution du volume de liquide céphalorachidien (LCR) chez le patient obèse, ou par le rôle du tissu adipeux plus important dans l'espace péridural, bien que ce dernier point n'ait pas été confirmé en IRM. En rachianesthésie, il existe une corrélation entre extension du bloc sensitif et degré d'obésité.

Période postopératoire

Réveil et analgésie postopératoire

La période du réveil est une période particulièrement à risque chez les patients obèses. Ce risque sera d'autant plus important chez les patients ayant un passé respiratoire, notamment un SAOS. Trois facteurs principaux peuvent favoriser l'hypoventilation progressive et la formation d'atélectasies au cours de cette période : il s'agit du décubitus dorsal strict, de l'encombrement et/ou des aspirations intempestives des voies aériennes et l'utilisation d'une FiO_2 haute [31]. Un iléus paralytique dans les chirurgies de dérivations digestives n'est pas rare et peut participer à l'altération ventilatoire.

L'extubation sera envisagée dès la fin d'intervention en salle d'opération ou à l'admission en SSPI. Le patient devra être normotherme, parfaitement vigilant et complètement décurarisé, en position proclive, avec une FiO_2 la plus basse possible, après aspiration des voies aériennes et manœuvre de recrutement une dizaine de minutes avant l'extubation probable. Une PEP à 10 cmH_2O sera maintenue jusqu'à l'extubation et l'on ne réalisera pas d'aspiration endotrachéale pendant l'extubation [31].

Complications respiratoires

La fonction respiratoire reste profondément altérée en postopératoire, notamment après une chirurgie abdominale sus-ombilicale ou thoracique. Elle est caractérisée par un syndrome restrictif postopératoire qui persiste plusieurs jours et qui peut conduire, en l'absence de pathologie respiratoire pré-existante, à un encombrement trachéobronchique, à la formation d'atélectasies, voire à une bronchopneumopathie. L'obésité constitue un facteur aggravant. Plusieurs traitements et techniques sont proposés pour réduire ce risque de complications respiratoires postopératoires chez le patient obèse :

1) mettre le patient en position assise dès que possible ;
2) assurer une kinésithérapie respiratoire intensive ;
3) appliquer une ventilation non invasive par casque ou masque facial si le rapport PaO_2/FiO_2 est inférieur à 300. Les patients précédemment traités par CPAP avant l'intervention reprendront leurs séances dès le soir même ;
4) surveiller la reprise de l'alimentation liquide ;
5) assurer une analgésie postopératoire multimodale associant la morphine en analgésie contrôlée par le patient (PCA) aux autres classes d'antalgiques (paracétamol, AINS, tramadol). L'utilisation de la morphine en continu doit être évitée ;
6) utiliser chaque fois que possible une analgésie locorégionale en fonction des indications chirurgicales et des difficultés techniques de réalisation (péridurale continue, bloc périphérique continu, infiltration de la plaie opératoire).

Complications thrombo-emboliques

L'exposition aux complications thrombo-emboliques impose une prophylaxie précoce, dès la période pré-opératoire. La thromboprophylaxie postopératoire devra combiner des moyens mécaniques type bas de contention, ou contention veineuse intermittente dans le meilleur des cas, une anticoagulation et une déambulation facilitée par la chirurgie laparoscopique, une analgésie multimodale efficace. Malgré les recommandations des sociétés savantes et de nombreuses études, la posologie, le type d'anticoagulation et le nombre d'injections ne sont pas tranchés. En 2005, l'ANAES a édité des Recommandations pour la pratique clinique, évaluant la chirurgie bariatrique comme une chirurgie à risque au même titre que le reste de la chirurgie digestive lourde, nécessitant une prophylaxie de type « risque élevé ». Si une seule injection d'HBPM est à ce jour recommandée [16], l'ensemble des données de la littérature plaide en faveur d'une modulation de la posologie en fonction du poids avec majoration des doses habituelles préconisées, choix d'une injection biquotidienne et monitorage de l'activité anti-Xa, la valeur cible de référence étant celle de la 3^e injection. Un moyen mnémotechnique permet d'adapter la posologie des HBPM à l'IMC, en prescrivant deux fois par jour la valeur de l'IMC en mg. Au-dessus d'un IMC de 50 ou d'une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min, l'emploi d'héparine non fractionnée (HNF) serait préférable.

Conclusion

La qualité de la prise en charge pré-, per- et postopératoire du patient obèse est la meilleure garantie de suites postopératoires non compliquées. Cette prise en charge repose sur :

– une consultation d'anesthésie rigoureuse avec des examens complémentaires dirigés ;
– un choix judicieux de la technique opératoire avec une préférence particulière pour la laparoscopie chaque fois que possible ;
– un monitorage peropératoire spécifique au terrain et à la chirurgie avec une balance hydrique et une ventilation optimisées ;
– l'emploi de drogues anesthésiques à élimination rapide ;
– une analgésie efficace en privilégiant l'anesthésie locorégionale ;
– une prévention active contre la maladie thrombo-embolique ;
– une équipe soignante entraînée et motivée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004;292:1724-37.
2. Wigfield CH, Lindsey JD, Munoz A, et al. Is extreme obesity a risk factor for cardiac surgery? An analysis of patients with a BMI > 40. Eur J Card Thor Surg. 2006;29:434-40.
3. Nafiu OO, Kheterpal S, Moulding R, et al. The association of body mass index to postoperative outcomes in elderly vascular surgery patients: a reverse J-curve phenomenon. Anesth Analg. 2011;112:23-9.
4. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. N Engl J Med. 1999;340:937-44.
5. Greenblatt DY, Kelly KJ, Rajamanickam V, et al. Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. Ann Surg Oncol. 2011;18:2126-35.
6. Khoury W, Stocchi L, Geisler D. Outcomes after laparoscopic intestinal resection in obese versus non-obese patients. Br J Surg. 2011;98:293-8.
7. Huddleston JI, Wang Y, Uquillas C, Herndon JH, Maloney WJ. Age and obesity are risk factors for adverse events after total hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 2012;470:490-6.
8. Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Berry DJ. Patient-related risk factors for postoperative mortality and periprosthetic joint infection in medicare patients undergoing TKA. Clin Orthop Relat Res. 2011;345-50.
9. Toma O, Suntrup P, Stefanescu A, et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of cefoxitin in obesity: implications for risk of surgical site infection. Anesth Analg. 2011;113:730-7.
10. Lebuffe G, Andrieu G, Wierre F, et al. Anesthesia in the obese. J Visc Surg. 2010;147:e11-9.
11. Nguyen NT, Masoomi H, Lauguenour K, et al. Predictive factors of mortality in bariatric surgery: data from the Nationwide inpatient sample. Surgery. 2011;150:347-51.
12. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. Anesthesiology. 2008;108:812-21.
13. Langeron O, Masso E, Huraux C, et al. Prediction of difficult mask ventilation. Anesthesiology. 2000;92:1229-36.
14. Gonzalez H, Minville V, Delanoue K, et al. The importance of increased neck circumference to intubation difficulties in obese patients. Anesth Analg. 2008;106:1132-6.
15. Valenza F, Vagginelli F, Tiby A, et al. Effects of the beach chair position, positive end-expiratory pressure, and pneumoperitoneum on respiratory function in morbidly obese patients during anesthesia and paralysis. Anesthesiology. 2007;107:725-32.
16. Delay JM, Sebbane M, Jung B, et al. The effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation to enhance preoxygenation in morbidly obese patients: a randomized controlled study. Anesth Analg. 2008;107:1707-13.
17. Futier E, Constantin JM, Pelosi P, et al. Noninvasive ventilation and alveolar recruitment maneuver improve respiratory function during and after intubation of morbidly obese patients: a randomized controlled study. Anesthesiology. 2011;114:1354-63.
18. Brodsky JB, Lemmens HJM, Brock-Utne JG, et al. Morbid obesity and tracheal intubation. Anesth Analg. 2002;94:732-6.
19. Zvara DA, Calicott RW, Whelan DM. Positioning for intubation in morbidly obese patients. Anesth Analg. 2006, 102:1592.
20. Nissen MD, Gayes JM. An inflatable multichamber upper body support for the placement of the obese patient in the head-elevated laryngoscopy position. Anesth Analg. 2007;104:1305-6.
21. D'honneur G, Abdi W, Ndoko SK, et al. Video-assisted versus conventional tracheal intubation in morbidly obese patients. Obes Surg. 2009;19:1096-101.
22. Higuchi H, Satoh T, Arimura S, Kanno M, Endoh R. Serum inorganic fluoride levels in mildly obese patients during and after sevoflurane anesthesia. Anesth Analg. 1993;77:1018-21.
23. De Baerdemaeker LE, Struys MM, Jacobs S, et al. Optimization of desflurane administration in morbidly obese patients: a comparison with sevoflurane using an 'inhalation bolus' technique. Br J Anaesth. 2003;91:638-50.
24. Strum EM, Szenohradszki J, Kaufman WA, et al. Emergence and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane in morbidly obese adult surgical patients: a prospective, randomized study. Anesth Analg. 2004;99:1848-53.
25. Vallejo MC, Sah N, Phelps AL, et al. Desflurane versus sevoflurane for laparoscopic gastroplasty in morbidly obese patients. J Clin Anesth. 2007;19:3-8.
26. Ingrande J, Brodsky JB, Hendrikus JM, Lemmens JM. Lean body weight scalar for the anesthetic induction dose of propofol in morbidly obese subjects. Anesth Analg. 2011;113:57-62.
27. Zoremba M, Dette F, Hunecke T, et al. A comparison of desflurane versus propofol: the effects on early postoperative lung function in overweight patients. Anesth Analg. 2011;113:63-9.
28. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. Anesthesiology. 1997;86:10-23.
29. Van Lancker P, Dillemens B, Bogaert T, et al. Ideal versus corrected body weight for dosage of suggamadex in morbidly obese patients. Anaesthesia. 2011;66:721-5.
30. Chin KL, Perlas A, Chan V, et al. Ultrasound imaging facilitates spinal anesthesia in adults with difficult surface anatomic landmarks. Anesthesiology. 2011;115:94-101.
31. Pelosi P, Gregoretti C. Perioperative management of obese patients. Best Pract Res Clin Anaesth. 2010;24:211-25.
32. Futier E, Constantin JM, Pelosi P, et al. Intraoperative recruitment maneuver reverses detrimental pneumoperitoneum-induced respiratory effects in healthy weight and obese patients undergoing laparoscopy. Anesthesiology. 2010;113:1310-9.

43 ANESTHÉSIE DU SUJET ÂGÉ

Frédérique SERVIN

D'après les dernières données de l'INED (Institut national d'études démographiques, www.ined.fr), si le pourcentage de sujets de plus de 65 ans reste à peu près stable dans la population française, autour de 17 %, leur nombre ne cesse de grandir, avec une projection à 10 700 000 en 2012, soit un gain d'environ 1 million en une décennie. Parmi ces « gérontins », plus de la moitié (5 700 000) a plus de 75 ans, et on estime à 18 000 le nombre de centenaires en 2012 alors qu'ils n'étaient que 200 en 1950. La surreprésentation des femmes dans les classes d'âge apparaît tôt, dès 60 ans et devient franche à 75 ans : à 95 ans, il y a 4 femmes pour 1 homme, et à 100 ans, 7 femmes pour 1 homme. En 2012, l'espérance de vie d'une femme est de 84,8 ans, et celle d'un homme de 78,1. Cependant, en France, l'espérance de vie en bonne santé n'était en 2009 que de 63,2 ans chez la femme et 62,5 ans chez l'homme, ce qui illustre bien l'impact du vieillissement sur le système de santé (source INSEE). En 1996, dernières données disponibles, un tiers des anesthésies était pratiqué chez des patients âgés de plus de 60 ans [1]. Après 75 ans, le taux annuel d'anesthésies pour les femmes (hors endoscopie) (16,8 anesthésies pour 100 habitantes) était inférieur à celui des hommes (19,6). Après 85 ans, un patient anesthésié sur deux (hors endoscopie et chirurgie ambulatoire) était classé ASA 3 à 5 [1].

Les sujets âgés représentent une fraction importante de la population hospitalière, et dans le même temps, le nombre de vieillards qui se présentent pour un acte chirurgical en pleine possession de leurs moyens intellectuels grandit également. Le rôle de l'équipe chirurgicale n'est pas seulement de leur faire franchir le cap de l'acte chirurgical lui-même, mais aussi de leur assurer la meilleure prestation possible pour leur permettre de retrouver voire d'améliorer leur autonomie.

Par rapport à la période 1976-1982, l'augmentation du nombre d'anesthésies chez le sujet âgé en 1996 s'est essentiellement faite au bénéfice de l'endoscopie digestive, de l'orthopédie et de l'ophtalmologie. À cette époque, entre 75 et 84 ans, 30 % des anesthésies (hors endoscopie) concernaient l'ophtalmologie, 24 % l'orthopédie, 13 % la chirurgie digestive et 11 % la chirurgie urologique. Après 85 ans, 29 % des anesthésies étaient des anesthésies locorégionales [2] et 20 % des anesthésies étaient réalisées en urgence (moins de 10 % entre 45 et 55 ans) [3].

Tableau 43-I Prévalence des principales pathologies chroniques chez les sujets de plus de 65 ans autonomes ou en institution aux États-Unis (2005) (d'après [7]).

	Sujets autonomes	*Sujets en institution*
Hypertension artérielle	59 %	82 %
Cardiopathie ischémique	22 %	57 %
Insuffisance cardiaque congestive	10 %	59 %
Fibrillation auriculaire	11 %	42 %
Accident vasculaire cérébral	5,4 %	36 %
Diabète	21 %	43 %
BPCO ou asthme	15 %	39 %
Insuffisance rénale chronique	7 %	33 %
Démence	6,4 %	72 %
Parkinson	1 %	7,4 %
Ostéoporose	17 %	30 %
Arthrite	20 %	37 %
Nombre moyen de maladies chroniques	2,5 ± 2,0	6,1 ± 2,0

Le sujet âgé, un malade ? Importance de l'âge « physiologique »

La morbidité et la mortalité péri-opératoires augmentent avec l'âge [4]. Pourtant, les taux de morbidité et de mortalité péri-opératoires ne sont pas plus élevés chez les octogénaires en bonne condition physique que chez les adultes jeunes devant bénéficier du même type d'intervention chirurgicale [5]. Il est habituel d'affirmer que, plus que l'âge chronologique, c'est l'âge physiologique, et donc l'état de santé pré-opératoire, qu'il faut prendre en compte. D'où l'importance de l'évaluation pré-opératoire. En fait, le vieillissement physiologique se traduit par une très grande difficulté de l'organisme à faire face à des situations de stress [6]. Une personne âgée n'est pas seulement un malade, c'est un individu physiologiquement différent et ces différences doivent être prises en compte.

Comorbidités fréquemment associées

Dans nos sociétés occidentales, les pathologies les plus fréquemment retrouvées chez les vieillards sont les pathologies cardiovasculaires responsables chaque année de 47 % des décès aux

États-Unis (Tableau 43-I). Si l'hypertension artérielle isolée est la pathologie la plus fréquemment retrouvée tous âges confondus, chez les sujets âgés, la cardiopathie hypertensive est au premier plan. Plus de 8 % des patients de plus de 65 ans sont porteurs d'une insuffisance coronaire. La symptomatologie de cette coronaropathie est trompeuse et la dyspnée prend souvent le pas sur la douleur [8].

Même si la pathologie cardiovasculaire aggrave le risque de mortalité péri-opératoire, la mort est souvent due à une autre cause (sepsis, saignement, insuffisance respiratoire ou rénale...) [9].

Enfin, le vieillard « en institution » représente une catégorie particulièrement fragile où le risque de dysfonctionnement cognitif et de syndrome de glissement postopératoire est particulièrement élevé.

Consultation pré-anesthésique

Les conséquences du vieillissement peuvent se résumer par une perte des réserves fonctionnelles de tous les organes [6]. Ainsi, par définition, même le grand vieillard asymptomatique est exposé à une rupture de l'équilibre en cas de stress dépassant ses capacités d'adaptation. L'évaluation pré-opératoire a donc pour but principal de déterminer les réserves fonctionnelles et les capacités d'adaptation du patient face à une agression. Cette évaluation doit tenir compte de la sévérité de l'agression proposée.

Interrogatoire

L'interrogatoire du patient et de son entourage est une étape importante dans l'évaluation du risque anesthésique. Il permet de préciser les antécédents, les traitements, les symptômes et les facteurs de risque en particulier cardiovasculaires. Le mode de vie est un élément fondamental à préciser. En effet, l'absence de symptomatologie cardiovasculaire ou respiratoire doit être analysée en fonction de l'activité du patient. Chaque fois que possible, un contact avec le médecin ou le cardiologue traitant, ou avec le personnel médical de l'institution le cas échéant, pourra être utile.

Bilan biologique

Une étude prospective randomisée portant sur 18 189 patients proposés pour une chirurgie de la cataracte a montré que la pratique systématique d'examens complémentaires (biologie, ECG) sans point d'appel ne permettait pas de réduire la morbidité ou la mortalité péri-opératoires [10]. Les auteurs concluent : « Les tests ne doivent être réalisés que lorsque les antécédents ou l'examen clinique les auraient indiqués, que le patient soit opéré ou non ». Cette position, qui concerne l'intervention de cataracte donc une chirurgie réglée bénigne chez des patients médicalement stabilisés, peut cependant être nuancée lorsque le patient est proposé pour une chirurgie ayant plus d'impact sur les grandes fonctions, où l'on peut souhaiter avoir un point « de départ » pour guider la réanimation péri-opératoire, lorsque le patient n'est pas en état stable (urgence, pathologie chirurgicale évolutive influant sur les grandes fonctions) ou lorsque le patient n'est pas médicalement suivi [11]. Les anomalies les plus fréquentes sont une élévation de la créatininémie (12 % de patients de chirurgie réglée non cardiaque), un chiffre d'hémoglobine inférieur à 10 g/100 mL (10 % des patients) et une hyperglycémie supérieure à 2 g/L (7 % des patients), sans qu'aucun de ces facteurs n'ait pu être identifié comme prédictif de morbidité opératoire accrue [12].

Évaluation du risque cardiovasculaire

L'évaluation du risque cardiovasculaire péri-opératoire est fondée sur des critères cliniques, fonctionnels ou plus spécifiquement reliés à la chirurgie envisagée. L'évaluation est fondée sur les capacités du sujet à pratiquer des activités classées par les besoins métaboliques qui leur sont associés, gradés en unités métaboliques ou MET, de 1 MET (capacité à remplir les tâches de la vie quotidienne : manger, s'habiller, se laver) à 10 MET et plus (pratiquer un sport fatiguant comme nager, faire du tennis ou skier). L'incapacité à dépasser 4 MET (faire le ménage, grimper un escalier, courir sur une courte distance) ou l'impossibilité d'évaluer ces capacités doit entraîner un bilan cardiovasculaire non invasif si les résultats de ce bilan sont susceptibles de modifier la prise en charge [13]. L'âge avancé y est présenté comme un facteur de risque cardiovasculaire particulier, non seulement du fait de la fréquence accrue de coronaropathies, mais surtout du fait que l'âge est un facteur aggravant du risque lors de la chirurgie majeure. On retrouve là en filigrane le problème de la perte des réserves fonctionnelles : l'âge n'aggrave pas le risque cardiovasculaire lors d'une chirurgie mineure, mais devient un facteur de risque indépendant si les réserves fonctionnelles de l'individu sont sollicitées par un acte chirurgical majeur. Ainsi, pour la chirurgie vasculaire majeure (chirurgie de l'aorte et pontages proximaux du membre inférieur), il existe un bénéfice en termes de mortalité à court (1 mois) et long (1 an) termes à pratiquer une épreuve d'effort avant l'intervention [14]. Ceci s'explique de plusieurs façons : certains patients ont pu bénéficier d'une revascularisation coronaire par pontage ou angioplastie avant la chirurgie vasculaire, les résultats des épreuves ont pu modifier la conduite péri-opératoire, voire le patient a été confié à des professionnels plus entraînés.

Préparation à l'intervention

Adaptation des traitements

Les sujets âgés prennent souvent de nombreux traitements, moins de 5 % d'entre eux ne prennent aucun médicament à domicile [15]. Le risque d'effet indésirable croît de façon exponentielle avec le nombre de substances associées, ce qui suggère que les interactions entre agents jouent un rôle important dans ce phénomène. Les médicaments les plus prescrits sont les antibiotiques, les médicaments cardiovasculaires, les antalgiques, les benzodiazépines et des médicaments à visée intestinale, sans oublier les tisanes et autres préparations non prescrites : un tiers des personnes de plus de 65 ans pratiquerait l'automédication [16]. Cette polymédication peut avoir plusieurs conséquences. Par exemple, un traitement pré-opératoire par les benzodiazépines est un facteur de risque de troubles des fonctions cognitives dans la période postopératoire [17] ou de chute et de fracture de hanche. L'usage chronique d'AINS, liés à plus de 90 % à l'albumine [18], peut limiter la liaison des agents d'anesthésie (exemple : midazolam, propofol) à la même protéine, et, augmenter la fraction libre en augmentant l'efficacité. Les mêmes AINS inhibent les prostaglandines nécessaires au maintien

du débit sanguin rénal chez le sujet âgé. Ils peuvent ainsi précipiter une insuffisance rénale aiguë qui ne serait pas apparue chez le sujet jeune [19]. Il faut cependant nuancer ce propos : le risque d'insuffisance rénale, avéré chez l'insuffisant cardiaque après chirurgie lourde, n'apparaît pas clairement chez le vieillard en bonne santé après une chirurgie moins sévère [20].

Il convient donc de faire préciser les traitements suivis, même les plus anodins en apparence, et d'adapter ces traitements pour minimiser les interférences péri-opératoires.

Prémédication

Il est fréquent de prescrire un anxiolytique le matin ou la veille d'une intervention chirurgicale. Chez le sujet âgé, les protocoles de prémédication ne peuvent pas être appliqués tels quels. Les benzodiazépines en particulier sont beaucoup plus efficaces dans cette population [21] et il n'est pas recommandé de les utiliser sauf si le patient en consomme quotidiennement [22]. Certains conseillent même de ne pas prémédiquer du tout les vieillards, qui ayant beaucoup vécu, n'auraient plus peur de la chirurgie. Cette assertion semble hasardeuse, et il vaut mieux discuter du problème directement avec le patient pour recueillir son opinion, attitude en soi anxiolytique d'ailleurs.

Information du patient

Les sujets âgés conscients qui ne sont pas sous tutelle ont évidemment droit à la même information que les autres patients et leur consentement a la même valeur.

Choix de la technique d'anesthésie

Anesthésie générale *versus* anesthésie rachidienne

Il a longtemps été écrit que la mortalité postopératoire était moindre après anesthésie rachidienne qu'après anesthésie générale [23, 24]. Cependant, outre les biais méthodologiques, il apparaissait que si gain de mortalité il y avait, celui-ci était très transitoire. En fait, il semble maintenant que, lorsque l'on compare deux prises en charge anesthésiques qui ne diffèrent que par le type d'anesthésie donnée (anesthésie rachidienne ou anesthésie générale), mais dont l'évaluation pré-opératoire, la surveillance peropératoire et les soins postopératoires sont réalisés avec application de façon identique, aucune différence de mortalité ou de morbidité cardiovasculaire n'est mise en évidence [25, 26]. Il n'y a ni plus ni moins d'épisodes confusionnels postopératoires [27] ni de meilleure ou de moins bonne récupération fonctionnelle après réparation chirurgicale d'une fracture de hanche avec une technique ou une autre [28]. Les fonctions intellectuelles évoluent également de façon identique après anesthésie rachidienne et anesthésie générale. Ceci doit cependant être évalué sur des tests objectifs, car les patients se plaignent souvent de troubles de mémoire ou de troubles cognitifs après une chirurgie importante, sans que ces troubles puissent être objectivés [29]. Ces plaintes doivent attirer l'attention sur d'autres facteurs comme un syndrome dépressif fréquent à cet âge [30]. Un remplissage systématique avant anesthésie rachidienne, sans prévenir la survenue d'hypotensions et sans diminuer la consommation en vasopresseurs [31], peut être responsable de rétentions urinaires ou favoriser une décompensation d'insuffisance cardiaque [32]. Enfin, la notion que l'anesthésie rachidienne diminue de façon marginale le risque thrombo-embolique [33] ne doit en aucun cas faire remettre en cause les protocoles établis de prophylaxie de la thrombose veineuse péri-opératoire.

Anesthésie générale versus anesthésie locorégionale non rachidienne

La littérature est très pauvre quand il s'agit de comparer anesthésie générale et anesthésie locorégionale périphérique ou anesthésie locale. En France, 16 % de toutes les anesthésies locorégionales, tous âges confondus, sont des anesthésies péribulbaires [34]. La proportion est évidemment beaucoup plus importante chez le vieillard. L'anesthésie locorégionale ou topique en ophtalmologie a probablement permis à des patients très âgés de bénéficier de techniques chirurgicales jusque-là réservées à des patients plus jeunes. L'absence ou la quasi-absence, dans les conditions normales d'utilisation et de sécurité, d'effets systémiques de l'anesthésie plexique, tronculaire ou locale est probablement un avantage considérable chez le grand vieillard qui est, dans plus d'un cas sur deux, porteur de pathologies associées graves. Il faut cependant s'assurer de la bonne compréhension de la technique et de la collaboration du patient car il doit rester immobile pendant la durée de l'acte chirurgical. Compte tenu de la sensibilité particulière de cette population aux agents anesthésiques, il est fortement déconseillé d'associer une sédation, même titrée, à l'anesthésie locorégionale. Une exception cependant est l'usage du rémifentanil à faible concentration associé à une anesthésie locale ou locorégionale au cours des endartériectomies carotidiennes par exemple [35].

Anesthésie générale

Agents de l'anesthésie

Le vieillissement et ses conséquences sur les comportements pharmacologiques des médicaments de l'anesthésie ne sont pas constants et identiques d'un sujet à l'autre [36]. En pratique, la titration prudente des médicaments et si possible le monitorage de leurs effets est donc souhaitable.

Thiopental

Le cerveau des vieillards n'est pas plus sensible au thiopental que celui des jeunes [37]. Pourtant, la dose de thiopental nécessaire pour produire l'induction de l'anesthésie générale est réduite jusqu'à 75 % chez le vieillard [38, 39], et de façon d'autant plus importante que l'injection est lente [44]. Pour une même quantité de thiopental administrée, le ralentissement de la distribution initiale, longtemps interprété comme la baisse du volume du

compartiment central, tend à augmenter la concentration plasmatique chez le vieillard [40] et donc les effets cliniques observés.

Propofol

Les besoins en propofol à l'induction sont réduits chez le vieillard. Moins de 0,9 mg/kg, administrés en deux minutes, suffisent pour induire l'anesthésie générale chez des sujets âgés avec des effets hémodynamiques mineurs [41]. Cette réduction des besoins n'est pas complètement expliquée par une modification des propriétés pharmacodynamiques du propofol, car la sensibilité au propofol des sujets âgés n'est augmentée que de façon marginale [42]. Comme pour le thiopental, le frein à la distribution initiale du propofol conduit à des concentrations plasmatiques plus élevées, et donc à un effet plus prononcé, pour une même quantité administrée [43]. L'élimination du propofol n'est en revanche pas ralentie, et les doses de propofol nécessaires pour maintenir une concentration-cible donnée sont identiques quel que soit l'âge [43]. On peut même dire que le temps nécessaire pour voir diminuer la concentration à l'arrêt d'une perfusion de propofol est plus long chez le sujet jeune que chez le sujet âgé. Enfin, les effets hémodynamiques du propofol sont retardés par rapport à la perte de connaissance, particulièrement chez les sujets âgés [44]. Tout ceci a trois conséquences sur l'utilisation du propofol chez le vieillard : 1) une diminution de la vitesse d'administration à l'induction (plus de 2 minutes) permet de diminuer les posologies (moins de 1 mg/kg) et de minorer les effets hémodynamiques [45] ; 2) quand un système d'AIVOC est utilisé, il convient de choisir le modèle de Schnider [43] qui prend en compte les modifications pharmacocinétiques complexes induites par le vieillissement ; 3) le réveil n'est pas retardé chez le sujet âgé.

Étomidate

Compte tenu de la discrétion de ses effets hémodynamiques [46], et en particulier de l'absence de vasodilatation, l'étomidate est souvent utilisé pour l'induction de l'anesthésie générale chez le vieillard. Comme pour le thiopental et le propofol, il existe un ralentissement de la distribution initiale [47], mais l'absence d'effets hémodynamiques relativise son importance.

Halogénés

L'altération de la fonction cardiaque et des modifications dans le rapport ventilation-perfusion observées chez le vieillard sont susceptibles d'influer sur la diffusion, la distribution et l'élimination des anesthésiques par inhalation [48]. La résultante de ces modifications induites par l'âge est souvent un allongement du délai d'action des halogénés. Parallèlement, l'augmentation relative de la masse grasse chez le vieillard explique le réveil plus rapide observé avec un halogéné peu soluble (le desflurane) qu'avec l'isoflurane ou même le propofol [49]. Ces modifications pharmacocinétiques s'accompagnent aussi de modifications pharmacodynamiques : les concentrations alvéolaires minimales (CAM) des halogénés sont plus faibles chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes [50] : à 80 ans, la CAM de l'halothane est de 0,6, de 1,05 pour l'isoflurane à 64 ans, de 5,2 pour le desflurane à 70 ans et de 1,4 pour le sévoflurane à 80 ans. Les raisons de la diminution des CAM restent méconnues. On peut simplement remarquer que la CAM n'est pas une mesure pure des propriétés hypnotiques de l'agent puisqu'elle correspond à la réponse ou non à un stimulus adrénergique (incision chirurgicale). Par ailleurs elle n'est pas modifiée par la décérébration, et semble correspondre à une action médullaire de l'agent [51]. Or, si la sensibilité aux hypnotiques intraveineux d'action principalement corticale est peu modifiée par l'âge, la sensibilité aux morphiniques, d'action surtout médullaire, elle, est comme nous le verrons, considérablement accrue.

Curares

Les vieillards ont souvent besoin de moins de curares que les sujets jeunes, et ils se décurarisent moins vite. Ceci n'est pas du à une modification pharmacodynamique : quel que soit l'agent, les concentrations efficaces sont les mêmes [52, 53]. L'élimination des curares est le plus souvent ralentie, ce qui explique que les réinjections ou le débit de perfusion doivent être modifiés davantage que la dose initiale. À partir d'un même niveau de curarisation, la récupération est plus lente chez le sujet âgé. Ce phénomène, très marqué avec les curares d'élimination enzymatique, est moins net bien que persistant avec l'atracurium [54] et le cisatracurium [55]. Il est à rapprocher d'un allongement du délai d'action des curares, probablement dû à un ralentissement du transfert au site d'action de ces molécules [55]. Ainsi, 8 minutes ont été nécessaires pour obtenir une curarisation permettant l'intubation dans de bonnes conditions, après l'administration de 0,1 mg/kg de vécuronium. Une réinjection avant ces 8 minutes aurait exposé à un risque de surdosage et de curarisation très prolongée [56]. Compte tenu de la prolongation des effets des curares non dépolarisants, la prudence recommande donc de minorer les doses lors des réinjections, de monitorer la curarisation et d'utiliser largement les anticholinestérasiques. Par ailleurs, les doses de néostigmine nécessaires à la décurarisation semblent augmentées chez les vieillards par rapport aux adultes jeunes : après 0,08 mg/kg de vécuronium, 0,31 mg/kg de néostigmine étaient nécessaires pour décurariser des patients de 78 ans, alors que 0,19 mg/kg avaient suffit à des patients de 32 ans [57].

Le sugammadex peut être utilisé chez le sujet âgé aux mêmes doses que chez les adultes jeunes ; il permet une récupération rapide et complète du bloc induit par le rocuronium [58].

Morphinomimétiques

Les posologies de morphinomimétiques doivent être réduites chez le sujet âgé [59]. Chez le vieillard, la demi-vie d'élimination de la morphine est allongée et, pour une même quantité de morphine administrée, les concentrations plasmatiques mesurées sont augmentées [60]. De fait, l'intensité et la durée d'action de la morphine sont plus importantes chez les sujets âgés. Les concentrations de fentanyl et d'alfentanil nécessaires pour obtenir un même effet EEG sont plus faibles chez le sujet âgé que chez le sujet jeune sans que l'âge n'ait pourtant d'influence significative sur la pharmacocinétique de ces produits [59]. Peu de travaux se sont spécifiquement intéressés à l'usage du sufentanil chez le sujet âgé. Ceux qui l'ont fait n'ont pas pu démontrer de différence significative en termes de comportement hémodynamique ou de délai d'extubation entre le sufentanil et le fentanyl [61]. Pour le rémifentanil, bien que le volume du compartiment central et la clairance diminuent, ce sont aussi surtout des modifications pharmacodynamiques (diminution de l'EC50 et du keo) qui rendent compte de la nécessité de diminuer les posologies chez le vieillard [62]. Dans cette population, les doses initiales doivent être réduites de moitié par rapport à un sujet plus jeune, et les posologies d'entretien

réduites des deux tiers [62]. Ainsi seront évitées les modifications hémodynamiques parfois observées. Par ailleurs, le délai d'action des morphiniques est augmenté dans cette population.

Anesthésie locorégionale

Comme nous l'avons vu plus haut, l'anesthésie locorégionale périphérique est une indication de choix chez le sujet âgé dès lors que son état de conscience lui permet de bien comprendre la procédure et les consignes qui lui sont données. Les blocs centraux restent davantage une question de sensibilité et d'expérience personnelle. Parmi les indications privilégiées de l'ALR, on retrouve la chirurgie urologique, en particulier par voie endoscopique, où la position opératoire « gynécologique » minimise le retentissement hémodynamique de l'anesthésie rachidienne, la chirurgie orthopédique périphérique, la chirurgie de la carotide et bien sûr la chirurgie ophtalmologique en particulier de la cataracte dont nous avons vu la fréquence chez le sujet âgé.

Cependant, des difficultés techniques inhérentes aux modifications des repères et aux altérations du système locomoteur peuvent imposer des techniques et voies d'abord différentes chez le vieillard. La posture doit être soigneusement étudiée pour être confortable aussi bien pour la réalisation du bloc que pour la chirurgie, ceci peut prendre du temps, et faire proposer une sédation associée. L'indication d'une telle sédation doit être d'autant plus prudente que le sujet est plus âgé. Des doses réduites de morphiniques peuvent améliorer la tolérance à la mise en place du bloc, et des techniques de sédation auto-administrée peuvent rendre service [63] en sachant qu'elles n'ont pas été étudiées chez les sujets de plus de 80 ans. Dans tous les cas, surtout si la posture entraîne une gêne ventilatoire ou en cas de bloc central, l'administration d'oxygène n'a que des avantages.

Réanimation peropératoire

Lutte contre l'hypothermie

Les perturbations de la thermorégulation avec le vieillissement [36, 64, 65] expliquent la fréquence de l'hypothermie chez le sujet âgé. Cette hypothermie a des effets délétères dont certains sont bien connus, en particulier l'ischémie myocardique et les troubles du rythme lors du réchauffement, même en l'absence de frissons [64, 65]. D'autres effets sont plus discrets, telles les altérations de la coagulation [66], souvent méconnues car les tests in vitro sont réalisés à 37 °C, mais qui peuvent néanmoins se traduire par une augmentation du saignement [67]. Le risque de sepsis postopératoire est aggravé par l'hypothermie, ainsi que le catabolisme postopératoire qui peut retarder la cicatrisation [68]. Enfin, l'hypothermie peut aggraver le risque de confusion postopératoire. Tout ceci souligne l'importance particulière de lutter contre l'hypothermie chez les sujets âgés.

Monitorage

Les sujets âgés, nous l'avons vu, ont très fréquemment des pathologies cardiovasculaires associées. Leur âge ne doit pas faire modifier les indications habituelles de monitorage invasif. L'apparition récente de techniques de monitorage non invasif du débit cardiaque (Doppler œsophagien, bio-impédance…) peut être intéressante dans cette population, en particulier dans des situations hémodynamiques complexes comme la chirurgie cœlioscopique [69]. Les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ainsi que l'augmentation de la variabilité interindividuelle doivent induire à monitorer chaque fois que possible les effets des médicaments (curamètres, BIS™…).

Remplissage

À l'arrivée au bloc opératoire, les sujets âgés sont souvent hypovolémiques, du fait du jeûne, de la perte de la soif, de la diminution du pouvoir de concentration des urines ou des traitements diurétiques prescrits en première intention pour le traitement de l'hypertension artérielle. La perte liquidienne, qu'elle soit posturale ou hémorragique entraîne dans cette situation une chute tensionnelle beaucoup plus importante que chez des sujets jeunes hypovolémiques ou que chez des sujets âgés normovolémiques [70]. L'anesthésie, qu'elle soit générale ou rachidienne, entraîne le plus souvent une vasodilatation très mal tolérée chez le sujet âgé hypovolémique. Seule l'induction de l'anesthésie générale par l'étomidate évite cet écueil [71]. Cependant, le remplissage, en particulier pour compenser une vasodilatation, est souvent mal toléré au réveil lorsque la vasodilatation disparaît. Ainsi, le remplissage vasculaire chez le sujet âgé, au mieux guidé sur le monitorage, doit rester prudent. L'association à des vasopresseurs peut être utile [72].

Transfusion

Les décisions de transfusion per- ou postopératoires dépendent du type de chirurgie, de la présence ou non de maladies associées (insuffisance coronarienne ou insuffisance cardiaque) et du seuil transfusionnel. Un travail récent a montré qu'en chirurgie majeure non cardiaque, la transfusion peropératoire était bénéfique avec une réduction de la mortalité à 30 jours chez les sujets âgés en cas de pertes sanguines importantes ou d'anémie pré-opératoire significative (hématocrite pré-opératoire < 24 %). Elle était en revanche délétère avec une augmentation du risque de mortalité chez les sujets dont l'hématocrite pré-opératoire était compris entre 30 et 36 % et dont les pertes sanguines étaient inférieures à 500 mL [73].

Prévention de la dysfonction cognitive postopératoire (DCPO)

L'âge supérieur à 60 ans est un facteur de risque indépendant de dysfonction cognitive postopératoire 3 mois après une chirurgie majeure non cardiaque, d'après une étude prospective portant sur 1064 patients [74]. Les autres facteurs sont un faible niveau d'études, un antécédent d'accident ischémique cérébral transitoire et l'existence de troubles cognitifs à la sortie de l'hôpital. Les patients qui présentaient des troubles cognitifs à la sortie de l'hôpital avaient un risque accru de décès dans les 3 mois suivant la chirurgie, et ceux qui présentaient de tels troubles, à la fois à la sortie de l'hôpital et 3 mois après la chirurgie, avaient un risque de décès accru dans la première année après la chirurgie.

Ce travail peut être complété par une étude plus modeste, portant sur 118 patients de plus de 75 ans sans troubles cognitifs

pré-opératoires sévères opérés également de chirurgie majeure non cardiaque [75], qui retrouve un risque accru de délire postopératoire chez 28 patients (24 %). Les facteurs de risque identifiés de la survenue de ce délire étaient une classe ASA élevée, une gêne pré-opératoire à la mobilité et la prise de tramadol postopératoire.

En revanche, si l'on en croit une étude animale portant sur des souris âgées, la prise chronique d'AINS pourrait empêcher l'apparition de stigmates cliniques et biologiques de DCPO [76].

Si l'on en croit une autre étude animale portant sur des rats âgés, spontanément hypertendus, chez qui l'anémie normovolémique entraîne des troubles de la mémoire proactive, une anémie pourrait favoriser la DCPO chez les sujets âgés hypertendus [77].

Bien entendu, ces études devront être confirmées chez l'homme avant qu'une attitude thérapeutique puisse en être déduite.

Réveil

À la sortie du bloc opératoire, le sujet âgé est fréquemment hypotherme, hypoxémique et sous l'influence de l'effet résiduel des agents anesthésiques, tous éléments qui aggravent le risque de régurgitation et d'inhalation du contenu gastrique. C'est dire l'importance de la surveillance continue de la saturation par l'oxymétrie de pouls, et les larges indications de l'oxygénothérapie. Le réchauffement va démasquer une hypovolémie relative mal tolérée, et la douleur risque de provoquer une hypertension artérielle systolique qui ne devra être traitée par les vasodilatateurs qu'après rétablissement de la volémie, et en procédant par titration prudente.

Analgésie postopératoire

Contrairement à une idée reçue, les seuils de détection et de tolérance à la douleur ne sont pas significativement altérés par l'âge [78]. Cependant, la douleur des sujets âgés est souvent moins bien prise en compte que celle d'individus plus jeunes. Le fait que l'expression de la douleur par le patient soit minorée en cas de détérioration intellectuelle [79] et la crainte d'effets secondaires des antalgiques expliquent cette attitude. En fait, l'évaluation et l'expression de la douleur sont plus difficiles chez les sujets âgés. Des handicaps sensoriels (surdité, troubles de la vue, déficits intellectuels) peuvent rendre inefficaces l'utilisation d'échelles de mesure de la douleur, surtout dans la période postopératoire où se mêlent à ces déficits les effets rémanents de l'anesthésie. Concernant la crainte de survenue de complications graves de type dépression respiratoire dans la période postopératoire, l'administration de 10 mg de morphine cause effectivement plus d'apnées chez le vieillard que chez le sujet jeune [80], mais cette observation n'est pas surprenante compte tenu des modifications pharmacologiques décrites plus haut. La morphine reste indiquée dans la période postopératoire au prix d'une réduction et d'une titration des doses. Toutes les méthodes d'administration de la morphine sont utilisables. Même la PCA, bien qu'en pratique plus d'un patient âgé sur deux ne l'utilise pas correctement [81]. Une surveillance attentive permet cependant de bénéficier de tous les avantages de cette technique [82]. L'utilisation de la PCA est évidemment déconseillée chez le sujet âgé confus.

Le paracétamol est largement utilisé dans le traitement de la douleur postopératoire. La quasi-absence d'effets secondaires est précieuse chez le vieillard. Son délai d'action long (jusqu'à une heure après administration intraveineuse) justifie son administration précoce peropératoire.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens exposent à des complications au premier rang desquelles l'insuffisance rénale, d'autant plus à craindre que la fonction rénale de base est souvent altérée, que les patients sont souvent déshydratés ou hypovolémiques, ou reçoivent déjà des médicaments néphrotoxiques. Cependant, les AINS sont efficaces sur des douleurs postopératoires modérées chez le sujet âgé [83]. Compte tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques, les AINS ne sont donc pas conseillés chez le grand vieillard surtout insuffisant cardiaque au décours d'une chirurgie majeure.

Complications postopératoires

L'hospitalisation d'une personne âgée représente souvent une rupture dans son existence. Près du tiers des patients très âgés, hospitalisés pour une maladie aiguë et venant de leur domicile, développe une altération de leur vie de relation à la sortie de l'hôpital. La moitié d'entre eux garde un handicap définitif : impossibilité de se laver, de s'habiller ou de se déplacer seuls en dehors de leur domicile. La pathologie induite par l'hôpital est plurifactorielle. La polymédication et l'absence de lever précoce durant l'hospitalisation sont des facteurs de risque très forts d'apparition d'un déficit à la sortie de l'hôpital [84]. Une des préoccupations des praticiens dans la période postopératoire devra être de favoriser le lever précoce et la mobilisation des patients, et de réévaluer régulièrement tous les traitements, afin d'éliminer ceux qui seraient devenus inutiles. La priorité de l'équipe médicochirurgicale doit être le retour rapide du sujet dans son environnement habituel, avec le moins possible de pertes fonctionnelles. La connaissance des conditions habituelles de vie, de l'entourage familial [85] et de voisinage permettent d'évaluer les possibilités de prise en charge après la sortie de l'hôpital.

Anesthésie ambulatoire

L'anesthésie ambulatoire est souhaitable chez le vieillard dès lors qu'elle est possible : en limitant la rupture avec les habitudes et l'environnement familier du sujet, elle réduit la fréquence des perturbations émotionnelles et des troubles confusionnels postopératoires. Néanmoins, les critères de sélection doivent être stricts, limitant les interventions à celles qui ne nécessitent pas de soins postopératoires complexes et qui n'entravent pas l'ambulation (excision de lésions cutanées, endoscopies ORL, chirurgie de la cataracte, biopsies, tumorectomie mammaire, chirurgie de la main, cystoscopie, radiologie interventionnelle, endoscopie digestive...). L'anesthésie suivra les recommandations de la SFAR concernant le patient ambulatoire [86]. La principale limite de l'anesthésie ambulatoire dans ce contexte est la nécessité d'une personne accompagnante valide capable de comprendre et d'appliquer les soins postopératoires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Auroy Y, Laxenaire MC, Clergue F, Pequignot F, Jougla E, Lienhart A. Anesthésies selon les caractéristiques des patients, des établissements et de la procédure associée. Ann Fr Anesth Réanim. 1998;17:1311-6.
2. Auroy Y, Clergue F, Laxenaire MC, Lienhart A, Pequignot F, Jougla E. Anesthésies en chirurgie. Ann Fr Anesth Réanim. 1998;17:1324-41.

3. Laxenaire MC, Auroy Y, Clergue F, Pequignot F, Jougla E, Lienhart A. Anesthésies en urgence. Ann Fr Anesth Réanim. 1998;17:1352-62.
4. Hatton F, Tiret L, Maujol L, N'Doye P, Vourc'h G, Desmonts JM, et al. Inserm. Enquête épidémiologique sur les anesthésies. Ann Fr Anesth Réanim. 1983;2:331-86.
5. Forrest JB, Rehder K, Cahalan MK, Goldsmith CH. Multicenter study of general anesthesia. III. Predictors of severe perioperative adverse outcomes. Anesthesiology. 1992;76:3-15.
6. Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, McElhaney J, Loeb M, Mitnitski A, et al. Aging, frailty and age-related diseases. Biogerontology. 2010;11:547-63.
7. Lin WC, Zhang J, Leung GY, Clark RE. Chronic physical conditions in older adults with mental illness and/or substance use disorders. J Am Geriatr Soc. 2011;59:1913-21.
8. Gregoratos G. Clinical presentation of coronary artery disease in the elderly: how does it differ from the younger population? Am J Geriatr Cardiol. 1998;7:35-40.
9. Sheer AJ, Heckman JE, Schneider EB, Wu AW, Segal JB, Feinberg R, et al. Congestive heart failure and chronic obstructive pulmonary disease predict poor surgical outcomes in older adults undergoing elective diverticulitis surgery. Dis Colon Rectum. 2011;54:1430-7.
10. Schein OD, Katz J, Bass EB, Tielsch JM, Lubomski LH, Feldman MA, et al. The value of routine preoperative medical testing before cataract surgery. Study of medical testing for cataract surgery. N Engl J Med. 2000;342:168-75.
11. Fleisher LA. Routine laboratory testing in the elderly: is it indicated? Anesth Analg. 2001;93:249-50.
12. Dzankic S, Pastor D, Gonzalez C, Leung JM. The prevalence and predictive value of abnormal preoperative laboratory tests in elderly surgical patients. Anesth Analg. 2001;93:301-8.
13. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery): developed in collaboration with the American society of echocardiography, American society of nuclear cardiology, Heart rhythm society, Society of cardiovascular anesthesiologists, Society for cardiovascular angiography and interventions, Society for vascular medicine and biology, and Society for vascular surgery. Circulation. 2007;116:e418-99.
14. Fleisher LA, Eagle KA, Shaffer T, Anderson GF. Perioperative- and long-term mortality rates after major vascular surgery: the relationship to preoperative testing in the medicare population. Anesth Analg. 1999;89:849-55.
15. Clark E. Preoperative assessment. Primary care work-up to identify surgical risks. Geriatrics. 2001;56:36-40; quiz 1.
16. Hanlon JT, Fillenbaum GG, Ruby CM, Gray S, Bohannon A. Epidemiology of over-the-counter drug use in community dwelling elderly: United States perspective. Drugs Aging. 2001;18:123-31.
17. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Lind L, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. JAMA. 1994;272:1518-22.
18. Verbeeck RK. Pharmacokinetic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Pharmacokinet. 1990;19:44-66.
19. Bennett WM. Drug-related renal dysfunction in the elderly. Geriatr Nephrol Urol. 1999;9:21-5.
20. Fredman B, Zohar E, Golan E, Tillinger M, Bernheim J, Jedeikin R. Diclofenac does not decrease renal blood flow or glomerular filtration in elderly patients undergoing orthopedic surgery. Anesth Analg. 1999;88:149-54.
21. Jacobs JR, Reves JG, Marty J, White WD, Bai SA, Smith LR. Aging increases pharmacodynamic sensitivity to the hypnotic effects of midazolam. Anesth Analg. 1995;80:143-8.
22. Kruse WH. Problems and pitfalls in the use of benzodiazepines in the elderly. Drug Saf. 1990;5:328-44.
23. McKenzie PJ, Wishart HY, Smith G. Long-term outcome after repair of fractured neck of femur. Comparison of subarachnoid and general anaesthesia. Br J Anaesth. 1984;56:581-5.
24. Scott NB, Kehlet H. Regional anaesthesia and surgical morbidity. Br J Surg. 1988;75:299-304.
25. Roy RC. Choosing general versus regional anesthesia for the elderly. Anesthesiol Clin North America. 2000;18:91-104, vii.
26. O'Hara DA, Duff A, Berlin JA, Poses RM, Lawrence VA, Huber EC, et al. The effect of anesthetic technique on postoperative outcomes in hip fracture repair. Anesthesiology. 2000;92:947-57.
27. Haan J, van Kleef JW, Bloem BR, Zwartendijk J, Lanser JB, Brand R, et al. Cognitive function after spinal or general anesthesia for transurethral prostatectomy in elderly men. J Am Geriatr Soc. 1991;39:596-600.
28. Koval KJ, Aharonoff GB, Rosenberg AD, Schmigelski C, Bernstein RL, Zuckerman JD. Hip fracture in the elderly: the effect of anesthetic technique. Orthopedics. 1999;22:31-4.
29. Dijkstra JB, Houx PJ, Jolles J. Cognition after major surgery in the elderly: test performance and complaints. Br J Anaesth. 1999;82:867-74.
30. Stockton P, Cohen-Mansfield J, Billig N. Mental status change in older surgical patients. Cognition, depression, and other comorbidity. Am J Geriatr Psychiatry. 2000;8:40-6.
31. Singh J, Ranjit S, Shrestha S, Sharma R, Marahatta SB. Effect of preloading on hemodynamic of the patient undergoing surgery under spinal anaesthesia. Kathmandu Univ Med J. 2010;8:216-21.
32. Shadle B, Barbaro C, Waxman K, Connor S, Von Dollen K. Predictors of postoperative urinary retention. Am Surg. 2009;75:922-4.
33. Urwin SC, Parker MJ, Griffiths R. General versus regional anaesthesia for hip fracture surgery: a meta- analysis of randomized trials. Br J Anaesth. 2000;84:450-5.
34. Laxenaire MC, Auroy Y, Clergue F, Pequignot F, Jougla E, Lienhart A. Organisation et techniques de l'anesthésie. Ann Fr Anesth Réanim. 1998;17:1317-23.
35. Marrocco-Trischitta MM, Bandiera G, Camilli S, Stillo F, Cirielli C, Guerrini P. Remifentanil conscious sedation during regional anaesthesia for carotid endarterectomy: rationale and safety. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2001;22:405-9.
36. Servin F. Physiologie du vieillissement. In: Dalens B, editor. Traité d'anesthésie générale. Paris: Arnette. 2001; Sec. I, Chap. 16, p.1-9.
37. Stanski DR, Maitre PO. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of thiopental: the effect of age revisited. Anesthesiology. 1990;72:412-22.
38. Homer TD, Stanski DR. The effect of increasing age on thiopental disposition and anesthetic requirement. Anesthesiology. 1985;62:714-24.
39. Muravchick S. Effect of age and premedication on thiopental sleep dose. Anesthesiology. 1984;61:333-6.
40. Russo H, Bressolle F. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of thiopental. Clin Pharmacokinet. 1998;35:95-134.
41. Peacock J, Spiers S, Mc Laughlan G, Edmondson W, Berthoud M, Reilly C. Infusion of propofol to identify smallest effective doses for induction of anaesthesia in young and elderly patients. Br J Anaesth. 1992;69:363-7.
42. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. Anesthesiology. 1999;90:1502-16.
43. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. Anesthesiology. 1998;88:1170-82.
44. Kazama T, Ikeda K, Morita K, Kikura M, Doi M, Ikeda T, et al. Comparison of the effect-site k(eO)s of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. Anesthesiology. 1999;90:1517-27.
45. Peacock JE, Lewis RP, Reilly CS, Nimmo WS. Effect of different rates of infusion of propofol for induction of anaesthesia in elderly patients. Br J Anaesth. 1990;65:346-52.

46. Gooding JM, Corssen G. Effect of etomidate on the cardiovascular system. Anesth Analg. 1977;56:717-9.
47. Arden JR, Holley FO, Stanski DR. Increased sensitivity to etomidate in the elderly: initial distribution versus altered brain response. Anesthesiology. 1986;65:19-27.
48. Strum DP, Eger EId, Unadkat JD, Johnson BH, Carpenter RL. Age affects the pharmacokinetics of inhaled anesthetics in humans. Anesth Analg. 1991;73:310-8.
49. Juvin P, Servin F, Giraud O, Desmonts JM. Emergence of elderly patients from prolonged desflurane, isoflurane, or propofol anesthesia. Anesth Analg. 1997;85:647-51.
50. Eger EIn. Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. Anesth Analg. 2001;93:947-53.
51. Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. Anesthesiology. 1994;80:606-10.
52. Kocabas S, Yedicocuklu D, Askar FZ. The neuromuscular effects of 0.6 mg/kg rocuronium in elderly and young adults with or without renal failure. Eur J Anaesthesiol. 2008;25:940-6.
53. Slavov V, Khalil M, Merle JC, Agostini MM, Ruggier R, Duvaldestin P. Comparison of duration of neuromuscular blocking effect of atracurium and vecuronium in young and elderly patients. Br J Anaesth. 1995;74:709-11.
54. Kent AP, Parker CJ, Hunter JM. Pharmacokinetics of atracurium and laudanosine in the elderly. Br J Anaesth. 1989;63:661-6.
55. Sorooshian SS, Stafford MA, Eastwood NB, Boyd AH, Hull CJ, Wright PM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in young and elderly adult patients. Anesthesiology. 1996;84:1083-91.
56. McCarthy G, Elliott P, Mirakhur RK, Cooper R, Sharpe TD, Clarke RS. Onset and duration of action of vecuronium in the elderly: comparison with adults. Acta Anaesthesiol Scand. 1992;36:383-6.
57. Young WL, Matteo RS, Ornstein E. Duration of action of neostigmine and pyridostigmine in the elderly. Anesth Analg. 1988;67:775-8.
58. McDonagh DL, Benedict PE, Kovac AL, Drover DR, Brister NW, Morte JB, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in elderly patients. Anesthesiology. 2011;114:318-29.
59. Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. J Pharmacol Exp Ther. 1987;240:159-66.
60. Owen JA, Sitar DS, Berger L, Brownell L, Duke PC, Mitenko PA. Age-related morphine kinetics. Clin Pharmacol Ther. 1983;34:364-8.
61. Matteo RS, Schwartz AE, Ornstein E, Young WL, Chang WJ. Pharmacokinetics of sufentanil in the elderly surgical patient. Can J Anaesth. 1990;37:852-6.
62. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II Model application. Anesthesiology. 1997;86:24-33.
63. Herrick IA, Gelb AW, Nichols B, Kirkby J. Patient-controlled propofol sedation for elderly patients: safety and patient attitude toward control. Can J Anaesth. 1996;43:1014-8.
64. Backlund M, Lepantalo M, Toivonen L, Tuominen M, Tarkkil P, Pere P, et al. Factors associated with post-operative myocardial ischaemia in elderly patients undergoing major noncardiac surgery. Eur J Anaesthesiol. 1999;16:826-33.
65. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, Higgins MS, Olson KF, Kelly S, et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. Jama. 1997;277:1127-34.
66. Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR, Kestin AS, Rohrer MJ, Valeri CR. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. Thromb Haemost. 1994;71:633-40.
67. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. Lancet. 1996;347:289-92.
68. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National nosocomial infections surveillance system. Am J Med. 1991;91:152S-7S.
69. Mavoungou P, Billard V, Moussaud R, Potiron L. Intérêt du monitorage de l'index bispectral de l'EEG pour le traitement de l'hypertension arterielle au cours de la chirurgie coelioscopique. Ann Fr Anesth Réanim. 2000;19:582-7.
70. Olsen H, Vernersson E, Lanne T. Cardiovascular response to acute hypovolemia in relation to age. Implications for orthostasis and hemorrhage. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2000;278:H222-H32.
71. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic responses to induction of anaesthesia in humans with propofol and etomidate. Anesthesiology. 1992;76:725-33.
72. Critchley LA, Stuart JC, Conway F, Short TG. Hypotension during subarachnoid anaesthesia: haemodynamic effects of ephedrine. Br J Anaesth. 1995;74:373-8.
73. Wu WC, Smith TS, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, et al. Operative blood loss, blood transfusion, and 30-day mortality in older patients after major noncardiac surgery. Ann Surg. 2010;252:11-7.
74. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. Anesthesiology. 2008;108:18-30.
75. Brouquet A, Cudennec T, Benoist S, Moulias S, Beauchet A, Penna C, et al. Impaired mobility, ASA status and administration of tramadol are risk factors for postoperative delirium in patients aged 75 years or more after major abdominal surgery. Ann Surg. 2010;251:759-65.
76. Wan Y, Xu J, Meng F, Bao Y, Ge Y, Lobo N, et al. Cognitive decline following major surgery is associated with gliosis, beta-amyloid accumulation, and tau phosphorylation in old mice. Crit Care Med. 2010;38:2190-8.
77. Li M, Bertout JA, Ratcliffe SJ, Eckenhoff MF, Simon MC, Floyd TF. Acute anemia elicits cognitive dysfunction and evidence of cerebral cellular hypoxia in older rats with systemic hypertension. Anesthesiology. 2010;113:845-58.
78. Hadjistavropoulos T, Herr K, Turk DC, Fine PG, Dworkin RH, Helme R, et al. An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. Clin J Pain. 2007;23:S1-43.
79. Parmelee PA, Smith B, Katz IR. Pain complaints and cognitive status among elderly institution residents. J Am Geriatr Soc. 1993;41:517-22.
80. Arunasalam K, Davenport HT, Painter S, Jones JG. Ventilatory response to morphine in young and old subjects. Anaesthesia. 1983;38:529-33.
81. Lavand'Homme P, De Kock M. Practical guidelines on the postoperative use of patient-controlled analgesia in the elderly. Drugs Aging. 1998;13:9-16.
82. Mann C, Pouzeratte Y, Boccara G, Peccoux C, Vergne C, Brunat G, et al. Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. Anesthesiology. 2000;92:433-41.
83. Brinkmann A, Seeling W, Wolf CF, Kneitinger E, Vogt N, Steinbach G, et al. Ibuprofen does not impair renal function in patients undergoing infrarenal aortic surgery with epidural anaesthesia. Intensive Care Med. 1998;24:322-8.
84. Sager MA, Franke T, Inouye SK, Landefeld CS, Morgan TM, Rudberg MA, et al. Functional outcomes of acute medical illness and hospitalization in older persons. Arch Intern Med. 1996;156:645-52.
85. Creditor MC. Hazards of hospitalization of the elderly. Ann Intern Med. 1993;118:219-23.
86. Recommandations concernant l'anesthésie du patient ambulatoire : Société française d'anesthésie et de réanimation, 1990.

Réanimation

Réanimation cardiovasculaire
Chapitres 44 à 55

Réanimation respiratoire
Chapitres 56 à 64

Réanimation rénale et métabolique
Chapitres 65 à 70

Réanimation digestive
Chapitres 71 à 77

Réanimation neurologique
Chapitres 78 à 84

Réanimation hématologique
Chapitres 85 à 88

Réanimation infectieuse
Chapitres 89 à 95

Divers
Chapitres 96 à 97

CHOC HÉMORRAGIQUE 44

Anatole HARROIS, Adrien BOUGLÉ et Jacques DURANTEAU

Le choc hémorragique se caractérise par une diminution aiguë du volume sanguin circulant responsable d'une baisse du retour veineux. Les étiologies les plus fréquentes sont les traumatismes, les interventions chirurgicales lourdes, les hémorragies de la délivrance et les hémorragies digestives. La réponse adaptative initiale de l'organisme consiste en une stimulation du système sympathique qui induit une redistribution du volume sanguin résiduel vers les organes vitaux que sont le cerveau et le cœur au détriment d'autres circulations moins prioritaires. Ainsi, la stimulation sympathique s'accompagne d'une diminution des débits sanguins et des apports énergétiques (diminution des apports en oxygène et en glucose) dans les territoires vasculaires splanchniques, rénaux et musculocutanés. Il existe alors, au niveau de ces territoires, un risque de déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène et en composants énergétiques susceptible d'induire des altérations ischémiques des fonctions cellulaires avec, par voie de conséquence, des altérations des fonctions des organes.

Lors de la réanimation du choc hémorragique, ces lésions ischémiques peuvent être aggravées par la reperfusion des territoires ischémiques du fait de la libération de médiateurs toxiques, en particulier d'espèces radicalaires de l'oxygène (ERO), et du développement d'une réaction inflammatoire systémique liée aux lésions d'ischémie-reperfusion et aux lésions tissulaires générées par un éventuel traumatisme associé. Les lésions cellulaires sont d'autant plus importantes que la durée et l'intensité du choc sont prolongées.

Ainsi, la physiopathologie du choc hémorragique résulte de l'interaction complexe existant entre la réponse neuro-humorale induite par la baisse brutale du volume sanguin circulant et la réponse inflammatoire déclenchée par les lésions traumatiques et les lésions ischémiques.

Le praticien devra non seulement traiter la cause de l'état de choc hémorragique mais aussi tenter de limiter l'intensité de la réponse inflammatoire pour limiter au maximum la pérennisation de l'état de choc et l'évolution vers le syndrome de défaillance multiviscérale. La priorité thérapeutique est donc de stopper au plus vite le saignement. Tant que ce saignement n'est pas contrôlé, le rôle de l'anesthésiste et du réanimateur sera de maintenir une hémodynamique et des apports en oxygène suffisants pour limiter l'hypoperfusion des organes et l'ischémie tissulaire.

Dans la suite de ce chapitre, nous nous proposons de faire une revue des mécanismes physiologiques d'adaptation de l'organisme à l'hémorragie et de discuter les méthodes d'exploration diagnostique en particulier dans deux situations que sont la traumatologie et l'hémorragie digestive. Enfin, les manœuvres de réanimation communes à tous types d'hémorragie seront abordées avec quelques spécificités concernant la traumatologie. Même si la prise en charge des hémorragies de la délivrance a de nombreux points communs avec les autres causes de choc hémorragique, cette entité ne sera pas spécifiquement traitée dans ce chapitre.

Physiopathologie du choc hémorragique

Adaptation de l'organisme à l'hémorragie

Lors d'une hémorragie, des mécanismes adaptatifs sont immédiatement mis en jeu pour limiter les effets de l'hypovolémie sur la perfusion des organes et des tissus. Ces mécanismes adaptatifs interviennent au niveau macrocirculatoire par la modulation du système nerveux autonome, et au niveau cellulaire par une adaptation de la bio-énergétique cellulaire.

L'hémorragie est à l'origine d'une perte de volume sanguin face à laquelle l'organisme s'adapte par une stimulation sympathique intense. La stimulation sympathique est initiée par le biais des barorécepteurs artériels carotidiens et aortiques (barorécepteurs à haute pression) ainsi que par les barorécepteurs cardiopulmonaires à basse pression. Les barorécepteurs sont des mécanorécepteurs sensibles à la déformation des vaisseaux dont les afférences font relais au niveau d'un noyau bulbaire : le noyau du tractus solitaire (NTS). À l'état de base, le NTS est stimulé en permanence par un tonus nerveux en provenance des afférences baroréflexes. Cette stimulation du NTS active les neurones parasympathiques et inhibe les neurones sympathiques. Lors d'une hémorragie, la diminution de la volémie et de la pression artérielle conduit à une moindre stimulation des baroréflexes et à une diminution du trafic nerveux afférent et donc à une moindre stimulation du NTS. Il se produit alors une diminution de l'inhibition exercée par le NTS sur les efférences sympathiques conduisant à une augmentation de l'activité sympathique (augmentation de l'inotropisme, du chronotropisme, vasoconstriction artérielle et veineuse, stimulation du système rénine-angiotensine) et à une baisse du tonus parasympathique (tachycardie). L'activité sympathique engendre également une redistribution du volume sanguin vers les organes dits nobles que sont le cœur et le cerveau au détriment des

circulations splanchniques, rénales et musculocutanées. L'objectif de cette redistribution est de maintenir un transport en oxygène adapté aux besoins myocardiques et cérébraux.

La vasoconstriction veineuse est à l'origine d'une augmentation du retour veineux vers le cœur droit qui améliore le volume d'éjection du ventricule droit augmentant ainsi la précharge cardiaque gauche et par voie de conséquence le débit cardiaque. La pression motrice qui assure le retour veineux est définie par le gradient entre la pression veineuse périphérique et la pression veineuse centrale. La pression veineuse périphérique est la pression moyenne systémique (PSM) définie comme la pression régnant dans l'ensemble de la circulation en l'absence de débit (cœur arrêté). Cette PSM, normalement comprise entre 8 et 10 mmHg, est déterminée par le volume vasculaire, le tonus vasculaire et la capacitance des vaisseaux systémiques. Le volume vasculaire est composé d'un volume non contraint (*unstressed volume*) correspondant au volume de sang que peuvent contenir les veines sans exercer de pression sur la paroi du vaisseau, et le volume contraint (*stressed volume*) correspondant au volume de sang supplémentaire qui induit la PSM. En raison de la compliance veineuse 30 à 50 fois supérieure à la compliance artérielle, le volume non contraint réside essentiellement dans le système veineux plutôt que dans le système artériel. Ce volume constitue une réserve de sang pour l'organisme. On estime que ce volume représente 70 à 80 % du volume sanguin total. La vasoconstriction veineuse permet d'augmenter le retour veineux en diminuant la capacitance de la circulation veineuse et en mobilisant le volume non contraint. C'est le fondement de la majorité des interventions réanimatoires que sont le remplissage vasculaire (hausse du volume contraint par augmentation du volume veineux global), le pantalon antichoc (hausse de la contrainte pariétale veineuse des membres inférieurs) ou les catécholamines (hausse de la contrainte pariétale veineuse).

La vasoconstriction sympathique favorise les mouvements liquidiens transcapillaires par le biais d'une diminution de la pression hydrostatique capillaire qui favorise un passage liquidien de l'interstitium vers le capillaire. L'initiation du transfert de liquide depuis l'interstitium vers le secteur vasculaire se fait de façon différée, ce qui explique l'absence de dilution et la stabilité de l'hématocrite à la phase initiale de l'hémorragie. Toutefois, après un délai estimé à une heure, ces mouvements transcapillaires produisent une baisse de l'hématocrite responsable d'une diminution des résistances au retour veineux. Ainsi, ces mouvements transcapillaires participent à la reconstitution du retour veineux (élévation de la PSM) et du volume plasmatique.

Au total, le système nerveux sympathique entraîne une augmentation du retour veineux par une vasoconstriction veineuse, un transfert interstitiel d'eau et de sel, une hausse de la pression artérielle par vasoconstriction artérielle et une augmentation de la performance myocardique via un effet inotrope et chronotrope positif.

Face à la diminution des apports énergétiques, les tissus mettent en place une série de mécanismes compensatoires visant à maintenir un équilibre entre la production d'adénosine triphosphate (ATP) et les besoins métaboliques. En premier lieu, une augmentation de l'extraction en oxygène (EO_2) permet de compenser la baisse du transport artériel en oxygène jusqu'à un certain seuil (appelé transport artériel en oxygène critique) afin de maintenir une consommation tissulaire en oxygène (VO_2) constante [1]. Au-delà de ce seuil critique, l'augmentation de l'EO_2 est insuffisante pour permettre un maintien de la VO_2. À ce stade, pour maintenir ses fonctions essentielles, la cellule utilise le métabolisme anaérobie pour assurer une production minimale d'ATP. La mise en jeu de ce métabolisme anaérobie se traduit par la formation de lactate et de protons. Plusieurs études [2, 3] suggèrent que les cellules seraient capables de diminuer leur métabolisme (suppression de certaines synthèses protéiques dont celle des sous-unités α_1 et β_1 de la Na^+-K^+-ATPase) face à la baisse des apports énergétiques afin de mettre en adéquation leurs besoins métaboliques et la production limitée d'ATP par voie anaérobie. Ce phénomène adaptatif, appelé conformance, est déclenché par une production mitochondriale de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) [4].

Pérennisation du choc hémorragique et ses conséquences

Lorsque l'état de choc hémorragique perdure, il peut survenir une dysfonction d'organe pouvant mener à la défaillance multiviscérale. Effectivement, lorsque les mécanismes adaptatifs sont dépassés, il survient des phénomènes d'ischémie-reperfusion, d'acidose locale et d'inflammation systémique qui entraînent une souffrance cellulaire. L'endothélium, interface entre les tissus et le sang, est la première cible des phénomènes d'ischémie-reperfusion [5]. Les cellules endothéliales jouent un rôle majeur dans la régulation de la perfusion tissulaire via le métabolisme du monoxyde d'azote (NO). Les phénomènes d'ischémie-reperfusion sont à l'origine d'une dysfonction précoce de la cellule endothéliale [5] caractérisée par une réduction de la production de NO [6]. Par le biais du NO, l'endothélium joue un rôle essentiel dans le recrutement de nouvelles unités vasculaires pour augmenter l'EO_2 au cours d'une hypoxie. De plus, le NO inhibe l'agrégation plaquettaire, possède un rôle anti-oxydant et limite l'adhésion leucocytaire au niveau de la microcirculation. Enfin, le NO intervient comme régulateur métabolique de la respiration mitochondriale en diminuant l'activité de la chaîne respiratoire mitochondriale lors d'une hypoxie cellulaire.

L'altération des cellules endothéliales provoque une perte de leurs propriétés structurelles et membranaires aboutissant à un œdème cellulaire et à une fuite plasmatique du secteur intravasculaire vers le secteur interstitiel. La constitution de ces œdèmes cellulaires endothéliaux et interstitiels provoque une diminution de la lumière capillaire et une augmentation des résistances hydrauliques capillaires qui contribuent à l'altération de la perfusion capillaire et au développement d'une hypoxie tissulaire. La constitution d'œdèmes interstitiels va également contribuer à l'hypoxie tissulaire par le biais de troubles de la diffusion de l'oxygène (augmentation des distances intercapillaires).

Sous l'effet des médiateurs pro-inflammatoires, l'endothélium exprime à sa surface des molécules d'adhésion leucocytaires [E-sélectine, P-sélectine, ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*)]. Les polynucléaires adhèrent aux cellules endothéliales et aggravent l'augmentation des résistances hydrauliques capillaires. L'altération des cellules endothéliales provoque également une perte des propriétés anticoagulantes de l'endothélium avec une activation de facteurs procoagulants comme l'expression du facteur tissulaire qui est l'initiateur principal de la coagulation [7]. Ainsi, des phénomènes de coagulation intravasculaire peuvent contribuer à l'altération de la microcirculation.

Enfin, survient dans un deuxième temps une altération de la réponse immunitaire qui limite les capacités de défense de l'organisme vis-à-vis de l'infection. Il est actuellement reconnu que la réponse inflammatoire induite par le choc hémorragique est suivie d'une diminution de la réponse immunitaire innée et acquise associée à une augmentation de la susceptibilité aux infections.

Diagnostic clinique du choc hémorragique

Les signes cliniques d'hypovolémie sont la traduction clinique des mécanismes physiologiques d'adaptation de l'organisme à la spoliation sanguine. Ainsi, les marbrures cutanées, la froideur des extrémités, l'altération de l'état de conscience et une oligurie sont les témoins d'une hypoperfusion tissulaire et d'une vasoconstriction périphérique. La tachycardie témoigne de la stimulation sympathique et l'hypotension traduit le dépassement des mécanismes d'adaptation. Si la présence d'un ou plusieurs de ces symptômes est grave au cours d'une hémorragie, leur absence ne doit pas rassurer pour autant. Effectivement, l'adaptation physiologique à l'hypovolémie est efficace chez le patient conscient [8] et pour des réductions de l'ordre de 25 à 30 % du volume intravasculaire. Chez des patients vigiles, la réponse adrénergique parvient alors à maintenir la PA systémique et à compenser la chute du retour veineux pour des spoliations du tiers du volume sanguin. Bien évidemment, l'utilisation d'agents anesthésiques, par leurs propriétés sympatho-inhibitrices, peut démasquer une hypovolémie jusqu'alors compensée [8]. Pour une réduction du volume intravasculaire supérieure à 50 %, une bradycardie avec réduction des résistances systémiques peut s'associer à l'hypotension. Cette phase se caractérise par une inhibition centrale sympathique. La bradycardie pourrait permettre un meilleur remplissage diastolique et constituerait, en association avec la baisse de la postcharge secondaire à la sympatho-inhibition, un mécanisme ultime de protection myocardique.

Qui plus est, le terrain du patient peut rendre l'appréciation de la gravité clinique difficile. Ainsi, les patients sous bêtabloquants ont une réserve moins importante et seront hypotendus plus précocement. De même, les personnes âgées ont des capacités d'adaptation sympathique diminuées qui font survenir plus tôt l'hypotension. Dans la pathologie traumatique, la douleur participe au maintien d'un niveau de stimulation sympathique élevé et peut majorer une tachycardie. Le patient anesthésié présentera une hypotension plus précoce au cours d'une hémorragie du fait de l'inhibition sympathique des drogues anesthésiques [8]. La pression artérielle devient alors un reflet plus fiable de la volémie du patient.

La gravité d'un état de choc hémorragique s'appréciera donc sur un ensemble de facteurs puisque aucun critère isolé n'est parfaitement fiable. Cependant, certains signes doivent alarmer le clinicien tels une tachycardie supérieure à 120 par minute, une altération de l'état de conscience ou une hypotension, qui doivent rapidement faire débuter des manœuvres de réanimation. À l'extrême, une bradycardie associée à une hypotension est une urgence vitale imposant une expansion volémique en urgence.

Trois situations cliniques dominent les étiologies d'un choc hémorragique : la pathologie traumatique, les hémorragies digestives et les chirurgies lourdes. D'autres situations moins fréquentes tels les surdosages en anticoagulant ou les hémorragies obstétricales (hémorragie de la délivrance, grossesse extra-utérine) peuvent également être à l'origine d'un choc hémorragique.

Hémorragies digestives

Si les hémorragies digestives sont souvent faciles à diagnostiquer, du fait de leur extériorisation, la localisation exacte du saignement peut s'avérer difficile. En effet, si l'hématémèse implique spécifiquement un saignement digestif haut le plus souvent identifiable au cours d'une fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD), les rectorragies ou les mélénas peuvent résulter d'une lésion située n'importe où sur le tube digestif. Effectivement, l'origine d'une rectorragie n'est pas forcément colique et une hémorragie digestive haute peut s'extérioriser exclusivement par voie basse avec un aspect de sang rouge réalisant alors une hématochézie. Ainsi, il est de mise de poser une sonde gastrique dans un contexte de rectorragie afin d'authentifier éventuellement un saignement du tractus digestif haut. L'absence de sang lors de l'aspiration gastrique n'exclut cependant pas forcément l'origine duodénale de l'hémorragie. L'examen de première intention à réaliser en cas d'état de choc hémorragique sur rectorragie est donc une FOGD à la recherche d'un saignement œsogastroduodénal dont le traitement perendoscopique est souvent possible ou oriente rapidement vers une chirurgie d'hémostase. Dans un deuxième temps, on réalise une exploration basse par coloscopie, qui n'est pas évidente dans ce contexte puisque aucune préparation n'est possible. Toutefois, si la coloscopie ne permet pas le repérage de la lésion hémorragique, ou si elle n'est pas disponible, il est possible de réaliser un scanner avec injection de produit de contraste afin de détecter le saignement actif et orienter ainsi le chirurgien dans la zone potentielle à réséquer. Le saignement est dans la plupart des cas colique sur une angiodysplasie ou un diverticule sigmoïdien.

Choc hémorragique traumatique

Si les hémorragies digestives et obstétricales sont focales et ne concernent en général qu'une lésion unique, la traumatologie est, quant à elle, source de complexité du fait de l'association potentielle de plusieurs lésions hémorragiques. Il existe de plus un risque de saignement intracérébral dangereux par sa localisation et par la compression des structures qu'il entraîne. Des explorations complémentaires sont donc indispensables afin d'obtenir un bilan lésionnel complet permettant de hiérarchiser les interventions thérapeutiques. Ces explorations sont précocement orientées par le premier bilan lésionnel réalisé sur le terrain. En effet, il est important de pouvoir orienter correctement les patients vers un centre disposant d'un plateau technique adapté à la prise en charge des différentes lésions traumatiques possibles (neurochirurgie, chirurgie thoracique et cardiovasculaire, radiologie interventionnelle).

Lors de l'accueil du polytraumatisé en milieu hospitalier, le bilan et les investigations doivent être rapides afin de permettre un contrôle du saignement le plus précoce possible. Une radiographie du thorax de face et une radiographie de bassin sont systématiquement réalisées au lit du patient afin de juger respectivement de la nécessité d'un drainage pleural en urgence et d'un traumatisme du bassin source d'hémorragie importante. L'échographie a pris une place majeure dans la prise en charge des patients polytraumatisés.

En effet, elle permet, par le biais de la FAST (*Focused assessment of the sonographic examination of trauma patients*) d'explorer en quelques minutes les plèvres, le péricarde, l'abdomen et même les flux intracrâniens au niveau des artères cérébrales moyennes permettant d'apprécier la perfusion cérébrale. Cette phase initiale permet de proposer au patient instable un traitement radiologique ou chirurgical immédiat. En cas de stabilité, l'exploration ultérieure se réalise à l'aide d'une imagerie scannographique corps entier qui permet un bilan lésionnel complet.

Au cours de la prise en charge d'un patient polytraumatisé, il convient d'éviter quelques pièges fréquents qui peuvent simuler à tort un état de choc hémorragique. Ainsi, une tachycardie associée à un collapsus cardiovasculaire doit amener à rechercher un pneumothorax compressif nécessitant alors un drainage en urgence. Certaines lésions hémorragiques de surface, dont le saignement est minime en apparence, peuvent être source de déglobulisation importante et ne doivent pas être négligées. Les plaies de scalp font partie de ces lésions et doivent être systématiquement recherchées et suturées car elles peuvent passer inaperçues lorsqu'elles sont situées sur la face dorsale du malade. Les saignements faciaux et notamment les épistaxis doivent également être contrôlés par le biais de sondes à ballonnet si nécessaire.

Enfin, une atteinte médullaire peut être à l'origine d'un bloc sympathique qui peut diminuer considérablement les capacités d'adaptation du patient à l'hypovolémie. Le retentissement sera d'autant plus important que le niveau lésionnel est haut situé.

Prise en charge du choc hémorragique

Remplissage vasculaire

Le remplissage vasculaire est la première intervention thérapeutique à entreprendre. On doit avoir recours à des voies d'abord vasculaire fiables. Initialement, la priorité est donnée aux voies veineuses périphériques en utilisant des cathéters de gros diamètre (14 ou 16 G) qui permettent d'obtenir des débits de perfusion importants. Dans le cadre d'un choc hémorragique traumatique (voire d'une hémorragie digestive), un cathétérisme veineux fémoral peut être réalisé en complément des voies veineuses périphériques à l'admission en salle de déchocage. Cette voie permet la mise en place rapide de désilets de gros diamètre qui rendent optimale l'utilisation d'accélérateurs-réchauffeurs de perfusions. Ces appareils, efficaces pour augmenter le débit, permettent de plus de limiter la déperdition thermique liée à la perfusion de solutés froids. Ce cathétérisme est une voie d'abord facile, rapide et ne présentant que peu de complications. L'utilisation d'un abord fémoral permet, par le même opérateur, la pose du même côté d'un cathéter artériel pour obtenir un monitorage continu de la PA. En cas de traumatisme du bassin ou abdominal, on s'assure de disposer également d'un abord vasculaire dans le territoire cave supérieur.

Le choix d'un soluté pour le remplissage vasculaire fait toujours l'objet d'un débat intense et doit se faire entre deux types de soluté que sont les colloïdes et les cristalloïdes. Il n'existe pas actuellement de preuve formelle de la supériorité d'un type de soluté sur l'autre. La méta-analyse la plus récente réalisée chez des patients de réanimation (chirurgie lourde, traumatisés, brûlés et septiques) ne montre pas qu'un remplissage vasculaire basé sur des colloïdes permette de diminuer la mortalité par rapport à une utilisation de cristalloïdes [9]. Cependant, comme toutes les méta-analyses sur ce thème, celle-ci étudie une population hétérogène de patients et nous manquons d'études spécifiques sur les patients en choc hémorragique. Une autre méta-analyse récente, incluant 10 382 patients dans 69 études cliniques publiées depuis 2002, rapporte que l'utilisation de différentes solutions d'hydroxyéthylamidons (HES) est associée avec une insuffisance rénale aiguë et une altération de la coagulation [10]. Mais, il est important de noter que cette méta-analyse est fortement influencée par l'étude VISEP réalisée chez des patients septiques [11]. Dans ce travail, un HES d'ancienne génération était utilisé (200/0,5) avec des doses dépassant les doses maximales recommandées. Récemment, une étude randomisée en double aveugle a été réalisée spécifiquement chez des patients victimes d'un traumatisme ouvert ou fermé qui nécessitaient plus de 3 litres d'expansion [12]. Chez les 67 patients victimes d'un traumatisme ouvert, l'utilisation de colloïdes [HES (130/0,4)] était associée à une meilleure clairance du lactate et une réduction de l'insuffisance rénale. Cependant, ces effets n'étaient pas retrouvés dans le groupe de patients victimes d'un traumatisme fermé. Dans ce groupe, les patients qui recevaient du HES (130/0,4) étaient plus sévèrement traumatisés que ceux du groupe NaCl 0,9 % (*injury severity score* 30 versus 18).

Les dernières recommandations européennes [13] préconisent de débuter le remplissage vasculaire avec des cristalloïdes et d'envisager l'utilisation de colloïdes face à un patient instable hémodynamiquement. Parmi les colloïdes, les hydroxyéthylamidons sont à utiliser dans les limites recommandées (33 mL/kg) du fait des craintes d'insuffisance rénale, de troubles de l'hémostase et de prurit. La quantité de fluide à perfuser pour obtenir une expansion vasculaire comparable n'est pas équivalente pour les cristalloïdes et les colloïdes. Il est nécessaire d'administrer des volumes de cristalloïdes deux à quatre fois plus importants pour obtenir une expansion volémique comparable à celle obtenue avec les colloïdes.

Quel que soit le produit choisi, il faut toujours avoir à l'esprit que le remplissage vasculaire induit une dilution, en particulier une dilution des facteurs de la coagulation. Ainsi, un remplissage vasculaire important par colloïdes ou cristalloïdes est à même d'aggraver la coagulopathie induite par le choc hémorragique via la triade acidose, hypothermie et hémodilution. Le remplissage vasculaire massif doit donc s'accompagner d'un monitorage attentif de l'hémostase biologique afin d'appliquer sans retard une stratégie transfusionnelle rigoureuse.

Il est essentiel également de limiter l'hypothermie induite par le remplissage vasculaire. En effet, elle entraîne une altération des fonctions plaquettaires et des facteurs de la coagulation. Les tests de coagulation effectués au laboratoire à 37 °C peuvent être faussement rassurants en cas d'hypothermie et ne pas refléter l'hémostase réelle du patient.

Le sérum salé hypertonique (SSH) apparaît comme un outil supplémentaire intéressant dans l'arsenal thérapeutique à la disposition du clinicien. En effet, le SSH possède plusieurs effets potentiellement bénéfiques. L'administration de 250 mL d'une solution à 7,5 % de NaCl (habituellement associé à des macromolécules) induit une expansion volémique supérieure à celle provoquée par une expansion identique de sérum physiologique, en raison d'un transfert liquidien du secteur interstitiel et

intracellulaire (endothélium) vers le secteur vasculaire [14]. Le SSH augmente le débit cardiaque par amélioration du retour veineux, par augmentation de l'inotropisme et du chronotropisme et par réduction de la post-charge. De plus, le SSH possède un effet identique au mannitol à osmolarité égale sur la pression intracrânienne. Cependant, des essais cliniques récents contrôlés bien menés n'ont pas pu mettre en évidence une amélioration de la survie après utilisation de SSH [15, 16]. Bulger et al., dans une étude randomisée en double aveugle monocentrique chez 209 patients présentant un traumatisme fermé et une hypotension préhospitalière (PAS < 90 mmHg), n'ont pas retrouvé d'effet positif de l'administration de SSH + dextran par rapport au Ringer lactate® sur la prévention des dysfonctions d'organes, en particulier le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [15]. Il était cependant intéressant de constater que SSH + dextran réduisait l'incidence du SDRA dans le sous-groupe de patients recevant plus de 10 unités de culots globulaires dans les premières 24 heures. Récemment, dans une étude multicentrique, randomisée en double aveugle, chez 853 patients en choc hémorragique (PAS ≤ 70 mmHg ou PAS 71-90 mmHg associée à FC ≥ 108 bpm), aucun effet bénéfique sur la mortalité n'a pu être mis en évidence après l'administration préhospitalière de SSH ± Dextran [16]. Dans cette étude, il était même observé une surmortalité dans les groupes SSH (SSH et SSH + dextran) chez les patients qui ne recevaient pas de culots globulaires dans les premières 24 heures. Pour expliquer cet effet, les auteurs évoquaient la possibilité que l'administration de SSH masque les signes d'hypovolémie et retarde le diagnostic de choc hémorragique [16]. L'administration de SSH en pré-hospitalier n'a également pas démontré son efficacité pour améliorer le pronostique neurologique à six mois des patients traumatisés crâniens [17].

Amines vasopressives

Le recours à des amines vasopressives peut être nécessaire à la phase précoce et à la phase tardive du choc hypovolémique.

En effet, à la phase précoce, la mise en route d'un agent vasopresseur est recommandée si le remplissage vasculaire ne permet pas d'obtenir une pression artérielle suffisante. Ce point est essentiel car une restauration rapide de la pression artérielle est impérative pour assurer une pression de perfusion et un débit sanguin tissulaire suffisants pour prévenir une hypoperfusion tissulaire. L'effet recherché est un effet α-adrénergique prédominant afin de restaurer la PA grâce à une vasoconstriction artérielle et à une augmentation du retour veineux secondaire à une vasoconstriction veineuse. Il peut être proposé d'introduire un vasopresseur si une expansion volémique de 1000 mL s'avère insuffisante pour restaurer la PA. La norépinéphrine, du fait de son action α-adrénergique prédominante et de son faible pouvoir tachycardisant, peut être recommandée en première intention. L'introduction d'un vasopresseur ne doit pas faire oublier que le remplissage vasculaire reste le traitement du choc hémorragique. L'usage d'un vasopresseur ne se conçoit que pour aider le clinicien à corriger rapidement l'hypotension et permettre de réaliser une expansion volémique efficace et raisonnable. Une étude multicentrique menée dans des *trauma centers* américains suggère que l'introduction précoce de vasopresseurs dans les chocs hémorragiques traumatiques pourrait aggraver le taux de mortalité. Mais cette étude souffre de nombreuses limitations. Avant tout, elle a été construite pour évaluer le devenir des traumatismes fermés et non pour évaluer les effets d'une introduction précoce des vasopresseurs. Les patients qui recevaient des vasopresseurs étaient les plus graves et il est difficile d'établir formellement si la différence de mortalité était liée à la différence de gravité des patients ou à l'administration de vasopresseurs. Enfin, plusieurs vasopresseurs ont été utilisés et la phényléphrine apparaissait le plus délétère. Les limites de cette étude atténuent sa portée.

Leur utilisation peut également s'avérer nécessaire lors de l'induction d'une anesthésie. En effet, les agents anesthésiques peuvent majorer la diminution de PA par leurs effets sympathoinhibiteurs. L'agent vasopresseur est titré afin d'obtenir un objectif de pression artérielle puis des réajustements volumiques sont réalisés sur l'évolution de la pression artérielle ou sur des indices de précharge dépendance.

Le recours précoce à un agent vasopresseur pourrait contribuer à éviter un remplissage vasculaire excessif associé à une dilution des facteurs d'hémostase. Dans un modèle murin de choc hémorragique non contrôlé, Poloujadoff et al. [18] ont montré que l'association de doses raisonnables de noradrénaline au remplissage vasculaire améliore significativement la survie des animaux et diminue le saignement.

L'introduction précoce de vasopresseurs est intéressante également lors de l'association d'un choc hémorragique et d'un traumatisme crânien sévère. En effet, la prévention des lésions cérébrales ischémiques secondaires impose un contrôle strict de la pression artérielle, nécessitant fréquemment l'emploi de vasopresseurs pour assurer une pression de perfusion cérébrale satisfaisante. Dans ce cas une PA systolique supérieure ou égale à 120 mmHg sera recherchée jusqu'à l'obtention d'un monitorage de la pression intracrânienne.

À la phase tardive du choc hémorragique réanimé (souvent après réalisation de l'hémostase), le recours aux vasopresseurs peut être justifié devant un profil hémodynamique hyperkinétique et vasoplégique lié à un syndrome inflammatoire avec une augmentation du débit cardiaque et une baisse des résistances vasculaires.

Quels objectifs de remplissage vasculaire et de pression artérielle ?

Au cours de la réanimation du choc hémorragique, il faut éviter d'aggraver le saignement tout en assurant une perfusion d'organes en respectant des objectifs de remplissage vasculaire et de pression artérielle. En effet, le remplissage vasculaire induit une hémodilution et favorise l'hypothermie qui peuvent contribuer au développement d'une coagulopathie et empêcher la formation d'un caillot. Par ailleurs, il est essentiel d'être attentif aux objectifs de PA si le saignement n'est pas contrôlé. Un niveau de PA excessif peut favoriser le saignement en empêchant la formation du caillot.

Deux concepts ont émergé au cours des dernières années : le concept de *low volume ressuscitation* et le concept de *hypotensive ressuscitation*. Souvent ces deux concepts sont confondus. En effet, la stratégie de remplissage vasculaire s'inscrit en partie dans le même cadre de discussion que l'objectif de pression artérielle au cours de la réanimation du choc hémorragique car les deux paramètres sont intriqués. Plusieurs études expérimentales ont rapporté qu'un remplissage trop abondant à la phase précoce favorisait le resaignement. Ce concept a été testé chez les patients en 1994 par Bickell et al. qui ont comparé une

stratégie de remplissage immédiat versus un remplissage retardé chez 598 patients présentant une PA systolique inférieure ou égale à 90 mmHg à la prise en charge d'un traumatisme pénétrant du tronc. Les auteurs ont montré que la mortalité était significativement abaissée chez les patients « sans remplissage immédiat ». Le risque relatif de décès dans le groupe « remplissage immédiat » était de 1,26 (1,00-1,58) [19]. Le concept proposé par Bickell et al. était alors d'amener au plus vite le patient au centre de traumatologie sans réaliser d'expansion volémique. Cette étude ne permet pas de recommander une telle stratégie dans les traumatismes fermés, lors de temps prolongés de transport vers le centre de traumatologie et chez des patients présentant des comorbidités. Récemment, une étude rétrospective issue du registre américain de traumatologie [20] portant sur 776 734 patients conclut qu'un remplissage vasculaire pré-hospitalier induit une mortalité supérieure (odds ratio : 1,11 ; 95 % ; CI : 1,05-1,17) par rapport aux patients n'ayant pas reçu de remplissage vasculaire. Le degré de remplissage vasculaire initial reste donc une question en suspens. Il semble logique de prévenir l'apparition d'une hémodilution en limitant le remplissage vasculaire au minimum nécessaire, en adoptant une stratégie transfusionnelle agressive afin de maintenir le mieux possible une hémostase biologique par un apport précoce et anticipé de plasmas frais congelés (PFC) et de fibrinogène et en réalisant le plus rapidement possible une hémostase chirurgicale ou radio-interventionnelle.

Le niveau optimal de pression artérielle qu'on doit maintenir au cours de la réanimation du choc hémorragique est sujet à débat. En effet, les lésions occasionnées par le traumatisme comprennent des lésions artérielles et artériolaires dont le débit de saignement dépend du niveau de pression qui règne à l'intérieur des vaisseaux. Tant que le saignement n'est pas contrôlé, une pression artérielle élevée peut favoriser et entretenir le saignement. L'objectif initial est donc de contrôler au plus vite le saignement et de maintenir une PA minimale afin de limiter les hypoperfusions tissulaires. Mais, on ne tentera pas de normaliser la PA tant que l'hémostase chirurgicale et/ou artériographique n'est pas réalisée. Il n'existe pas actuellement de consensus sur le niveau optimal de PA à atteindre. Dutton et al. [21] ont testé le retentissement en termes de mortalité d'un remplissage vasculaire titré sur une cible de PA moyenne de 70 mmHg versus un remplissage vasculaire titré sur une cible supérieure à 100 mmHg. Aucune différence de mortalité n'a été observée dans cette étude. Mais le faible nombre de patients étudiés ne permet pas de mettre en évidence une différence de mortalité, et dans le groupe PA moyenne 70 mmHg, la PA moyenne avant l'arrêt de l'hémorragie était égale à 100 mmHg. Sur la base de cette étude, il est donc impossible de conclure formellement sur le bien-fondé d'une PA moyenne égale à 70 mmHg. Morrison et al. [22], dans une étude randomisée monocentrique, chez 90 patients en choc hémorragique qui nécessitaient une intervention chirurgicale (laparotomie ou thoracotomie pour contrôle de l'hémorragie), ont comparé une stratégie de réanimation peropératoire « basse pression » (PAM = 50 mmHg) versus une stratégie « haute pression » (PAM = 65 mmHg). La stratégie « basse pression » a induit une réduction significative des besoins transfusionnels, du remplissage vasculaire, de la coagulopathie postopératoire et des risques de décès. Cependant, dans cette étude il n'y avait pas de différences de PAM entre les deux groupes (64,4 mmHg versus 68,5 mmHg) en dépit d'objectifs de PAM différents. Les auteurs expliquent cette absence de différence de PAM par une rapidité accrue du contrôle du saignement dans le groupe « basse pression » entraînant une remontée spontanée de la PA dans ce groupe.

Les recommandations européennes relatives à la gestion de l'hémorragie post-traumatique, recommandent d'avoir un objectif de PA systolique de 80 à 100 mmHg jusqu'à la réalisation de l'hémostase [13].

Transfusion et restauration de l'hémostase biologique

Dans une situation d'hémorragie grave, de nombreux facteurs s'associent à des degrés divers pour aboutir à une coagulopathie :

– **phénomène de « perte-dilution »** : la perte sanguine induit une perte des facteurs de la coagulation et des plaquettes. Cette diminution directe des facteurs s'associe à l'hémodilution secondaire au remplissage vasculaire par des solutés cristalloïdes ou colloïdes ;

– **activation excessive de la coagulation** : l'activation adaptée de la coagulation en réponse à la lésion hémorragique peut devenir excessive sous l'effet de phénomènes locaux ou généraux. Ainsi, dans la coagulopathie des patients traumatisés (*acute coagulopathy of trauma*, ACOT), le traumatisme tissulaire provoque des lésions endothéliales et une réaction inflammatoire locale puis systémique qui sont sources de production importante de facteur tissulaire capable avec le facteur VII circulant d'activer excessivement la coagulation ;

– **fibrinolyse** : face à une activation excessive de la coagulation, une réponse fibrinolytique importante peut apparaître secondairement et dépasser son rôle physiologique de contrôle de la coagulation. La fibrinolyse porte alors sur les polymères de fibrine constituant le caillot, mais aussi sur le fibrinogène « natif », majorant ainsi l'hypofibrinogénémie ;

– **hypothermie** : l'hypothermie favorise l'altération des fonctions plaquettaires, l'exagération de la fibrinolyse et diminue l'activité des facteurs de la coagulation. Elle est fréquente dans le contexte de la traumatologie. Elle peut être favorisée par un remplissage vasculaire important ;

– **acidose métabolique** : l'acidose métabolique favorise la coagulopathie par le biais d'une inhibition de l'activité des facteurs de la coagulation (pH ≤ 7,20 du déficit profond de la production de thrombine), d'une augmentation de la dégradation du fibrinogène et d'une diminution des fonction plaquettaires ;

– **hypocalcémie** : elle est favorisée en l'absence de transfusion par un état de choc hémorragique mais également par l'hémodilution induite par les solutés colloïdes. En cas de transfusion massive, les résidus de citrate contenus dans les produits sanguins peuvent également mener à une hypocalcémie ;

– **anémie** : les globules rouges ont un rôle hémostatique important. Leurs flux maintiennent les plaquettes à proximité des cellules endothéliales et ils sont capables d'activer les fonctions plaquettaires.

Les risques de coagulopathie sont différents en fonction du contexte. Ainsi, dans l'hémorragie survenant lors d'un geste de chirurgie réglée ou d'une hémorragie digestive, le contrôle rapide du saignement par le chirurgien ou par l'endoscopiste et la restauration rapide de la volémie, des pertes en globules rouges (GR) et en facteurs de la coagulation permettent d'éviter ou de limiter cette coagulopathie au seul phénomène de « perte-dilution ». En revanche, cette coagulopathie apparaît fréquente dans les chocs

hémorragiques traumatiques (de 10 à 34 % des patients traumatisés) [23]. Elle est présente très précocement, dès l'installation du choc hémorragique et est d'autant plus importante que le traumatisme et le choc hémorragique qui en résultent sont sévères. Ces troubles complexes de la coagulation majorent le risque de mortalité des patients polytraumatisés. Leur correction passe par la transfusion de concentrés de globules rouges (CGR), de facteurs de la coagulation et de concentrés plaquettaires (CP).

Dans le choc hémorragique, l'emploi de CGR doit être rapidement institué pour maintenir un transport en oxygène. Les objectifs de la transfusion en termes de taux d'hémoglobine sont variables d'un patient à l'autre en fonction des antécédents et du type de lésion traumatique (présence ou non d'un traumatisme crânien). L'apport d'érythrocytes est jugé indispensable quand l'hémoglobine est inférieure à 7 g/dL. Il est à rappeler que, chez des patients de soins intensifs, dans des conditions hémodynamiques stables, Hebert et al. [24] ont rapporté qu'une stratégie transfusionnelle ayant comme but un taux d'hémoglobine compris entre 7 et 9 g/dL est au moins aussi efficace en termes de morbidité et de mortalité qu'une stratégie transfusionnelle visant 10 à 12 g/dL. Pour les traumatisés crâniens, l'apport de CGR est réalisé pour maintenir un taux d'hémoglobine égal à 10 g/dL. En cas d'urgence vitale immédiate, le patient peut et doit être transfusé sans la connaissance préalable de son groupe et la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) en sang O négatif (les prélèvements sanguins pour déterminer le groupe et les RAI doivent être effectués immédiatement avant l'administration des culots globulaires en urgence).

L'apport de plasma frais congelé (PFC) est nécessaire pour compenser le déficit en facteurs de coagulation afin de maintenir un taux de prothrombine supérieur à 40 %. L'administration de PFC doit être la plus précoce possible. Ceci est surtout vrai dans les chocs hémorragiques les plus sévères où il est indispensable d'anticiper les apports de produits sanguins sans attendre les résultats biologiques de l'hémostase. Plusieurs études récentes, réalisées en milieu militaire ou civil, suggèrent l'importance d'un ratio PFC/CGR proche de 1:1. Cependant, le ratio PFC/CGR reste discuté car ces études sont des études rétrospectives avec de faibles niveaux de preuve. De plus, mis à part les biais de survie, Kashuk et al. [25] suggèrent une courbe en U reliant la mortalité et le ratio PFC:CGR avec un bénéfice optimal pour un ratio PFC:CGR 1:2 avec une agravation de la mortalité pour un ratio supérieur à 1:2. La notion essentielle est d'avoir une attitude agressive pour restaurer au plus vite une hémostase biologique dans l'espoir de contrôler au plus vite le saignement. Il faut cependant garder à l'esprit les complications rapportées après l'apport de PFC comme un risque accru de survenue de SDRA et de syndrome de détresse respiratoire post-transfusionnelle (TRALI pour *transfusion-related acute lung injury*).

La transfusion de plaquettes est nécessaire en dessous de $50/10^9$ L. Ce seuil peut être porté à $100/10^9$ L en cas de traumatisme crânien.

L'objectif, en termes de taux de fibrinogène à maintenir dans le cadre d'une hémorragie grave, a été revu à la hausse dans les recommandations récentes [26]. Un objectif de fibrinogène entre 1,5 et 2 g/L est en particulier recommandé dans les dernières recommandations européennes de prise en charge de l'hémorragie grave d'origine traumatique [13]. Le rationnel de ces objectifs repose sur la correction des altérations du thrombo-élastogramme par l'administration de fibrinogène à la phase aiguë du choc hémorragique et sur des résultats expérimentaux montrant l'efficacité du fibrinogène pour réduire le saignement. L'apport de PFC ne permet de corriger que très incomplètement l'hypofibrinogénémie. Par exemple, Chowdary et al. [27] ont rapporté que l'administration de 10 à 15 mL/kg de PFC chez des patients de réanimation n'entraîne une augmentation du taux de fibrinogène que de 0,4 g/L seulement. Il faudrait en pratique une posologie d'au moins 30 mL/kg de plasma pour corriger le taux de fibrinogène de plus de 1 g/L.

Il est essentiel au sein d'une structure ayant vocation à accueillir des patients victimes d'hémorragie massive de réfléchir à des protocoles de transfusion massive et au circuit de distribution des produits sanguins. Il est clairement démontré que la mise en place de protocoles permet de réduire les délais de délivrance et d'administration des produits sanguins. La fluidité du circuit de commande et de délivrance des produits sanguins pourrait contribuer à diminuer la mortalité des patients traumatisés nécessitant une transfusion massive.

Le monitorage de la coagulation au lit du patient (thrombo-élastogramme ou détermination du temps de prothrombine) pourrait nous aider à avoir une évaluation plus rapide des troubles de la coagulation et d'adapter au mieux la gestion de notre transfusion dans une approche plus individuelle des troubles de la coagulation. Il est très intéressant de constater que l'utilisation du thrombo-élastogramme a contribué à modifier profondément la stratégie transfusionnelle de certaines équipes. Ainsi, plusieurs équipes autrichiennes ou allemandes ont actuellement une stratégie d'apport de facteurs de la coagulation basée sur l'apport de fibrinogène et de concentrés de complexe prothrombinique (CCP) en limitant l'apport de PFC.

Récemment, un essai important incluant 20 211 patients polytraumatisés [28] a montré que l'administration systématique d'acide tranexamique (dose de charge de 1 g en 10 minutes puis infusion de 1 g sur 8 heures) chez des patients en choc hémorragique s'accompagne d'une diminution de la mortalité sans aggravation des complications thrombo-emboliques. L'acide tranexamique doit donc être actuellement inclus dans les protocoles de gestion du choc hémorragique traumatique.

Devant l'échec du facteur VII à démontrer une réduction de mortalité dans le choc hémorragique, son utilisation est à discuter au cas par cas quand le choc hémorragique n'est pas contrôlé par l'hémostase chirurgicale et/ou artériographique et que l'hémostase biologique est corrigée aussi bien que possible. Il est essentiel de balancer son utilisation avec les risques réels d'accidents thrombo-emboliques.

Traitements adjuvants du choc hémorragique

Au cours de la décennie précédente, de nombreuses thérapeutiques adjuvantes ont été proposées dans la prise en charge du choc septique. La protéine C activée (APC) recombinante humaine, le contrôle strict de la glycémie, les traitements par anti-TNF, anti-endotoxines ou antagonistes de l'IL-1 se sont révélés inefficaces voire parfois délétères. Parmi ces thérapeutiques adjuvantes, les corticoïdes demeurent recommandés dans la prise en charge des chocs septiques les plus sévères, notamment lorsque les besoins en noradrénaline dépassent 0,5 µg/kg/min. Comme nous l'avons vu précédemment, un choc hémorragique, notamment

dans le cadre d'un polytraumatisme, s'accompagne d'une réaction inflammatoire intense à l'origine d'un certain degré d'insuffisance surrénale relative [29], favorisant la survenue de pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Une étude multicentrique française a démontré que l'administration d'hydrocortisone chez 149 patients polytraumatisés était associée à une diminution significative du risque de développer une pneumonie (36 % versus 51 %) et à une diminution de la durée de ventilation mécanique [30]. Les auteurs ne trouvaient pas de différence de mortalité entre les deux groupes. Il convient cependant de demeurer prudent avant de recommander l'utilisation précoce des corticoïdes après un polytraumatisme. En effet, l'étude CRASH qui étudiait l'usage des corticoïdes après traumatisme crânien grave chez plus de 10 000 patients trouvait une mortalité accrue dans le groupe corticoïdes et pas de différence en termes de pneumonies [31]. Une étude plus large semble nécessaire pour étudier l'intérêt d'une corticothérapie après polytraumatisme, notamment sur la mortalité.

La perte d'hémoglobine au cours du choc hémorragique baisse le transport en oxygène par une baisse de la volémie associée à une baisse quantitative du transporteur qu'est l'hémoglobine. Si le remplissage vasculaire restaure le débit de perfusion, seul l'apport de culots globulaires ou d'hémoglobine de synthèse peut améliorer le transport en oxygène. Les contraintes et complications associées à la transfusion font rechercher des voies de substitutions telles que les hémoglobines de synthèse. Plusieurs composés de synthèse ont été mis au point et évalués dans le cadre de l'hémorragie massive. Cependant, actuellement, aucun n'a fait la preuve de son efficacité. Un arbre décisionnel est proposé dans la Figure 44-1.

Conclusion

Malgré de nombreuses avancées ces dernières décennies dans la compréhension de la physiopathologie du choc hémorragique, sa mortalité reste élevée notamment en traumatologie. La prise en charge symptomatique de l'hémorragie doit s'articuler autour d'une stratégie visant avant tout à rétablir une pression de perfusion et un transport d'oxygène suffisants pour limiter les phénomènes d'ischémie-reperfusion dans l'attente d'un traitement étiologique chirurgical, radiologique ou endoscopique des lésions hémorragiques. Ceci passe par un remplissage vasculaire, par une introduction précoce des vasopresseurs et par la restauration de la masse sanguine et de l'hémostase biologique. Si des progrès incontestables ont été effectués dans les méthodes d'exploration lésionnelles (échographie, scanner), dans les modalités de remplissage vasculaire ainsi que dans la gestion transfusionnelle, il reste cependant de nombreuses interrogations concernant, par exemple, les solutés de remplissages, les objectifs de pression artérielle selon les lésions et le terrain du patient, la place de la chirurgie et de l'artério-embolisation et la correction de la coagulopathie.

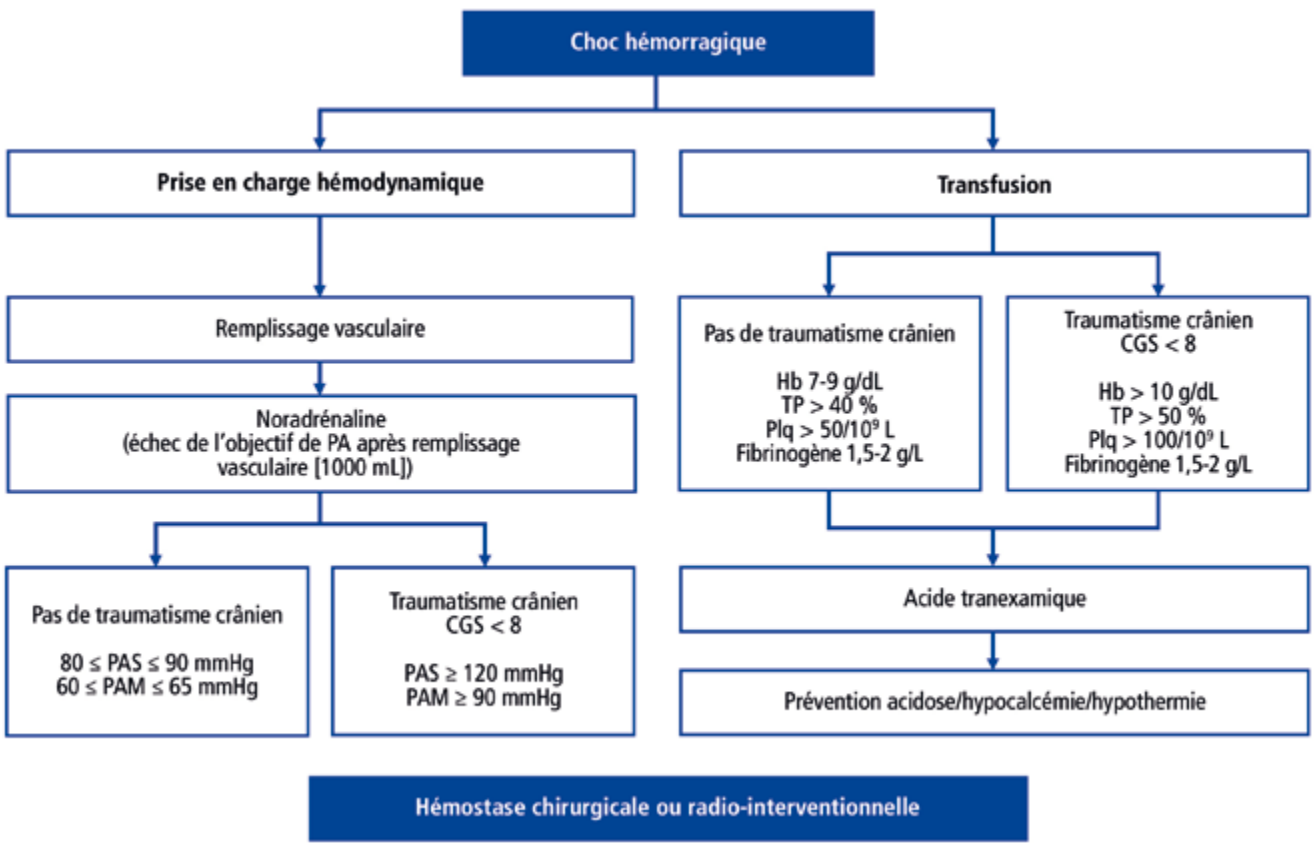


Figure 44-1 Proposition d'arbre décisionnel dans le traitement du choc hémorragique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schumacker PT, Long GR, Wood LD. Tissue oxygen extraction during hypovolemia: role of hemoglobin P50. J Appl Physiol. 1987;62:1801-7.
2. Arai AE, Pantely GA, Anselone CG, Bristow J, Bristow JD. Active downregulation of myocardial energy requirements during prolonged moderate ischemia in swine. Circ Res. 1991;69:1458-69.
3. Lee SC, Downey HF. Downregulation of oxygen demand in isoprenaline stimulated canine myocardium. Cardiovasc Res. 1993;27:1542-50.
4. Duranteau J, Chandel NS, Kulisz A, Shao Z, Schumacker PT. Intracellular signaling by reactive oxygen species during hypoxia in cardiomyocytes. J Biol Chem. 1998;273:11619-24.
5. Terada LS. Oxidative stress and endothelial activation. Crit Care Med. 2002;30(5 Suppl):S186-91.
6. Lefer AM, Tsao PS, Ma XL. Shock- and ischemia-induced mechanisms of impairment of endothelium-mediated vasodilation. Chest. 1991;100(3 Suppl):160S-3S.
7. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med. 1999;341:586-92.
8. Vatner SF, Braunwald E. Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. N Engl J Med. 1975;293:970-6.
9. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev. 2011:CD000567.
10. Groeneveld AB, Navickis RJ, Wilkes MM. Update on the comparative safety of colloids: a systematic review of clinical studies. Ann Surg. 2011;253:470-83.
11. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med. 2008;358:125-39.
12. James MF, Michell WL, Joubert IA, Nicol AJ, Navsaria PH, Gillespie RS. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). Br J Anaesth. 2011;107:693-702.
13. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. Crit Care. 2010;14:R52.
14. Mazzoni MC, Borgstrom P, Arfors KE, Intaglietta M. Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. Am J Physiol. 1988;255(3 Pt 2):H629-637.
15. Bulger EM, Jurkovich GJ, Nathens AB, Copass MK, Hanson S, Cooper C, et al. Hypertonic resuscitation of hypovolemic shock after blunt trauma: a randomized controlled trial. Arch Surg. 2008;143:139-48; discussion 149.
16. Bulger EM. 7.5% saline and 7.5% saline/6% dextran for hypovolemic shock. J Trauma. 2011;70(5 Suppl):S27-9.
17. Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, Murray LJ, Laidlaw J, Cooper G, et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;291:1350-7.
18. Poloujadoff MP, Borron SW, Amathieu R, Favret F, Camara MS, Lapostolle F, et al. Improved survival after resuscitation with norepinephrine in a murine model of uncontrolled hemorrhagic shock. Anesthesiology. 2007;107:591-6.
19. Bickell WH, Wall MJ, Jr, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. N Engl J Med. 1994;331:1105-9.
20. Haut ER, Kalish BT, Cotton BA, Efron DT, Haider AH, Stevens KA, et al. Prehospital intravenous fluid administration is associated with higher mortality in trauma patients: a national trauma data bank analysis. Ann Surg. 2011;253:371-7.
21. Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. J Trauma. 2002;52:1141-6.
22. Morrison CA, Carrick MM, Norman MA, Scott BG, Welsh FJ, Tsai P, et al. Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: preliminary results of a randomized controlled trial. J Trauma. 2011;70:652-63.
23. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackersie RC, Pittet JF. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? Ann Surg. 2007;245:812-8.
24. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion requirements in critical care investigators, Canadian critical care trials group. N Engl J Med. 1999;340:409-17.
25. Kashuk JL, Moore EE, Johnson JL, Haenel J, Wilson M, Moore JB, et al. Postinjury life threatening coagulopathy: is 1:1 fresh frozen plasma:packed red blood cells the answer? J Trauma. 2008;65:261-70; discussion 270-1.
26. Bolliger D, Gorlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. Anesthesiology. 2010;113:1205-19.
27. Chowdary P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 mL/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. Br J Haematol. 2004;125:69-73.
28. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;376:23-32.
29. Hoen S, Asehnoune K, Brailly-Tabard S, Mazoit JX, Benhamou D, Moine P, et al. Cortisol response to corticotropin stimulation in trauma patients: influence of hemorrhagic shock. Anesthesiology. 2002;97:807.
30. Roquilly A, Mahe P, Seguin P. Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma. JAMA. 2011;305:1201-9.
31. Roberts I, Yates D, Sandercock P, Farrell B, Wasserberg J, Lomas G. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364:1321-8.

45 CHOC SEPTIQUE

Marc LEONE, Julien TEXTORIS et Claude MARTIN

Définition

Les états de choc sont expliqués par une inadéquation de la balance entre la demande et les besoins en oxygène, résultant en des dommages tissulaires, puis à la mort cellulaire. Ce mécanisme est commun à tous les types de choc. En revanche, on distingue le choc quantitatif, en rapport avec une baisse de l'apport tissulaire en oxygène (choc hypovolémique, cardiogénique) et le choc distributif, en relation avec une dérégulation des débits tissulaires locaux (choc septique, choc anaphylactique) ou de l'utilisation de l'oxygène (cytopathie). Le choc septique a une définition spécifique nécessitant plusieurs critères pour confirmer le diagnostic (Tableau 45-I) :

– un syndrome de réponse inflammatoire systémique incluant deux des quatre critères suivant : tachypnée ou hypocapnie, hyperleucocytose ou leucopénie ou élévation du pourcentage de formes immatures, tachycardie et fièvre ou hypothermie ;

– une infection suspectée ou prouvée (sepsis) ;

– une dysfonction d'organe incluant une hypotension répondant au remplissage vasculaire, à une insuffisance rénale et hépatique, à une dégradation du statut neurologique, à une thrombopénie ou à une élévation de la lactatémie (sepsis grave) ;

– une hypotension réfractaire ne répondant pas au remplissage vasculaire.

En résumé, le choc septique est caractérisé par une hypotension artérielle, une vasodilatation périphérique et une hypovolémie. Pour détecter un état de choc, le marqueur de référence est le lactate qui est métabolisé dans les situations d'anaérobie. À ce jour, aucun autre marqueur n'a démontré une supériorité clinique sur le lactate en termes pronostique et diagnostique [25].

Épidémiologie

L'incidence annuelle du sepsis grave varie de 300/100 000 habitants à 1013/100 000 habitants selon les méthodes de détection [7]. On note constamment une augmentation de cette incidence d'environ 13 %. En France, le choc septique est diagnostiqué chez 14 % des 10 941 patients admis en réanimation [20]. On évalue à 7 à 10 patients en sepsis grave hospitalisés sur un lit de réanimation chaque année. Les diagnostics sont établis chez des patients déjà hospitalisés en réanimation dans un cas sur trois. En réanimation, les foyers infectieux responsables d'infection sont le poumon, l'abdomen, le système urinaire, la peau et les cathéters. Une bactériémie est identifiée chez environ 15 % des patients septiques. Les prélèvements microbiologiques sont positifs chez 70 % d'entre eux. Les cocci à Gram positif, les bacilles à Gram négatif et les anaérobies sont isolés dans 46, 62 et 4,5 % de ces prélèvements, respectivement. Les champignons sont essentiellement représentés par du *Candida*, retrouvés dans environ 15 % des échantillons [29].

La susceptibilité aux infections dépend du sexe, de l'âge et des comorbidités [9]. L'incidence globale du sepsis est supérieure chez les hommes. Les pneumonies, notamment, sont bien plus fréquentes chez les hommes. Des facteurs sociaux comme les maladies professionnelles ou le tabagisme peuvent expliquer cette surreprésentation. Toutefois, le rôle protecteur des hormones sexuelles féminines est largement démontré dans les modèles animaux. Les sujets âgés de plus de 65 ans représentent 12 % de la population et 60 % des cas de sepsis. L'âge moyen des patients en sepsis augmente au cours du temps. Un sepsis grave est identifié chez 5 % des patients traités pour un cancer. Ceci représente une incidence de 16 cas pour 1000 personnes atteintes d'un cancer chaque année.

Tableau 45-I Définitions des états septiques graves.

Variables	*Définitions*
Réponse inflammatoire systémique (au moins deux des critères suivants)	Température > 38,3 ou < 36 °C Pouls > 90 pulsations/min Fréquence respiratoire > 20 cycles/min Leucocytes > 12 000/mm^3 ou < 4000/mm^3 ou > 10 % de formes immatures
Sepsis	Réponse inflammatoire systémique + infection présumée ou identifiée
Sepsis grave	Sepsis + lactates > 4 mmol/L ou hypotension artérielle avant remplissage ou dysfonction d'organe (une seule suffit) Respiratoire : PaO_2/FIO_2 < 300, FiO_2 > 0,5 pour SpO_2 > 92 % Rénale : créatininémie > 176 mol/L Coagulation : INR > 1,5 Hépatique : INR > 4, bilirubine > 78 µmol/L ou > transaminases > 2 × normale Thrombocytopénie : < $10^5/mm^3$
Choc septique	Sepsis grave + hypotension artérielle malgré le remplissage vasculaire : 20-40 mL/kg, > 40 mL/kg

En réanimation, la mortalité double en présence d'une infection [29]. La mortalité hospitalière liée au sepsis varie de 15 % à 30 % [7]. En présence d'un choc septique, elle est d'environ 40 %. Les variables associées à la mortalité sont l'âge, l'immunosuppression et les défaillances d'organe. Un foyer urinaire est associé à un meilleur pronostic [20]. Les données sur l'effet du sexe sont contradictoires. Ces contradictions peuvent être liées aux comorbidités, à l'accès aux soins et à l'effet de l'âge. L'âge est en revanche systématiquement identifié comme un facteur indépendant de décès chez les patients septiques. Chez les patients atteints de cancer développant un sepsis grave, la mortalité hospitalière est de 38 %. Le sepsis grave est associé à la mortalité de 8,5 % de l'ensemble des patients avec un cancer.

Physiopathologie

Analyse haut débit

Les techniques d'analyse de l'expression génique nous invitent à réviser nos connaissances sur la physiopathologie du sepsis. À partir de l'extraction d'ARN après isolement de cellules mononuclées du sang périphérique, une signature spécifique du sepsis a été déterminée. Cette signature inclut 138 gènes différenciant un syndrome inflammatoire et un sepsis. La signature n'est pas influencée par la nature de l'agression, c'est-à-dire cocci à Gram positif ou bacilles à Gram négatif. La signature montre une réduction de l'expression des gènes impliqués dans les réponses inflammatoire et immune chez les patients septiques [24].

Réponse immune

La réponse inflammatoire est une réaction de l'organisme en réponse à une agression, le plus souvent infectieuse ou traumatique. En cas d'infection localisée, la finalité de l'inflammation est de circonscrire la lésion et d'éliminer l'agent infectieux en mobilisant les moyens de défense cellulaires et humoraux. Lorsque la lésion infectieuse ne peut être circonscrite, l'inflammation se généralise, aboutissant à un syndrome de réponse inflammatoire systémique Ce syndrome correspond à une activation majeure de la cascade immuno-inflammatoire entraînant une réduction de l'utilisation de l'oxygène cellulaire et une déplétion en adénosine triphosphate. La conséquence finale de cette activation est un syndrome de défaillance multiviscérale [23].

L'inflammation nécessite l'intervention d'un réseau de médiateurs dont les leucocytes et l'endothélium sont les principaux effecteurs. Ce réseau est quiescent à l'état normal. De façon caricaturale, les polynucléaires neutrophiles et les monocytes constituent « la force de frappe » des cellules inflammatoires circulantes. En réponse à une agression, ces cellules libèrent des médiateurs et des radicaux libres. Les agents chémotactiques et les molécules d'adhésion attirent ces cellules au site de l'inflammation où l'agent pathogène est phagocyté puis éliminé. Les cellules inflammatoires libèrent des médiateurs dont l'objectif est la régulation du processus inflammatoire.

Les composants bactériens sont reconnus par le système immunitaire inné. La structure la mieux décrite est celle du lipopolysaccharide (LPS, aussi désigné endotoxine) des bactéries à Gram négatif. La membrane externe des bactéries à Gram négatif est formée par une structure lipidique double, séparée du cytoplasme par le peptidoglycane. Le LPS est enfoui dans la membrane externe. La partie A du lipide permet sa fixation à la paroi de la bactérie. La conformation de cette partie A pourrait être corrélée avec l'activation de l'hôte. Les bactéries à Gram positif ne possèdent pas de LPS, mais leur paroi contient le peptidoglycane et l'acide lipotéichoïque qui ont une activité biologique, ayant la capacité de se lier à des récepteurs membranaires et d'activer l'inflammation. Leur rôle dans la pathogénie du sepsis reste à confirmer. La caractéristique principale des bactéries à Gram positif est la production d'exotoxines. Le meilleur exemple est celui du syndrome du choc toxique secondaire à la production de la toxine du syndrome du choc toxique par certaines souches de *Staphylococcus aureus*.

Pendant longtemps, selon Lewis Thomas, les conséquences du choc septique ont été attribuées à une réponse inflammatoire exacerbée de l'organisme à l'agression microbiologique. L'ensemble des essais cliniques ayant eu pour objectif de limiter la réponse inflammatoire a résulté en une série d'échec. A contrario, les données post-mortem démontrent que des foyers infectieux persistent chez les patients décédant de choc septique [8]. L'organisme est incapable d'éradiquer l'infection. Après l'épisode aigu initial, une susceptibilité accrue aux infections nosocomiales persiste pendant plusieurs semaines. Le système immunitaire semble épuisé, définissant une immunosuppression observée lors des stimulations antigéniques chroniques. La réponse est en fait variable, selon le terrain, les comorbidités et le temps. Il est donc impératif d'avoir un outil d'évaluation de la réponse immune. L'expression d'HLA-DR monocytaire est actuellement le marqueur le plus pertinent pour définir l'état d'immunosuppression des patients septiques.

Dysfonction vasculaire

La vasodilatation est l'essence même de la dérégulation d'organe observée lors du choc septique. Elle est en relation avec l'activation de la réponse inflammatoire (Figure 45-1). La production de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) induit la déphosphorylation de la chaîne légère de myosine. Cette déphosphorylation conduit à la relaxation du muscle lisse, et donc à la vasorelaxation. La concentration intracellulaire de GMPc est régulée par deux enzymes, la guanylyl cyclase et une phosphodiestérase. La forme soluble de la guanylyl cyclase est activée par le monoxyde d'azote (NO). Le rôle décisif du NO a été démontré dans un modèle utilisant des souris ne produisant pas d'isoformes inductibles de la NO synthétase (iNOS) (souris invalidées). La vasodilatation est responsable, par chute de la pression de perfusion, des défaillances d'organe observées lors du choc septique [11]. De plus, elle explique partiellement le défaut d'utilisation d'oxygène cellulaire. Ce dernier a été relié à la mortalité dans les observations rapportant le pourcentage de décès en fonction des niveaux de saturation veineuse centrale en oxygène.

Dysfonction myocardique

La description physiopathologique classique de la dysfonction cardiaque associe une diminution de la fonction systolique et une dilatation biventriculaire [10]. Cette dysfonction est très variable d'un patient à l'autre et fluctue dans le temps pour un même patient. De nombreux mécanismes interviennent à différents

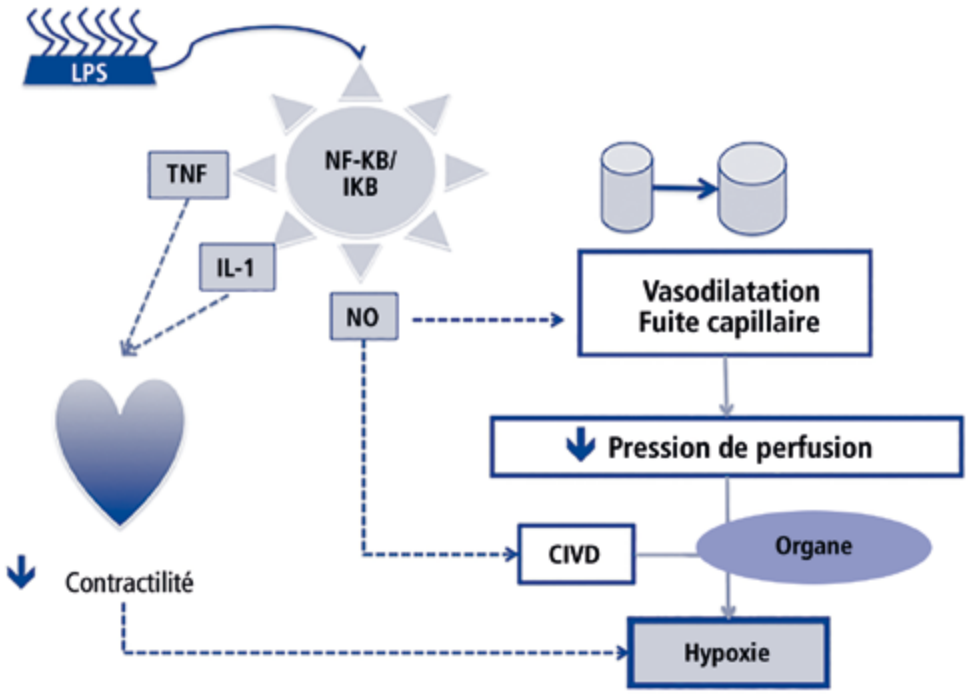


Figure 45-1 Mécanismes conduisant à la défaillance d'organe dans le choc septique. L'activation des macrophages induit la libération de médiateurs responsables de la vasoplégie et de la myocardiopathie. CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; IL : interleukine ; LPS : lipopolysaccharide ; NO : monoxide d'azote ; TNF : *tumor necrosis factor*.

niveaux dans l'altération de la fonction cardiaque. Certains sont sous la dépendance des facteurs humoraux (cytokine, oxyde nitrique), alors que d'autres sont liés à des modifications structurales ou génomiques du myocarde. De manière globale, une atteinte du couplage excitation/contraction des myocytes est à l'origine de l'altération de la fonction cardiaque.

La contraction des cellules myocardiques est diminuée après la mise au contact du sérum d'animaux septiques. Deux cytokines responsables de cet effet ont été isolées : le *tumor necrosis factor* (TNF) et l'interleukine 1b. Au niveau des myocytes, l'activation d'un facteur de transcription nucléaire (NF-KB) est responsable d'une augmentation de la concentration cellulaire en NO, molécules d'adhésion et cytokines. Ces composants induisent une diminution de l'inotropisme et une accélération de l'apoptose des myocytes.

Prise en charge thérapeutique

Présentation de la campagne « Survivre au sepsis »

Lors du congrès de l'*European society of intensive care medicine en* 2002 a été publiée la « déclaration de Barcelone ». Cette déclaration fait état du mauvais pronostic du sepsis grave. Elle conclut que la prise en charge des patients pourrait être améliorée. L'objectif est alors de réduire de 25 % en cinq ans la mortalité du sepsis grave et du choc septique. Lors d'une seconde phase (2004), des recommandations ont été établies à partir de la médecine factuelle. Ceci a fait l'objet d'une publication présentant tous les éléments pour la stratégie de prise en charge des patients concernés. Une actualisation des recommandations de 2004 a été nécessaire en 2008 puis en 2012 [6]. Le système grade a été utilisé pour préciser la force des recommandations faites par les experts. Cette procédure a été dénommée *Surviving sepsis campaign* dont la traduction pourrait être « Survivre au sepsis ». Nous présentons ci-dessous un résumé des recommandations 2012.

Au niveau mondial, la campagne a rencontré un succès certain. L'analyse des données de 15 022 patients a mis en évidence une augmentation de la compliance de 11 % à 31 % sur une période de deux ans. Dans un même temps, la mortalité a diminué de 37 % à 31 %, ce qui correspond à une baisse de 5,4 % en deux ans [14]. Ci-après, nous allons énoncer les grandes lignes des principales recommandations en commentant quelques points spécifiques (Figure 45-2).

Liste des recommandations

Réanimation initiale

Il est recommandé de débuter immédiatement la réanimation des patients ayant une hypotension résistante à un premier remplissage vasculaire de 30 mL/kg en 30 minutes de solutés cristalloïdes ou une augmentation de la lactatémie supérieure ou égale à 4 mmol/L. Durant les six premières heures de la réanimation initiale, les objectifs ci-dessous doivent tous être remplis :

- pression veineuse centrale (PVC) : 8 à 12 mmHg ;
- pression artérielle moyenne ≥ 65 mmHg ;
- débit urinaire ≥ 0,5 mL/kg/h ;
- saturation veineuse centrale en oxygène ($SvcO_2$) ≥ 70 % ;

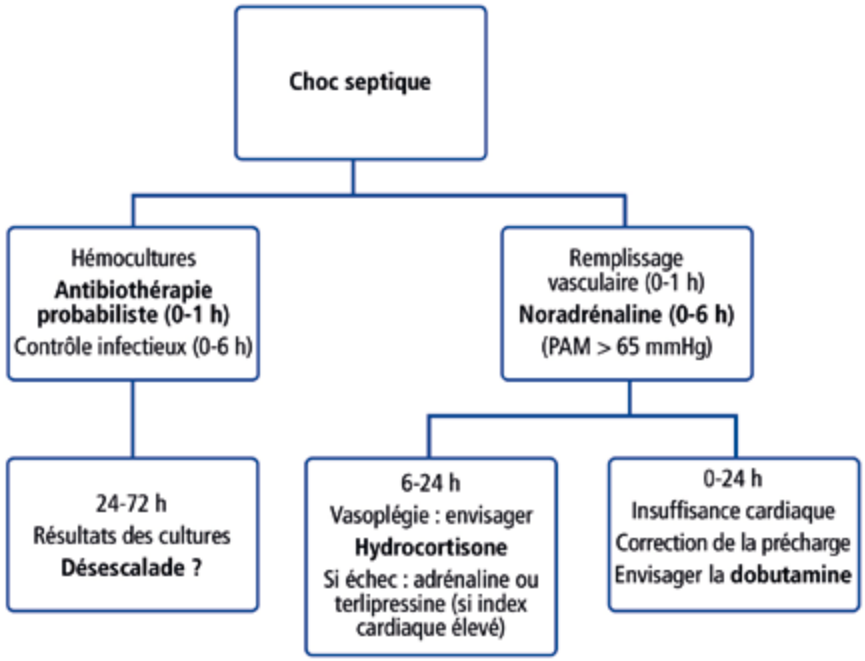


Figure 45-2 Délai des différentes interventions nécessaires lors du diagnostic de choc septique. PAM : pression artérielle moyenne.

– saturation en oxygène du sang veineux mêlé (cathéter en artère pulmonaire) ≥ 65 % (grade 1C).

Si la $ScvO_2$ reste inférieure à 70 %, ou la SvO_2 reste inférieure à 65 % avec une PVC entre 8 et 12 mmHg, il est suggéré de transfuser des globules rouges afin d'obtenir une hémoglobinémie entre 7 et 9 g/dL, si les patients ont une hémoglobinémie de départ inférieure à 7 g/dL (grade 1B), et/ou d'administrer de la dobutamine jusqu'à une dose maximale de 20 µg/kg/min (grade 1C).

La PVC a été choisie pour son universalité. Toutefois, il s'agit d'une variable statique dont l'interprétation est difficile lorsque la valeur excède 5 mmHg. Elle est influencée par la compliance ventriculaire : il n'y a pas de relation linéaire entre le volume télédiastolique ventriculaire droit et sa pression de remplissage (pression télédiastolique ventriculaire droite).

Chez les patients sédatés, voire curarisés, soumis à une ventilation mécanique dans un mode contrôlé, avec un volume courant d'au moins 8 mL/kg, il faut probablement préférer la mesure de variables dynamiques dont la pertinence est bien meilleure : les variations de pression pulsée (ΔPP) ou les variations de volume systolique (SVV) [17]. Ces variables ont des seuils entre 10 % et 15 % pour considérer qu'un patient a un retour veineux adapté. Toutefois, il existe une zone grise entre 9 % et 13 % chez les patients au bloc opératoire, et probablement plus large en réanimation [5]. Chez les patients en ventilation spontanée, une épreuve de lever passif de jambes est utilisable. Elle est considérée comme un indicateur d'efficacité du remplissage vasculaire si elle est accompagnée d'une augmentation d'environ 10 % de l'index cardiaque. L'échocardiographie apporte des informations sur le remplissage par l'analyse de la systole (exclusion), du rapport entre l'onde E et l'onde A, et de l'observation des variations de diamètre de la veine cave inférieure. La décision des modalités de monitorage des patients en choc septique est donc cruciale, et les outils utilisés doivent être parfaitement maîtrisés.

Un niveau de pression artérielle moyenne supérieur ou égal à 65 mmHg ne doit pas être considéré comme un chiffre magique [4]. Des valeurs supérieures à 65 mmHg pourraient être nécessaires chez des sujets habitués à des régimes de pression artérielle élevés : sujet âgé, sujet hypertendu mal équilibré, sujet artérioscléreux... D'autre part, des valeurs trop élevées peuvent être délétères. Le niveau optimal est probablement à déterminer de façon individuelle, se situant entre 65 mmHg et 85 mmHg. Un équilibre doit être trouvé entre la préservation de la fonction cardiaque et de la fonction rénale [2].

La $ScvO_2$ est surtout interprétable lorsqu'elle est inférieure à 70 %, témoignant d'une extraction d'oxygène élevée et donc d'un apport inadéquat. Elle est la résultante de quatre variables : saturation artérielle en oxygène, débit cardiaque, hémoglobine et consommation en oxygène (Figure 45-3). Des valeurs très élevées (80 % ou plus) témoignent d'un trouble de l'extraction d'oxygène, caractéristique de l'infection grave, qui n'est pas de bon pronostic et qui reflète une oxygénation intracellulaire insuffisante [26].

Diagnostic

Des prélèvements microbiologiques appropriés doivent être obtenus mais ne doivent pas faire retarder l'injection du traitement antibiotique (grade 1C). Il est recommandé de pratiquer au moins deux hémocultures avec au moins une obtenue par ponction percutanée et une obtenue à travers chaque accès vasculaire présent (grade 1C). Les cultures d'autres sites dépendent du tableau clinique. Une imagerie (tomodensitométrie, ultrasons) est souvent utile (grade 1C). Si une recherche de candidose est nécessaire, il faut pratiquer un test de dosage du 1,3 bêta-D-glucane, un dosage de mannane et d'anticorps anti-mannane (grade 2B). La réalisation d'une série d'hémocultures avant de débuter l'antibiothérapie a été associée à une amélioration de la survie [14].

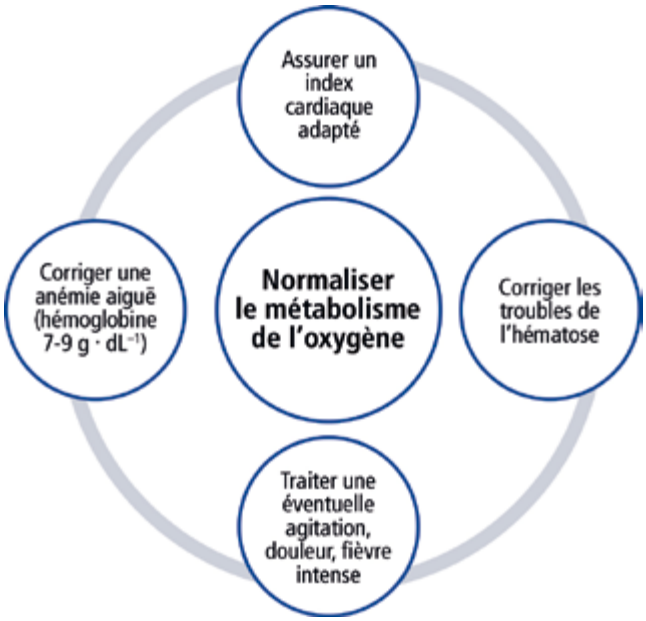


Figure 45-3 Transport et utilisation de l'oxygène. La saturation veineuse en oxygène est la résultante de cette analyse.

Antibiothérapie

L'antibiothérapie intraveineuse doit être débutée dans l'heure qui suit le diagnostic de sepsis grave (grade 1C) ou de choc septique (grade 1B). Il est recommandé d'administrer un ou plusieurs médicaments actifs sur les agents suspectés. Il faut prendre en compte la sensibilité aux agents anti-infectieux en fonction de l'origine communautaire ou hospitalière de l'infection (grade 1B). L'antibiothérapie doit être réévaluée tous les jours suivant le début du traitement, l'objectif étant d'utiliser un antibiotique à spectre plus étroit pour diminuer le développement de résistances et réduire la toxicité et les coûts (grade 1B). Une désescalade de l'antibiothérapie est recommandée (grade 1B).

Une association d'antibiotique est suggérée chez les patients neutropéniques (grade 2B) et chez les patients infectés de façon prouvée ou suspectée par des bactéries multirésistantes telles que *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumanii* (grade 2D). Il est suggéré que la durée maximale d'une association d'antibiotiques soit de trois à cinq jours (grade 2B).

Contrôle du foyer infectieux

Il est recommandé d'établir ou d'exclure un diagnostic impliquant un geste de contrôle du foyer par drainage ou chirurgie le plus rapidement possible et au moins dans les 12 heures suivant le début de la prise en charge (grade 1C). Il est conseillé d'évaluer le patient afin de rechercher un foyer infectieux accessible à un drainage percutané ou à un traitement chirurgical (grade 1C). Il est recommandé de choisir un moyen de traiter le foyer infectieux le moins délabrant possible tout en étant efficace (grade 1D). Il est recommandé d'instituer les mesures de contrôle du foyer infectieux dès que celui-ci est identifié. Il est recommandé de retirer les dispositifs d'accès intraveineux qui peuvent être potentiellement infectés dès que d'autres voies veineuses ont été mises en place (grade 1C).

Correction du déficit volémique

Il est recommandé d'utiliser des solutés cristalloïdes dans la phase initiale de la réanimation hémodynamique. Il est conseillé de réaliser, chez les patients suspects d'avoir une perfusion tissulaire inadéquate, une expansion volémique d'au minimum 30 mL/kg de cristalloïdes ou l'équivalent en volume d'un soluté d'albumine humaine (grade 1C). Pour certains patients, une expansion volémique plus rapide avec des quantités liquidiennes plus importantes peut être nécessaire.

Il est recommandé de répéter cette expansion volémique tant que la pression artérielle sanguine et la diurèse s'améliorent et en l'absence de signes de surcharge volémique intravasculaire (grade 1C). L'efficacité de l'expansion volémique est également appréciée sur l'amélioration de la variation de la pression pulsée ou des variations du volume systolique. Il est recommandé de réduire de façon substantielle l'administration de liquide intraveineux quand les pressions de remplissage cardiaque augmentent sans amélioration concomitante de l'état hémodynamique (grade 1D).

Les experts de la campagne recommandent donc d'utiliser des cristalloïdes dans le choc septique [6]. Cette recommandation émane de deux études randomisées associant l'utilisation d'hydroxyéthylamidon et un recours accru aux techniques de suppléance rénale [18, 19]. L'effet sur la mortalité est discordant entre les deux études, mais les conditions des études et les produits utilisés étaient différents. Toutefois, de nouvelles données pourraient enrichir rapidement le débat. La correction d'un déficit en albumine est fortement suggérée par les mêmes experts.

Traitement vasopresseur

Il est recommandé de placer dès que possible un cathéter artériel chez les patients nécessitant un agent vasopresseur (grade 1D). Le traitement vasopresseur doit être débuté si l'expansion volémique n'a pas restauré une pression sanguine et une perfusion d'organe adéquate ou, transitoirement, en attendant que l'expansion volémique soit complétée, si elle suffit à corriger les anomalies de la pression artérielle. La noradrénaline est le vasopresseur de choix (grade 1B). L'adrénaline peut être une alternative : elle peut être ajoutée ou substituée à la noradrénaline (grade 2B). La phényléphrine n'est pas recommandée dans le traitement du choc septique. Elle peut être substituée à la noradrénaline si celle-ci est responsable d'arythmies cardiaques ou comme thérapeutique de recours. Il ne faut pas utiliser de faibles doses de dopamine pour la protection rénale (grade 1A). La vasopressine, à la dose de 0,03 UI/min, peut être ajoutée à la noradrénaline. Ce traitement n'est pas recommandé dans la réanimation initiale mais fait partie des thérapeutiques de recours.

Nous pouvons discuter la place de l'adrénaline en seconde ligne alors que celle-ci agit sur de mêmes récepteurs que la noradrénaline. La stimulation des récepteurs V1 en utilisant un agent vasopressinergique, chez des patients en choc hyperkinétique seulement, semble avoir une meilleure pertinence. En Europe, du fait de la non-distribution de la vasopressine, la terlipressine est utilisée en débutant par un bolus de 0,5 mg puis une perfusion continue entre 1 et 2 mg par jour [13]. La Figure 45-4 propose une stratégie de gestion du choc réfractaire à la noradrénaline.

Traitement inotrope

Il est recommandé d'utiliser de la dobutamine chez les patients qui ont une dysfonction myocardique suspectée sur l'existence

de pressions de remplissage élevées et d'index cardiaque abaissé (grade 1C). La dobutamine peut également être utilisée si des signes d'hypoperfusion tissulaire persistent malgré l'obtention d'une pression artérielle moyenne adéquate (grade 1C). Il ne faut pas augmenter l'index cardiaque afin d'obtenir un niveau supranormal de transport en oxygène (grade 1B).

Peu d'alternatives à la dobutamine ont été décrites (*voir* Figure 45-4). L'isoprénaline a un effet spécifique sur les récepteurs bêta-1 et 2, sans effet alpha. Elle est bien plus puissante que la dobutamine. Dans des modèles expérimentaux, elle diminue la consommation myocardique d'oxygène par rapport à la dobutamine. Les expériences dans le choc septique restent mineures [12]. Le lévosimendan est un sensibilisateur au calcium, dont le mécanisme d'action diffère des catécholamines. Similairement, les expériences dans le choc septique sont limitées.

Corticoïdes

Il est préférable d'administrer de l'hémisuccinate d'hydrocortisone intraveineuse uniquement chez les patients en choc septique après que soit confirmé que leur pression artérielle est insuffisamment améliorée par l'expansion volémique et le traitement vasopresseur (grade 2C). Il est suggéré qu'un test au synacthène ne soit pas utilisé pour identifier un sous-groupe de patients qui devrait potentiellement répondre à l'hydrocortisone (grade 2B). Si l'hydrocortisone est disponible, mieux vaut ne pas utiliser de dexaméthasone (grade 2B). Il est suggéré un sevrage progressif du traitement stéroïdien quand l'usage de vasopresseur n'est plus nécessaire (grade 2D). Il ne faut pas utiliser de doses supérieures à un équivalent de 200 mg/j d'hydrocortisone (grade 1A). Il ne faut pas utiliser de traitement corticoïdes chez les patients présentant un sepsis grave sans état de choc.

Cette recommandation suscite quelques commentaires. Les données sur l'utilisation de l'hydrocortisone sont contradictoires. Toutefois, les résultats positifs ont été mis en évidence chez des patients avec une insuffisance surrénalienne absolue ou relative démontrée [1]. L'abandon du test au synacthène est donc surprenant.

Administration de produits sanguins

Après correction du déficit volémique et en l'absence de pathologie coronarienne avérée ou de syndrome hémorragique, transfuser des globules rouges lorsque l'hémoglobinémie est inférieure à 7 g/dL, l'objectif étant une hémoglobinémie entre 7 et 9 g/dL (grade 1B). Il est recommandé de ne pas utiliser d'érythropoïétine pour traiter l'anémie en rapport avec le sepsis. L'érythropoïétine peut être utilisée pour d'autres raisons acceptables (grade 1B).

Il est recommandé de ne pas utiliser de plasma frais congelé pour corriger les anomalies du bilan de coagulation sauf en cas de syndrome hémorragique ou de procédures invasives programmées (grade 2D). Il est recommandé de ne pas utiliser d'antithrombine (grade 1B). Il est conseillé d'administrer des plaquettes lorsqu'elles sont inférieures à 5000/mm^3 (5 × 10^9/L), qu'il y ait saignement ou non. Il est recommandé d'administrer des plaquettes quand leur concentration est entre 5000 et 30 000 (5-30 × 10^9/L) et qu'il y a un risque significatif de saignement. Il est recommandé de maintenir une concentration de plaquettes supérieure à 50 000 /mm^3 (50 × 10^9/L) en cas de geste chirurgical ou de procédures invasives (grade 2D).

Le niveau optimal d'hémoglobine dans le choc septique reste à définir, ce qui sera probablement fait quand des études en cours auront été publiées.

Sédation, analgésie et curarisation

Il est recommandé d'utiliser un protocole de sédation pour les patients ventilés et présentant une défaillance respiratoire. Évaluer le niveau de sédation en utilisant un score de sédation subjectif et standardisé. Prédéterminer un score cible de sédation. Utiliser soit des bolus intermittents de sédation soit une

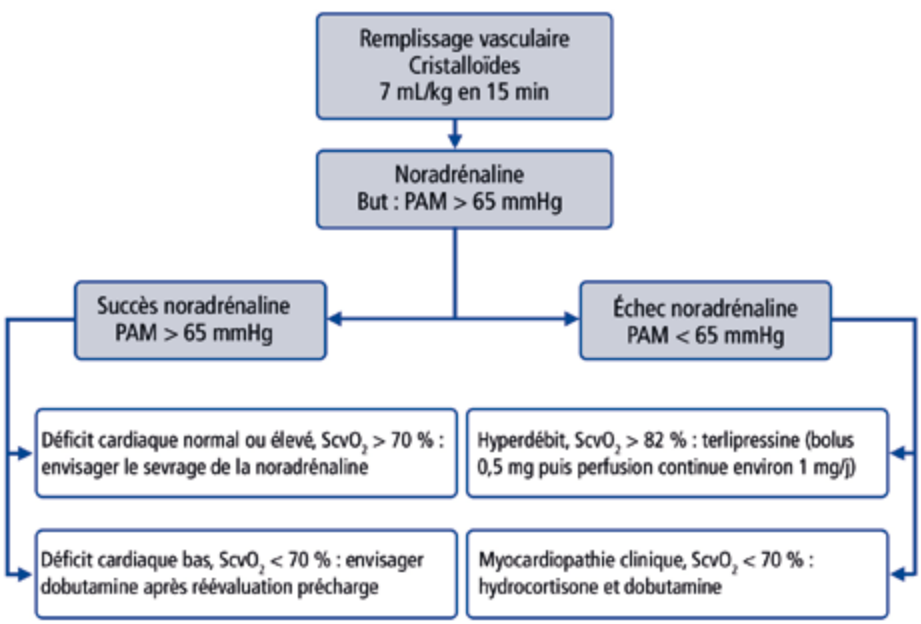


Figure 45-4 Gestion des états de choc réfractaire. PAM : pression artérielle moyenne ; $ScvO_2$: saturation veineuse central en oxygène.

perfusion continue qui doit être interrompue quotidiennement afin d'évaluer l'état neurologique (grade 1B).

Il est recommandé d'éviter autant que possible l'utilisation de curare. Si les curares doivent être utilisés pour une durée supérieure aux 2 ou 3 premières heures suivant le début de la ventilation mécanique, il faut utiliser soit des bolus intermittents, soit une perfusion continue avec surveillance du niveau de curarisation (grade 1B).

Ventilation mécanique et défaillance ventilatoire induite par le sepsis

Il est recommandé d'utiliser un volume courant de 6 mL/kg chez les patients ayant une lésion pulmonaire aiguë ou un syndrome de détresse respiratoire aigu (grade 1A). Il est recommandé d'obtenir des pressions de plateau de fin d'inspiration inférieures à 30 cmH_2O (grade 1C). Il faut, si nécessaire, tolérer une pression artérielle en dioxyde de carbone supérieure à la normale (grade 1C).

Il est recommandé d'instaurer une pression de fin d'expiration positive (PEP) afin de prévenir le collapsus pulmonaire. Le niveau de PEP à instaurer est basé sur la sévérité du déficit en oxygénation et est guidé par la fraction inspirée d'oxygène nécessaire pour maintenir une oxygénation adéquate. Le niveau de PEP à instaurer peut également être guidé par l'analyse de la courbe de compliance thoracopulmonaire (grade 1C).

Contrôler la glycémie

Il est suggéré de maintenir une glycémie inférieure à 9,9 mmol/L après la stabilisation initiale du patient (grade 1A). Il est recommandé d'utiliser une perfusion continue d'insuline ainsi qu'une perfusion de soluté glucosé (grade 1C).

Épuration extrarénale

L'hémodialyse intermittente et l'hémofiltration veinoveineuse continue (CVVH) sont considérées comme équivalentes (grade 2B). La CVVH présente l'avantage de faciliter l'équilibre hydrique chez les patients hémodynamiquement instables (grade 2D).

On note donc, en accord avec les données de la littérature, que l'utilisation des techniques d'épuration extrarénale est réservée aux patients ayant une indication rénale. Le rôle de ces techniques dans le traitement spécifique du choc septique n'a pas démontré son efficacité à ce jour [3].

Traitement par bicarbonate

Il est recommandé de ne pas utiliser les bicarbonates dans le but d'améliorer l'état hémodynamique ou de réduire les besoins en vasopresseurs en cas d'hypoperfusion induite par une acidose lactique si le pH est supérieur ou égal à 7,15 (grade 2B).

Prophylaxie de la thrombose veineuse

Il est recommandé d'utiliser des faibles doses d'héparine non fractionnée ou d'héparine de bas poids moléculaire. Lorsque l'héparine est contre-indiquée, utiliser une prophylaxie mécanique telle que les bas de compression ou la compression intermittente. Il est recommandé d'utiliser l'association de la prophylaxie mécanique et pharmacologique chez les patients à haut risque de thrombose veineuse profonde (grade 1A).

Prophylaxie de l'ulcère de stress

La prophylaxie de l'ulcère de stress est faite chez les patients qui ont des facteurs de risque de saignement (grade 1B). Il faut préférer les inhibiteurs de la pompe à protons par rapport aux anti-H2 (grade 2D). Les patients sans facteur de risque de saignement ne reçoivent pas de prophylaxie (grade 2B).

Limitation thérapeutique

Il est recommandé de discuter à l'avance le niveau de soins à apporter avec les patients et leur famille. Il faut décrire l'évolution probable et fixer des objectifs thérapeutiques raisonnables (grade 1B).

Perspectives de traitement

Rôle de l'HLA-DR monocytaire dans le sepsis

L'exploration de l'expression de l'HLA-DR monocytaire au cours du sepsis est une des pistes de recherche parmi les plus prometteuse [15]. Une diminution de l'expression membranaire d'HLA-DR à la surface des monocytes est associée à une dysfonction immunitaire, résultant en une réduction de la survie des patients. Le facteur de croissance de la lignée granulocytes-macrophages (GM-CSF) augmente l'expression membranaire de l'HLA-DR. Un essai prospectif, randomisé, en double-aveugle, a montré que l'administration de ce traitement ciblé sur des patients spécifiques (expression monocytaire d'HLA-DR diminuée) était associée à un meilleur pronostic [16]. Une étude randomisée internationale est en cours.

Un traitement potentiel : l'interleukine 7

L'interleukine 7 est une cytokine pluripotente qui semble être le chef d'orchestre de la réponse immune [8]. Elle régénère l'action des lymphocytes qui sont inactivés par le sepsis. Elle a été utilisée avec succès pour augmenter les lymphocytes T CD4 chez des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en échec de traitement. Elle a d'autres propriétés intéressantes comme l'augmentation des molécules d'adhésion, la restauration de l'hypersensibilité retardée et la diminution de l'apoptose induite par le sepsis. Dans les essais cliniques menés dans le cadre du VIH et de la leuco-encéphalopathie multifocale progressive.

Action sur la coagulation

L'idée de cibler la coagulation dans le sepsis grave est basée sur la constatation que ces patients développent fréquemment une coagulation intravasculaire disséminée qui est associée aux défaillances d'organe. Dans la droite ligne de ce concept, l'utilisation de dotrecogin alpha (protéine C activée recombinante, Xigris®, Lilly) a été évaluée dans la prise en charge des patients en sepsis grave. La dotrecogin alpha est un anticoagulant inhibant le facteur V et le facteur VIII. Cette molécule a également des effets anti-inflammatoires et anti-apoptotique. Ce traitement, à la suite de différentes études randomisées négatives [21], a été retiré du marché. Toutefois, l'intérêt de cette approche visant la voie de la coagulation reste d'intérêt.

Action sur le système cardiovasculaire

Les statines appartiennent à la classe des hypolimépiants par inhibition de la 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase) [27]. La littérature associe l'emploi des

statines à une amélioration du pronostic dans le sepsis. À ce jour, cette association n'est pas clairement démontrée dans les études randomisées.

Les bêtabloquants ont démontré leur faisabilité chez des patients en choc septique en hyperdébit. Les patients traités par des bêtabloquants en amont de l'épisode septique ont une mortalité diminuée. Lors de l'épisode de choc septique, l'administration de bêtabloquant est associée à une augmentation du volume d'éjection systolique sans modifier le débit cardiaque. Dans les modèles expérimentaux, l'utilisation d'un bêtabloquant à des animaux en choc hyperkinétique est associée à une amélioration de la survie. La performance cardiaque est améliorée par les bêtabloquants [22]. Des études cliniques sont encore nécessaires pour sécuriser leur emploi lors du choc septique.

Optimiser l'oxygénation

L'atteinte de la microcirculation est un élément moteur dans la genèse des défaillances d'organe lors du sepsis. Les nouvelles technologies, comme la spectrométrie infrarouge ou les techniques de laser-Doppler permettent d'évaluer de façon fiable et aisée la microcirculation. La présence d'une altération de cette dernière est associée à une augmentation de la mortalité et la correction des lésions microcirculatoires améliore le pronostic des patients septiques [28].

Le défaut d'apport en oxygène aux tissus pourrait ne pas être le seul mécanisme responsable de la défaillance d'organe dans le sepsis. Une altération au sein des mécanismes de production d'énergie (mitochondrie) serait également le support de l'apparition des défaillances d'organe. Cette idée a conduit au concept de lésion cytopathique. Dans cette optique, plusieurs traitements prometteurs sont en cours de développement (MitoQ, poly(ADP-ribose), anti-oxydants, sélénium).

Conclusion

Le choc septique est une urgence médicochirurgicale responsable d'une mortalité de l'ordre de 40 % en réanimation. Sa prise en charge repose sur l'antibiothérapie, l'éviction du foyer infectieux et la normalisation des variables hémodynamiques par l'emploi judicieux du remplissage vasculaire et de la noradrénaline. La précocité de cette prise en charge est une condition impérative à la survie des patients. Les traitements complémentaires restent à ce jour d'utilité restreinte.

BIBLIOGRAPHIE

1. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA. 2002;288:862-71.
2. Beloncle F, Lerolle N, Radermacher P, Asfar P. Target blood pressure in sepsis: between a rock and a hard place. Crit Care. 2013;17:126.
3. Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS, et al. High-volume haemofiltration for sepsis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;1:CD008075.
4. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, et al. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. Crit Care Med. 2005;33:780-6.
5. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, et al. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a "gray zone" approach. Anesthesiology. 2011;115:231-41.
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013;41:580-637.
7. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. Crit Care Med. 2013;41:1167-74.
8. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. Lancet Infect Dis. 2013;13:260-8.
9. Hsieh YC, Frink M, Choudhry MA, et al. Metabolic modulators following trauma sepsis: sex hormones. Crit Care Med. 2007;35:S621-S9.
10. Jozwiak M, Persichini R, Monnet X, Teboul JL. Management of myocardial dysfunction in severe sepsis. Semin Respir Crit Care Med. 2011;32:206-14.
11. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. N Engl J Med. 2001;345:588-95.
12. Leone M, Boyadjiev I, Boulos E, et al. A reappraisal of isoproterenol in goal-directed therapy of septic shock. Shock. 2006;26:353-7.
13. Leone M, Martin C. Vasopressor use in septic shock: an update. Curr Opin Anaesthesiol. 2008;21:141-7.
14. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Intensive Care Med. 2010;36:222-31.
15. Lukaszewicz AC, Grienay M, Resche-Rigon M, et al. Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction. Crit Care Med. 2009;37:2746-52.
16. Meisel C, Schefold JC, Pschowski R, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:640-8.
17. Monnet X, Teboul JL. Volume responsiveness. Curr Opin Crit Care. 2007;13:549-53.
18. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med. 2012;367:1901-11.
19. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med. 2012;367:124-34.
20. Quenot JP, Binquet C, Kara F, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. Crit Care. 2013;17:R65.
21. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. N Engl J Med. 2012;366:2055-64.
22. Rudiger A. Beta-block the septic heart. Crit Care Med. 2010;38:S608-S12.
23. Seeley EJ, Matthay MA, Wolters PJ. Inflection points in sepsis biology: from local defense to systemic organ injury. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2012;303:L355-L63.
24. Tang BM, McLean AS, Dawes IW, Huang SJ, Lin RC. Gene-expression profiling of peripheral blood mononuclear cells in sepsis. Crit Care Med. 2009;37:882-8.
25. Textoris J, Beaufils N, Quintana G, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF1alpha) gene expression in human shock states. Crit Care. 2012;16:R120.
26. Textoris J, Fouché L, Wiramus S, et al. High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. Crit Care. 2011;15:R176.
27. Textoris J, Wiramus S, Mège JL, Leone M. Les statines diminuent-elles le risque septique chez les patients de réanimation ? Le Praticien en anesthésie réanimation. 2012;16:296-307.
28. Trzeciak S, McCoy JV, Dellinger R, et al. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. Intensive Care Med. 2008;34:2210-7.

46 CHOC CARDIOGÉNIQUE

Aymen KRAIEM et Alexandre MEBAZAA

Définition

Le choc cardiogénique représente la forme la plus sévère de l'insuffisance circulatoire aiguë, il est principalement lié à une altération de la fonction pompe du cœur en l'absence de toute hypovolémie. Il s'accompagne dans la majorité des cas d'un débit cardiaque et d'un transport artériel en oxygène (TO_2) bas. La dette systémique en oxygène qui en résulte est responsable d'une anoxie tissulaire pouvant aboutir rapidement à des lésions organiques irréversibles.

Sur le plan clinique, Herrick [1], en 1912, offre une des premières descriptions de l'état de choc cardiogénique : « un pouls faible et rapide, des bruits du cœur faibles, des râles pulmonaires, une dyspnée et une cyanose ».

Sur le plan hémodynamique les critères retenus sont [2-4] :

– une hypotension artérielle persistante (pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou baisse de plus de 30 mmHg par rapport aux valeurs de base pendant plus de 30 minutes) malgré un remplissage adéquat et une fréquence cardiaque supérieure à 60 battements par minute ;

– un index cardiaque (IC) inférieur à 2,2 L/min/m^2 ;

– une élévation des pressions pulmonaires d'occlusion (PAPO) (supérieure à 16 mmHg) ;

– une oligurie (débit urinaire inférieur à 0,5 mL/kg/h).

À ces critères hémodynamiques s'associent des signes cliniques d'hypoperfusion tissulaire systémiques : extrémités froides et cyanosées, marbrures cutanées, oligurie et troubles de la conscience. Une acidose métabolique associée à une hyperlactatémie traduit la gravité de l'hypoxie tissulaire systémique.

Épidémiologie

La cause la plus fréquente du choc cardiogénique reste l'insuffisance ventriculaire gauche survenant dans le cadre d'un infarctus du myocarde (IDM) [5]. Il résulte dans la majorité des cas d'un IDM étendu (classiquement, au-delà de 40 % de la masse myocardique ventriculaire gauche totale) mais peut aussi précipiter l'évolution d'un IDM peu étendu touchant un patient ayant une fonction ventriculaire gauche préalablement compromise. Le choc cardiogénique peut aussi être la résultante d'une complication mécanique de l'IDM telles que la rupture septale ou l'insuffisance mitrale aiguë. Parmi les 1160 chocs cardiogéniques recueillis dans le registre Shock [6], 74,5 % des patients présentaient des défaillances ventriculaire gauche prédominante, 8,3 % une insuffisance mitrale aiguë, 4,6 % une rupture septale, 3,4 % une défaillance ventriculaire droite isolée et 1,7 % une tamponnade ou une rupture cardiaque. Parmi les patients souffrant d'un IDM, les facteurs prédictifs du développement d'un état de choc cardiogénique sont l'âge, le terrain (diabète, atteinte vasculaire cérébrale ou périphérique, antécédents d'infarctus), la localisation antérieure de la nécrose et l'atteinte de plusieurs vaisseaux coronaires [7-10]. Il est important de noter que l'incidence du choc cardiogénique survenant dans le cadre d'un IDM est restée stable (de 5 à 10 %) depuis les années 1975 [11, 12]. Parmi les autres causes de choc cardiogénique, retenons les myocardites, les cardiomyopathies en phase terminale, les valvulopathies sévères, les contusions myocardiques et les défaillances myocardiques liées au sepsis ou à la circulation extracorporelle. Enfin, la survenue d'un choc cardiogénique peut être précipitée par des troubles du rythme auriculaire ou ventriculaire, des troubles de conduction, l'utilisation de médicaments dépresseurs myocardiques (bêtabloquants, inhibiteurs calciques), l'hypoxémie, l'acidose ou l'ischémie (en dehors de l'infarctus).

Dans l'étude Efica (Étude française de l'insuffisance cardiaque aiguë) [13], la mortalité globale en réanimation des 599 malades était de 27,4 % à quatre semaines et de 46,5 % à un an. Il est intéressant de noter que les décès constatés aux urgences avant l'admission en réanimation étaient également comptabilisés (93 décès dans 34 centres) : cette mortalité passait à 43,2 % et 62,5 % respectivement à quatre semaines et à un an. Les patients qui avaient un choc cardiogénique avaient un risque de décès plus élevé à quatre semaines : 58 % versus 15 % chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) sans choc cardiogénique ($p < 0,0001$) ainsi que, à un an, 68 % versus 37 % ($p < 0,0001$). Toutefois, si la mortalité était calculée en incluant seulement les patients en vie à quatre semaines, alors les taux de mortalité entre le groupe choc cardiogénique et les autres étaient comparables (25 % versus 27 %, $p = 0,88$). À quatre semaines, dans le groupe choc cardiogénique, les facteurs prédictifs de mortalité incluaient l'âge, les arythmies, la présence de comorbidité alors que l'hypertension et/ou la cardiomyopathie hypertrophique, des signes électriques d'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) et le tabac avaient des effets protecteurs (Figure 46-1). Ce résultat est très important car il montre qu'un malade, qui survit à un état de choc cardiogénique, ne garde pas de cicatrice influençant le pronostic à long terme. Il convient donc de tenter tout ce qui est possible pour sauver les patients admis en état de choc cardiogénique.

Plus récemment, l'étude ALARM-HF (*the International acute heart failure global registry of standard treatment*) [14] a

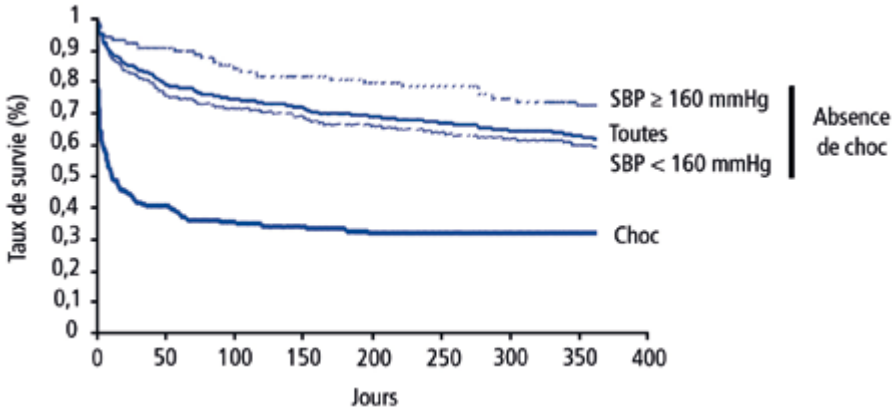


Figure 46-1 Courbe de survie à un an des patients atteints d'insuffisance cardiaque aiguë. La survie dépend principalement de la pression artérielle à l'admission et de la présence ou pas de signes d'état de choc (d'après [13]). SBP : pression artérielle systolique (*systolic blood pressure*).

trouvé une incidence du choc cardiogénique de 11,7 % parmi les 4953 patients admis pour insuffisance cardiaque aiguë. Le taux de mortalité global était de 12 %, majoritairement secondaire à un choc cardiogénique (Figure 46-2).

Physiopathologie

Les données recueillies dans l'étude Shock ont bouleversé notre vision de la physiopathologie du choc cardiogénique et ont ouvert la voie à de nouvelles thérapeutiques [6]. Dans la conception physiopathologique classique, l'hypotension artérielle observée lors de l'état de choc cardiogénique d'origine ischémique était perçue comme uniquement liée à une dépression profonde de la contractilité myocardique par atteinte de la fonction systolique. En fait, on sait aujourd'hui que le mécanisme de l'altération hémodynamique est plus complexe. Il associe un bas débit cardiaque, une hypotension artérielle, une congestion pulmonaire et une hypoxémie aggravant l'insuffisance coronarienne et la dépression de la contractilité myocardique [15]. Dans la conception traditionnelle, les mécanismes neuro-humoraux adaptatifs étaient responsables d'une augmentation des résistances vasculaires systémiques pour essayer de maintenir une pression de perfusion. Ce paradigme a été récemment remis en cause par l'étude Shock où les résistances vasculaires systémiques étaient basses ou normales, bien que souvent les patients soient déjà sous vasopresseurs [16, 17]. De plus, la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) n'était que modérément altérée (FEVG à 30 % en moyenne) alors qu'elle peut être beaucoup plus basse en cas d'insuffisance cardiaque chronique sans que les patients soient en état de choc. Enfin, un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) est souvent présent à la phase initiale de l'infarctus du myocarde. Tous ces éléments nous laissent penser que la dysfonction myocardique n'explique pas à elle seule l'état de choc et on admet actuellement que le choc cardiogénique est la conséquence d'une défaillance cardiaque et d'une dysfonction vasculaire associée.

Dysfonction myocardique

Au cours du choc cardiogénique, il existe toujours une atteinte marquée de la fonction d'au moins un des deux ventricules. Si la

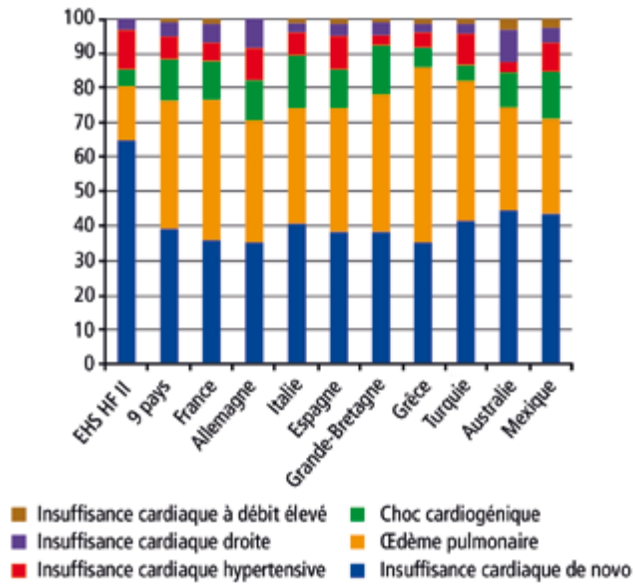


Figure 46-2 Histogramme montrant la distribution des différentes formes d'ICA dans le monde. Ces résultats proviennent de l'étude ALARM-HF [14] utilisant la classification de l'ESC ; ces résultats sont comparés à l'*Euro Heart Failure Survey* (EHS HF II) [68].

situation hémodynamique n'est pas rétablie, la dysfonction cardiaque devient globale. Ainsi, en cas d'infarctus du myocarde prédominant au ventricule gauche, la dysfonction myocardique affecte la fonction systolique et diastolique du VG. Dans ce cas, le ventricule droit (VD) peut être sain dans un premier temps mais la baisse prolongée de la pression artérielle, l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire (par élévation de la pression auriculaire gauche), la dilatation du ventricule gauche associée à l'acidose, peuvent dégrader secondairement la fonction ventriculaire droite.

Dysfonction ventriculaire gauche

Lors de l'état de choc cardiogénique, il existe toujours une atteinte combinée de la fonction systolique et diastolique du VG. La fonction systolique, témoin de l'interaction entre actine et myosine, est profondément altérée comme en témoigne la diminution de la

pente d'élastance de la courbe pression-volume du VG et explique, pour une grande partie, la baisse du volume d'éjection systolique par altération de la contractilité au cours du choc cardiogénique. Cette dysfonction systolique, bien que prédominante, n'est pas isolée et la mise en évidence, ces dernières années, de l'importance de la dysfonction diastolique est une nouveauté physiopathologique qui pourrait avoir des implications thérapeutiques. C'est ainsi qu'on a pu constater un œdème aigu pulmonaire (OAP) à débit cardiaque conservé dans certaines formes d'insuffisance cardiaque aiguë. La dysfonction diastolique est liée à un ralentissement de la pente de relaxation isovolumétrique associé à une baisse de la compliance du ventricule gauche qui va aggraver la congestion pulmonaire et entretenir l'ischémie myocardique. La fonction diastolique est très sensible à l'ischémie et elle est précocement altérée au cours de l'état de choc. L'élévation du Ca^{++} intracellulaire aggrave cette fonction diastolique, ce qui explique en partie les effets délétères de l'utilisation de certains agents inotropes positifs tels que la dobutamine et les inhibiteurs de la phosphodiestérase III dont l'effet passe par une augmentation du Ca^{++} intracellulaire.

Dysfonction ventriculaire droite

Le rôle du VD dans le maintien du débit cardiaque a longtemps été sous-estimé. Un choc cardiogénique peut même survenir uniquement par atteinte du VD alors même que le VG est indemne (3,4 % dans l'étude Shock), témoignant de l'importance du VD. Comme pour le VG, la dysfonction ventriculaire peut être mixte systolodiastolique. La dysfonction systolique est souvent liée à une augmentation même modérée de la post-charge (HTAP) et à une ischémie ventriculaire droite entraînant une baisse du débit circulatoire à travers l'artère pulmonaire et par conséquent une baisse de la précharge du VG. Secondairement, le VD va se dilater et entraîner une congestion en amont. La dysfonction diastolique du VD peut être liée à une tamponnade qu'il faut évacuer rapidement.

Dysfonction vasculaire

Un SIRS peut se développer dans de nombreuses situations d'agressions systémiques majeures, en dehors de toute infection, telles que lors des traumatismes, des brûlures ou de la circulation extracorporelle. Chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde, une fièvre, une hyperleucocytose et une élévation des cytokines inflammatoires sont souvent constatées. La NO-synthase des cellules endothéliales (eNOS) et des cellules musculaires lisses produit à l'état de base des taux faibles de monoxyde d'azote (NO) qui ont des effets cardioprotecteurs. De nombreuses cellules de l'inflammation expriment une NO-synthase inductible (iNOS) après leurs expositions à des médiateurs de l'inflammation. Une telle expression génère des taux anormalement élevés de NO et de leurs dérivés toxiques, les peroxynitrites, par réaction avec les superoxides. La synthèse de cytokines pro-inflammatoires à la phase initiale de l'IDM aboutit à une production excessive de NO et de peroxynitrites qui ont de nombreux effets délétères. En effet, ils induisent une vasodilatation systémique expliquant la dysfonction vasculaire. Ils agissent également sur la défaillance myocardique en interférant avec le métabolisme glucidique et la respiration mitochondriale provoquant une inhibition de la contractilité myocardique. De plus, ils réduisent la réponse aux catécholamines. Ceci a donné lieu à de nombreuses voies thérapeutiques d'avenir au cours du choc cardiogénique à travers une modulation de l'inflammation. L'importance du monoxyde d'azote et de ses dérivés dans la physiopathologie du choc cardiogénique est confirmée par deux résultats expérimentaux fondamentaux : amélioration significative du pronostic chez les souris « knock-out » sur le gène de l'iNOS [18] ou en cas d'administration d'agents bloquant la NO synthétase [19, 20]. Plus récemment, Cotter et al. ont mis en évidence, chez l'homme, une amélioration du pronostic grâce au blocage non spécifique de la NO synthétase [21, 22].

La physiopathologie de l'état de choc cardiogénique semble donc bien plus complexe que les descriptions « mécaniques » admises jusqu'à la fin des années 1980. L'échocardiographie Doppler garde ici un intérêt essentiel à la fois pour établir le diagnostic et pour évaluer les interventions thérapeutiques choisies. Par ailleurs, l'approche cellulaire offre une nouvelle perspective à cette pathologie en orientant les futurs efforts de recherche scientifique vers l'inflammation, le stress oxydatif, le métabolisme cellulaire ou même les mécanismes de signalisation intracellulaires.

Démarche diagnostique

L'état de choc cardiogénique est une urgence diagnostique et surtout thérapeutique. Tout retard d'un traitement adapté peut entraîner des atteintes viscérales irréversibles. L'approche diagnostique repose sur une évaluation rapide des antécédents, de l'histoire récente de la maladie et sur la réalisation d'examens complémentaires (ECG, biologie, imagerie, évaluation hémodynamique) [23-25]. Il faut tout d'abord rechercher des facteurs de risque et des antécédents de cardiopathie (ischémique, valvulaire).

L'examen clinique met en évidence des marbrures et une cyanose cutanées. L'hypoperfusion cérébrale peut entraîner une altération de la conscience, des convulsions. Le pouls est rapide, filant, parfois irrégulier. Les veines jugulaires sont turgescentes, l'auscultation pulmonaire retrouve des râles crépitants. Les bruits du cœur sont souvent assourdis, voire inaudibles et il peut exister un troisième ou un quatrième bruit. On recherche un souffle systolique (insuffisance mitrale, rupture septale) ou diastolique (insuffisance aortique), en sachant que l'absence de souffle n'élimine pas ces pathologies, surtout en cas de débit cardiaque effondré. Un ECG doit être réalisé immédiatement, comportant les dérivations droites (V3R, V4R) et postérieures (V7, V8, V9). Le patient doit être scopé. Le bilan biologique initial comporte : un ionogramme sanguin (avec urée et créatinine), un bilan hépatique (transaminases, bilirubine), les gaz du sang, les lactates, la glycémie, la numération de la formule sanguine, l'hémostase et surtout les enzymes cardiaques (troponine, myoglobine). Par ailleurs, le dosage plasmatique de la *C-reactive protein* (CRP) [26] et surtout du *brain natriuretic peptide* (BNP) [27, 28] peut être utile, car l'élévation des taux plasmatiques de ces molécules est bien corrélée à la sévérité de la maladie et surtout à son pronostic. L'évaluation par imagerie comporte une radiographie du thorax et une échographie Doppler cardiaque. L'échographie est l'examen clé pour le diagnostic étiologique du choc cardiogénique. À la phase aiguë de l'infarctus, l'échographie permet d'évaluer rapidement la fonction systolique segmentaire et globale des deux ventricules, de faire le diagnostic d'une complication mécanique (insuffisance mitrale ischémique, rupture septale ou rupture de paroi libre avec

tamponnade). L'échographie permet également le diagnostic de valvulopathie, de cardiomyopathie hypertrophique et peut suggérer le diagnostic de myocardite fulminante, où le ventricule est globalement très hypokinétique, non dilaté et aux parois épaissies et hyperéchogènes [29, 30]. La surveillance hémodynamique d'un patient en état de choc cardiogénique nécessite la mise en place d'un cathéter artériel permettant la mesure continue de la pression artérielle et la mesure itérative des gaz du sang. Une sonde urinaire doit être mise en place pour une surveillance horaire de la diurèse. Un cathéter artériel pulmonaire de Swan-Ganz peut être utile au diagnostic et à l'adaptation des thérapeutiques [23, 25]. Il permet de confirmer le profil hémodynamique du choc cardiogénique (PAPO supérieure à 15 mmHg, débit cardiaque inférieur à 2,2 L/min/m^2). Il permet également le diagnostic d'une rupture septale avec communication intraventriculaire (shunt intracardiaque mis en évidence par mesures oxymétriques étagées), d'une insuffisance mitrale sévère (onde V) et de suspecter un infarctus du ventricule droit (élévation des pressions droites et PAPO normale). L'échographie Doppler cardiaque, technique « non invasive », de monitoring hémodynamique, permet également de faire le diagnostic hémodynamique de choc cardiogénique en mesurant le débit sous-aortique et en estimant la PAPO (Doppler tissulaire, flux veineux pulmonaire) [31, 32]. Enfin, une coronarographie est indiquée en urgence en cas d'infarctus aigu [33].

En pratique, face à un diagnostic d'état de choc cardiogénique, trois questions essentielles sont à considérer par le réanimateur :

– s'agit-il d'une dysfonction myocardique de novo, ou d'une décompensation sur une cardiopathie préalable ?

– s'agit-il d'une dysfonction ventriculaire gauche, ventriculaire droite ou biventriculaire ?

– s'agit-il d'une dysfonction systolique ou diastolique prédominante ?

L'échographie Doppler cardiaque garde ici une place fondamentale pour établir et affiner le diagnostic (Figure 46-3) [34].

Prise en charge thérapeutique

Mesures symptomatiques

Lorsque le diagnostic d'état de choc cardiogénique a été posé, les thérapeutiques adaptées doivent débuter sans délai, car tout retard peut entraîner des atteintes viscérales irréversibles. Le traitement est tout d'abord symptomatique.

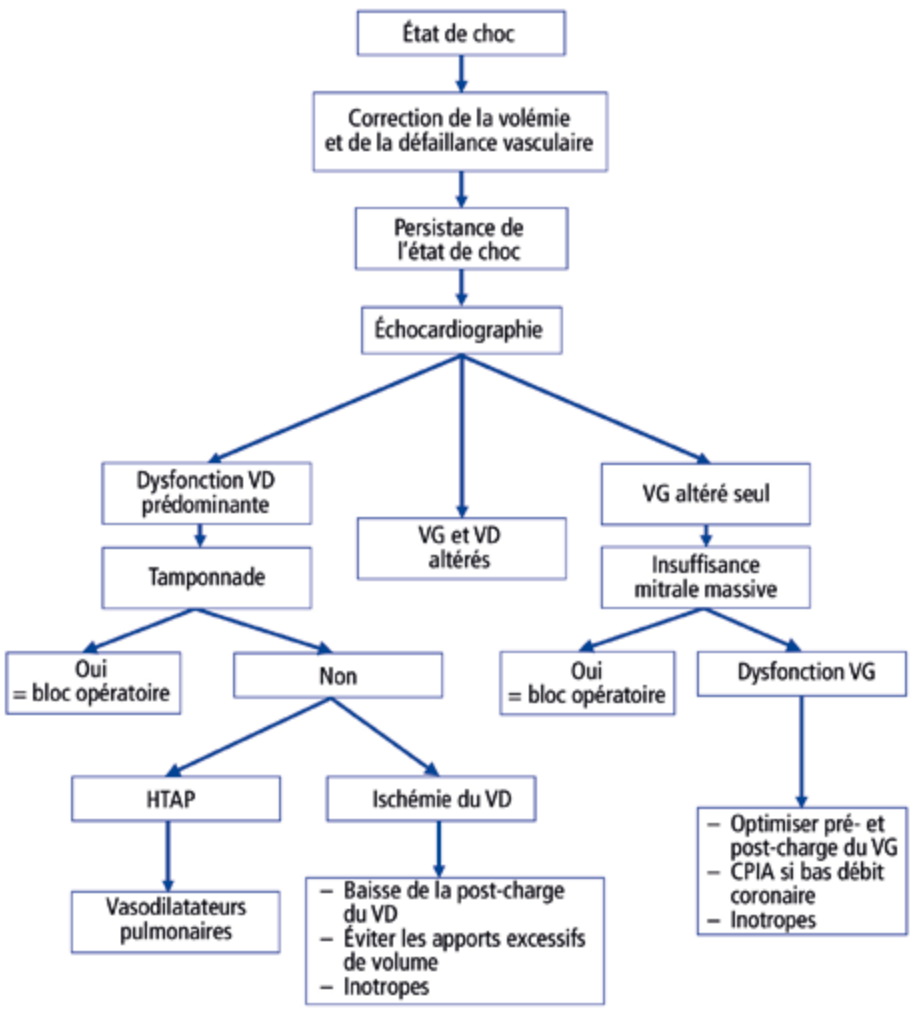


Figure 46-3 Rôle de l'échographie dans le diagnostic de l'état de choc cardiogénique et la détermination du mécanisme (d'après [34]).

Agents inotropes positifs

Les principales catécholamines utilisées dans le choc cardiogénique sont la dobutamine et l'adrénaline. Leurs effets sur le cœur passent par le récepteur β1. La stimulation de ces récepteurs entraîne à travers des protéines régulatrices (Gs) une stimulation de l'adényl-cyclase qui transforme l'ATP en AMPc. Cette dernière active à son tour une protéine kinase A (PKA) qui est l'effecteur réel des agents β-agonistes. La PKA a trois effets principaux :

1) elle phosphoryle le canal calcique type L, ce qui favorise l'entrée du Ca^{++} dans la cellule (effet sur la systole) ;

2) la PKA joue également un rôle important dans la diastole par son action sur les phospholambans qui favorisent le retour du Ca^{++} dans le réticulum sarcoplasmique ;

3) la PKA phosphoryle de la troponine I qui diminue la sensibilité des myofilaments au Ca^{++} pendant la diastole améliorant la relaxation.

DOBUTAMINE

Catécholamine de synthèse, la dobutamine est le médicament le plus utilisé aujourd'hui pour l'amélioration de la fonction cardiaque dans les états de choc cardiogénique, elle agit principalement sur les récepteurs β1-adrénergiques et entraîne une augmentation dose-dépendante de la contractilité ventriculaire. La fréquence cardiaque est élevée par augmentation de l'automaticité du nœud sinusal. En cas de fibrillation auriculaire, la fréquence cardiaque peut atteindre des valeurs excessives par facilitation de la conduction auriculoventriculaire. À côté de ses effets inotropes et chronotropes positifs, la dobutamine a une action vasculaire. À faibles doses, elle entraîne une vasodilatation avec diminution de la post-charge du VG par action sur les récepteurs β2-adrénergique vasculaire. À fortes doses, elle stimule les récepteurs α1-adrénergiques, ce qui provoque une vasoconstriction.

ADRÉNALINE

Catécholamine endogène, elle agit sur les récepteurs α1, α2, β1 et β2-adrénergiques. À faibles doses, l'effet β est prédominant, responsable d'une augmentation de la contractilité et de la fréquence cardiaque. L'utilisation d'adrénaline entraîne une acidose lactique, une hypoperfusion intestinale et une augmentation des besoins en insuline [35].

INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE III (IPD III)

La phosphodiestérase entraîne une dégradation de l'AMPc. Son inhibition par les IPD III est responsable de l'augmentation de l'AMPc intracellulaire et donc de la concentration de Ca^{++}. Les effets hémodynamiques des IPD III sont caractérisés par une augmentation du débit cardiaque et une diminution des résistances vasculaires pulmonaire et systémique. On distingue les dérivés de la bipyridine (amrinone et milrinone) et les dérivés imidazolés (énoximone et piroximone). Leurs effets sont maintenus même chez les patients sous bêtabloquants. Ils sont indiqués chez les malades sous bêtabloquants ou en cas de réponse inadéquate à la dobutamine (classe IIa).

LÉVOSIMENDAN

L'effet inotrope positif du lévosimendan est différent des autres agents. Il passe par une stabilisation de la liaison troponine C et le Ca^{++}, prolongeant ainsi l'interaction actine myosine. La liaison du lévosimendan à la troponine C est dépendante de la concentration de Ca^{++} intracellulaire ; ainsi elle augmente pendant la systole mais reste quasiment inchangée pendant la diastole. Il améliore donc la fonction systolique et diastolique du cœur sans effet sur la fréquence cardiaque et la consommation myocardique en oxygène. Le lévosimendan produit également une vasodilatation dans de nombreux territoires vasculaires notamment la circulation pulmonaire, coronarienne et systémique. Cet effet est secondaire à une ouverture des canaux potassiques des cellules musculaires lisses provoquant une hyperpolarisation et inhibant l'afflux de Ca^{++} en intracellulaire responsable de la myorelaxation. Le lévosimendan améliore donc la contractilité myocardique sans effet arythmogène tout en diminuant la post-charge des deux ventricules [36, 37]. Le métabolite du lévosimendan a une demi-vie d'élimination de 80 à 96 heures et possède un effet inotrope positif, ce qui explique la persistance plusieurs jours après son arrêt. Il est généralement débuté par un bolus de 6-12 μg/kg suivi d'une perfusion continue de 0,1-0,2 μg/kg/min pendant 24 heures. L'hypotension artérielle secondaire à la vasodilatation qui suit l'administration du lévosimendan pourrait être prévenue en évitant le bolus ou en réduisant sa posologie (6 μg/kg), ou encore par le remplissage vasculaire et l'augmentation de la dose des vasopresseurs. Il est important de noter que dans les larges études randomisées étudiant l'effet du lévosimendan chez les patients atteints d'ICA (SURVIVE [38], RUSSLAN [39] et LIDO [40]), les patients atteints de choc cardiogénique ou traités par vasopresseurs étaient exclus. Des études observationnelles [41-43] ont trouvé que l'utilisation du lévosimendan chez ces patients était associée non seulement à peu d'effets indésirables mais aussi à une amélioration des paramètres hémodynamiques avec une augmentation du débit cardiaque et une diminution des pressions de remplissage. Bien que des études animales suggèrent que le lévosimendan aurait des effets bénéfiques sur le débit de perfusion de la muqueuse intestinale comparé à la dobutamine et à la milrinone [44, 45], il reste encore à démontrer l'effet du lévosimendan sur les débits de perfusion des organes des patients atteints de choc cardiogénique. Les études comparant les effets du lévosimendan à la dobutamine ou encore à un placebo chez les patients en décompensation cardiaque sévère ont montré jusqu'à maintenant des résultats décevants [38, 46].

Agents vasopresseurs

Le rationnel de leur utilisation en matière de choc cardiogénique repose sur des bases physiopathologiques pour contrecarrer la vasoplégie souvent présente dans ces états.

NORADRÉNALINE

Il s'agit d'une catécholamine endogène ayant une affinité prédominante pour les récepteurs α1-adrénergiques responsables d'une augmentation des résistances vasculaires systémiques. Les effets de la noradrénaline sur la contractilité myocardique et le débit cardiaque sont très controversés. Certaines études notent une fréquence cardiaque et un index cardiaque peu modifiés, alors que d'autres notent une amélioration de la contractilité myocardique. Ce dernier effet est principalement vu chez les patients présentant une insuffisance cardiaque droite associée à une ischémie myocardique ; l'amélioration de la pression artérielle liée à la noradrénaline améliore alors la pression de perfusion coronaire droite et la fonction myocardique droite.

DOPAMINE

La dopamine a été utilisée dans de nombreux travaux afin d'améliorer l'index cardiaque. En général, elle permet d'augmenter

l'index cardiaque de 4 à 44 % et la fréquence cardiaque de près de 15 %. Au-delà de 12 μg/kg/min, l'amélioration de la fonction cardiaque est minime. Récemment, De Backer et al. [47] ont mené une étude multicentrique portant sur 1679 patients en état de choc qui ont été randomisés en deux groupes pour recevoir en première intention, soit de la dopamine, soit de la norépinéphrine. Dans ce travail, 1044 patients (62,2 %) étaient en choc septique, 280 patients (16,7 %) en choc cardiogénique et 263 patients (15,7 %) en choc hypovolémique. Le critère de jugement primaire était le taux de mortalité à 28 jours après la randomisation. Les critères de jugement secondaires étaient l'incidence des effets indésirables et le nombre de jours sans suppléance d'organes. Les auteurs n'ont pas retrouvé de différence significative en termes de mortalité à 28 jours (52,5 % ; 95 % d'intervalle de confiance [CI 49,2 à 55,9] dans le groupe dopamine versus 48,5 % [CI 45,1 à 51,9] dans le groupe norépinéphrine). En revanche, l'incidence des arythmies était plus élevée dans le groupe dopamine que dans le groupe norépinéphrine (24,1 % versus 12,4 %, $p < 0,001$). Parmi les patients en choc cardiogénique, le taux de mortalité à J28 était plus élevé dans le groupe dopamine, comparé au groupe norépinéphrine ($p = 0,03$ par analyse des courbes de Kaplan–Meier). Ces résultats devraient mettre définitivement fin à l'utilisation de cette molécule dans le cadre du choc cardiogénique et mettent l'accent sur les effets indésirables et probablement toxiques des agents adrénergiques sur la fonction cardiaque. En effet, les catécholamines peuvent entraîner des tachycardies/tachy-arythmies, une sidération myocardique, voire une nécrose et une apoptose des cellules myocardiques. Ces effets sont dose-dépendants et pourraient entraver la récupération d'une fonction cardiaque normale aggravant ainsi la mortalité à court et moyen termes [48].

Assistance circulatoire

Face à une défaillance myocardique très évoluée et la persistance d'un état de choc réfractaire au traitement médical optimal, les options qui se présentent au clinicien sont très limitées. Plusieurs moyens d'assistance circulatoire se sont développés ces dernières années, assurant la prise en charge partielle ou totale de la fonction hémodynamique du cœur défaillant jusqu'à la récupération ou la greffe. De nombreux systèmes sont actuellement utilisables en clinique. En fonction de l'urgence et de l'état du malade, on distingue soit des moyens d'assistance qui permettent de pallier un risque vital immédiat et autoriser le transfert du malade vers un centre spécialisé tel que le ballon de contre-pulsion intra-aortique *bridge to bridge* (BTB), soit des systèmes plus sophistiqués qui peuvent constituer un relais vers une transplantation *bridge to transplant* (BTT) ou en attente d'une récupération *bridge to recovery* (BTR), soit constituer carrément une solution définitive *destination therapy* (DT) [49, 50].

BALLON DE CONTRE-PULSION INTRA-AORTIQUE

La contre-pulsion intra-aortique (CPIA) est devenue un standard dans le traitement des patients en état de choc cardiogénique avec défaillance ventriculaire gauche qui ne répond pas aux agents inotropes et aux vasopresseurs, ou en cas de complication mécanique (insuffisance mitrale et rupture septale). Son principe repose sur l'inflation rapide par un gaz inerte (hélium ou CO_2) d'un ballon intra-aortique. Il est inséré par voie fémorale jusqu'à l'origine de l'artère sous-clavière gauche. L'inflation est synchronisée sur l'ECG et elle se fait en diastole, permettant une meilleure perfusion coronaire en augmentant la pression diastolique. La déflation rapide précède la systole et diminue la post-charge ventriculaire gauche, réduisant ainsi le travail ventriculaire et la consommation d'oxygène myocardique, sans pour autant majorer systématiquement le débit cardiaque [51]. Il en résulte cependant une nette amélioration de la balance énergétique du myocarde. L'indication principale est l'état de choc cardiogénique d'origine ischémique (grade IB). Il est également utilisé au cours des angioplasties à haut risque (en préventif), à savoir chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche est très altérée ou lors de revascularisations impliquant des artères restantes ou de très larges territoires myocardiques [11, 52], avec dans certaines études la mise en évidence d'un effet bénéfique sur la mortalité [53, 54]. La CPIA ne permet qu'un traitement symptomatique et ne peut donc à elle seule améliorer la survie des patients [55]. La mise en place d'une contre-pulsion aortique n'améliore donc le pronostic que lorsque celle-ci s'accompagne d'une reperfusion coronarienne efficace [53, 54]. La CPIA est également indiquée dans les complications mécaniques de l'infarctus du myocarde, qu'il s'agisse des insuffisances mitrales par dysfonction ou rupture de pilier ou des communications interventriculaires par rupture septale [56, 57]. La mise en place de CPIA en phase pré-opératoire d'une revascularisation coronarienne chirurgicale pourrait participer à la réduction de la mortalité hospitalière chez des patients à haut risque (dysfonction ventriculaire gauche avec FEVG < 30-40 %, syndrome coronarien aigu, IDM récent, sténose significative du tronc coronaire gauche...) [58, 59]. Les limites sont une inefficacité relative en cas de troubles du rythme incontrôlables et une inefficacité totale lorsque la pression artérielle systolique est inférieure à 40 mmHg ou en cas d'arrêt circulatoire [60].

Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance aortique ou de dissection ou d'anévrysme aortique. Ses principales complications sont d'ordre ischémique ou embolique. La surveillance des pouls périphériques de façon horaire, la mise en place d'une anticoagulation efficace, ainsi que le dosage quotidien des enzymes musculaires sont les précautions indispensables afin de prévenir ou diminuer la survenue de ces complications.

POMPES CENTRIFUGES

Les pompes centrifuges peuvent être à débit continu avec oxygénateur en général appelées ECLS (*extracorporeal life support*), lorsqu'il s'agit d'assistances préférentiellement cardiocirculatoires ou ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) lorsque l'on y associe une membrane d'oxygénateur. Ces assistances sont directement inspirées des circulations extracorporelles utilisées en chirurgie cardiaque. Elles sont composées d'une seule partie mobile, le rotor étant mis en mouvement soit par un arbre de transmission, soit par un champ électromagnétique. Elles assurent un débit non pulsatile de 4 à 5 L/min au maximum. Le débit dépend de la vitesse du rotor, mais aussi des pressions de remplissage et des résistances à l'éjection. La canulation se fait préférentiellement au niveau des vaisseaux fémoraux. En raison du traitement de surface des circuits, une anticoagulation est certes indispensable mais avec des doses moindres d'héparine : un TCA (temps céphaline activateur) de 180 à 200 secondes est suffisant. Les principaux intérêts sont la simplicité et la rapidité de mise en route, parfois même en dehors d'un bloc opératoire, mais cette technique nécessite une surveillance clinicobiologique stricte car elle expose à des complications sévères notamment thrombo-emboliques et hémorragiques.

VENTRICULES PNEUMATIQUES

Ce type d'assistance, situé en position paracorporelle, peut être mono- ou biventriculaire avec une canulation atriale ou ventriculaire. Il comporte deux valves garantissant le caractère unidirectionnel du débit. Il permet une certaine autorégulation à l'effort en éjectant quand le ventricule est plein indépendamment du cœur natif. Une mobilisation active du patient est possible, mais l'inconvénient est la sortie transcutanée des canules nécessitant des pansements.

VENTRICULES IMPLANTABLES

Plusieurs modèles existent. Ils peuvent être uni- ou biventriculaires, pneumatiques ou électromagnétiques. Ils sont implantés en position orthotopique (quadrant supérieur gauche de l'abdomen). Ils permettent une autonomie des patients avec un retour au domicile. Leur utilisation peut être prolongée et dure jusqu'à quatre ans. Les systèmes monoventriculaires ne peuvent être utilisés que si le VD est indemne. Les complications hémorragiques, emboliques ou infectieuses limitent leurs utilisations.

Traitement étiologique

Nous traitons dans cette section les deux causes les plus fréquentes de choc cardiogénique.

État de choc cardiogénique d'origine ischémique

La plupart des chocs cardiogéniques surviennent à la suite d'IDM plus ou moins étendus (60 à 70 %) [13]. La plupart de ces accidents ischémiques touchent le ventricule gauche. Les recommandations actuelles préconisent une stratégie de revascularisation précoce, que ce soit par angioplastie transluminale avec pose de stent ou par pontage aortocoronaire (grade I) [4, 6]. Cette stratégie améliore le pronostic à un an comparé à une prise en charge médicale classique [61-65]. La stabilisation préalable des patients est néanmoins nécessaire et le recours à des agents inotropes positifs et à des vasopresseurs est très souvent nécessaire. Le rapport bénéfice/risque de ces agents doit être présent à l'esprit à tout moment et la balance entre l'hypoperfusion périphérique et le risque d'aggraver l'ischémie myocardique ou de provoquer des arythmies doit être bien pesé. Actuellement, la dobutamine est la catécholamine la plus utilisée au monde. Elle est souvent associée à la noradrénaline pour pallier la vasoplégie qui est, comme décrit plus haut, fréquente dans les états de choc cardiogénique. L'adrénaline est souvent introduite en second lieu après la dobutamine et la noradrénaline. Il est préférable d'associer dobutamine et adrénaline plutôt que d'augmenter de façon inconsidérée les doses de dobutamine. La place des IPD III est plus discutable et leur utilisation serait préférable en cas d'utilisation de bêtabloquants. Enfin, l'utilisation du lévosimendan pourrait être une alternative prometteuse. Le ballon de CPIA fait également partie de l'arsenal thérapeutique dans ces situations, sa mise en place est recommandée (grade I). Il constitue une solution temporaire en attente d'un geste de revascularisation ou le transport du malade vers un centre spécialisé. En cas d'échec de tous ces moyens, la mise en place d'une assistance ventriculaire peut être envisagée, particulièrement si une transplantation ou une récupération est possible (Figure 46-4) [66].

État de choc cardiogénique avec insuffisance ventriculaire droite prédominante

Les objectifs principaux du traitement de l'insuffisance ventriculaire droite (IVD) dépendent de l'étiologie sous-jacente, mais consistent à casser le cercle vicieux d'auto-aggravation de l'IVD en restaurant un apport en oxygène adéquat au myocarde, en diminuant la surcharge ventriculaire droite et en limitant la post-charge du VD. Le traitement se concentre habituellement sur l'allègement de la congestion en améliorant la contractilité du ventricule droit et/ou en diminuant la post-charge du ventricule droit.

LIMITER L'EXPANSION VOLÉMIQUE

C'est un point important mais délicat du traitement de l'IVD. Dans de rares cas d'insuffisance ventriculaire droite avec résistances vasculaires pulmonaires normales, le remplissage vasculaire peut être utile pour augmenter la précharge, améliorant ainsi le volume télédiastolique du ventricule droit et le débit cardiaque. Toutefois, dans la grande majorité des cas, ce mécanisme compensateur est potentiellement limité au-delà de 30 mmHg de pression artérielle pulmonaire moyenne [67] et donc la prudence est recommandée quant au remplissage vasculaire chez tout patient suspect d'IVD ou dont l'IVD n'a pas été éliminée. De façon générale, la surcharge volémique est courante durant l'insuffisance ventriculaire droite et la charge volémique peut dilater encore plus le ventricule droit, augmenter l'insuffisance tricuspidienne et, par conséquent, aggraver la congestion hépatique et rénale et ainsi majorer l'insuffisance ventriculaire droite. Un monitorage des pressions de remplissage droit est nécessaire et l'absence d'augmentation concomitante du débit cardiaque après remplissage indique le seuil à partir duquel l'expansion volémique devient délétère, car aggravant la congestion en amont du VD. Dans cette situation, une diminution de la volémie doit être initiée soit par des diurétiques, soit par hémofiltration. Si le VD est dilaté et le septum interventriculaire refoulé, les diurétiques doivent être utilisés en première intention. Si cela n'est pas suffisant, l'hémofiltration doit être mise en œuvre de façon urgente, en y associant le plus souvent un support inotrope positif.

VASODILATATEURS PULMONAIRES

Les agents vasodilatateurs inhalés, comme la prostacycline et ses analogues, ainsi que le monoxyde d'azote (NO), ont un effet direct et sélectif sur les vaisseaux pulmonaires avec un effet spectaculaire sur le ventricule droit surtout ischémique. Les effets bénéfiques du NO inhalé ont également été décrits dans la prise en charge de l'IVD chez des patients présentant un foramen ovale perméable. Les prostacyclines inhalées (prostaglandine I_2) sont une alternative au NO inhalé. On n'observe pas de rebond d'hypertension artérielle pulmonaire en cas d'arrêt brutal de la prostacycline inhalée (ce qui n'est pas le cas avec les formes intraveineuses de prostacycline). La prostacycline inhalée semble donc être un meilleur traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire que le NO inhalé ; en outre, aucun effet toxique ni métabolite actif n'ont été rapportés et son coût est moins élevé (que ce soit en termes d'équipement nécessaire pour son administration et pour le produit lui-même).

AGENTS AMÉLIORANT LA CONTRACTILITÉ

La dobutamine ou le lévosimendan améliorent la contractilité ventriculaire droite. Ces agents ont été discutés plus haut.

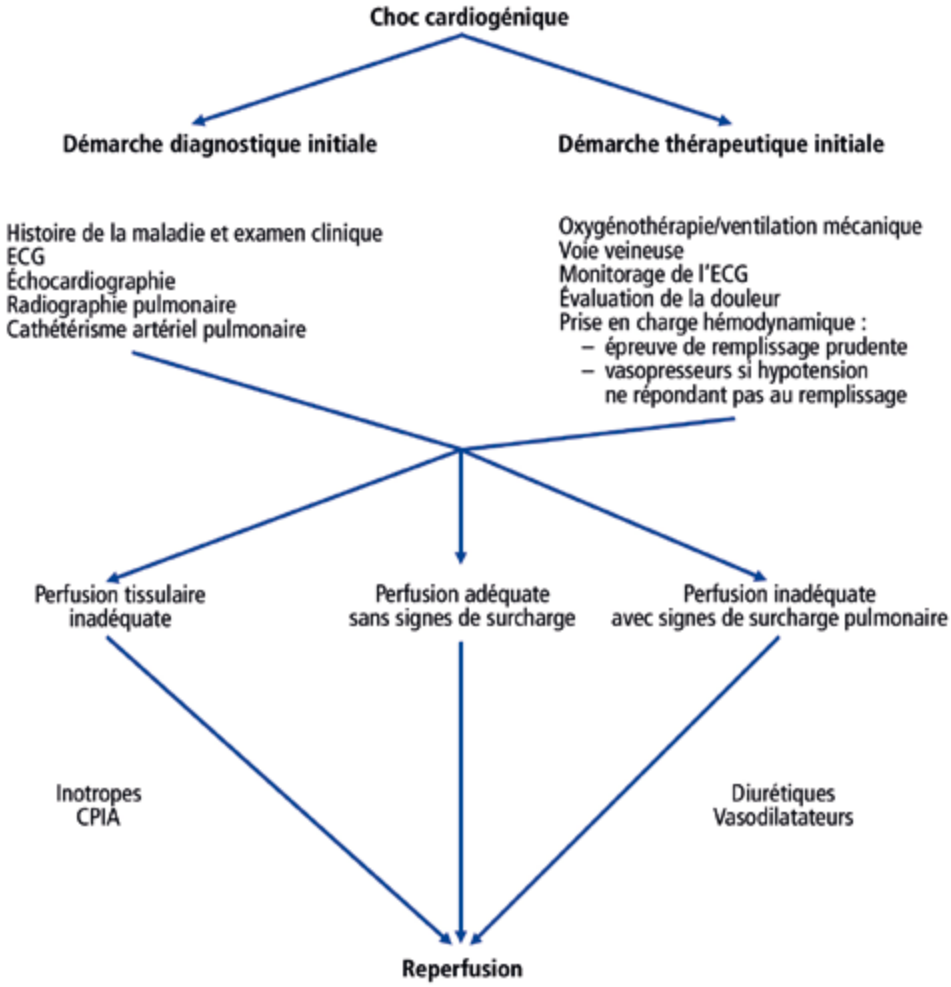


Figure 46-4 Approche diagnostique et thérapeutique du choc cardiogénique secondaire à un infarctus du myocarde (d'après [66]).

VASOPRESSEURS

Les vasopresseurs augmentent directement la pression artérielle ainsi que la pression de perfusion coronaire, mais plus faiblement la post-charge du VD. Leurs bénéfices dans l'IVD, initialement étudiés par Prewitt et al. [67], peuvent être très utiles dans le traitement en prévenant le cercle vicieux. Les vasopresseurs améliorent la pression de perfusion de l'artère coronaire droite et donc la contractilité ventriculaire droite. La noradrénaline, agoniste alpha-adrénergique, est recommandée pour améliorer la pression de perfusion de l'artère coronaire droite et la fonction ventriculaire droite et elle est plus efficace que l'éphédrine qui est un autre agoniste alpha-adrénergique.

LIMITER LA PRESSION PLATEAU

La ventilation mécanique est un traitement habituel lors d'un état de choc. Mais elle peut aggraver une insuffisance ventriculaire droite par l'augmentation des pressions transpulmonaires, créant un obstacle à l'éjection ventriculaire droite.

En résumé, même si différents outils thérapeutiques sont à notre disposition pour lutter contre l'IVD, l'expansion volémique et la ventilation mécanique doivent être utilisées avec précaution car elles peuvent aggraver voire précipiter l'IVD.

Conclusion

Le choc cardiogénique est la forme la plus avancée de l'insuffisance cardiaque aiguë. Son pronostic reste redoutable malgré les progrès de la réanimation et dépasse les 50 % à un an. L'étiologie la plus fréquente reste l'infarctus du myocarde. De nouvelles approches thérapeutiques voient le jour grâce à une meilleure compréhension de la physiopathologie. La dysfonction myocardique associe souvent une défaillance vasculaire dans laquelle la composante inflammatoire joue un rôle majeur. La libération de cytokines provoque une production inappropriée de NO responsable d'une vasoplégie.

L'utilisation d'agents inotropes, bien que souvent nécessaire, doit être tempérée par les effets secondaires voire toxiques par augmentation de la contractilité aux dépens d'une augmentation de la consommation en oxygène du myocarde et d'un risque d'arythmie. Le lévosimendan paraît être dépourvu de ces effets secondaires. Le recours à une assistance circulatoire doit être envisagé en attente d'un geste de revascularisation (qui améliore le pronostic à un an) ou d'une transplantation si l'état du malade ne peut être stabilisé par un traitement médical optimal.

BIBLIOGRAPHIE

1. Herrick J. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. JAMA. 1912;39:2015-20.
2. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parillo JE. Cardiogenic shock. Ann Intern Med. 1999;131:47-59.
3. Lim N, Dubois MJ, De Backer D, Vincent JL. Do the nonsurvivors of cardiogenic shock die with a low cardiac index. Chest. 2003;124:1885-91.
4. Nieminen MS, Böhn M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. Eur Heart J. 2005;26:384-416.
5. Becker RC, Gore JM, Lambrew C. A composite view of cardiac rupture in the United States National Registry of Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 1996;27:1321-6.
6. Hochmann JS, Lynn A Sleeper LA, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. N Engl J Med. 1999;341:625-34.
7. Scheidt S, Ascheim R, Killip T 3rd. Shock after acute myocardial infarction. A clinical and hemodynamic profile. Am J Cardiol. 1970;26:556-64.
8. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatement of myocardial infarction in a coronary acute care unit. A two-year experience with 250 patients. Am J Cardiol. 1967;20:457-64.
9. Hands ME, Rutherford JD, Muller JE, et al. The in-hospital development of cardiogenic shock after myocardial infarction: incidence, predictors of occurrence, outcome and prognostic factors. The MILIS study group. J Am Coll Cardiol. 1989;14:40-8.
10. Leor J, Goldbourt U, Kaplinsky E, Behar S. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in patients without heart failure on admission: incidence, risk factors and outcome. SPRINT study group. Am J Med. 1993;94:265-73.
11. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, et al. Cardiogenic shock after acute myocardial infarction. Incidence and motality from a community-wide perspective, 1975 to 1988. N Engl J Med. 1991;325:1117-22.
12. Holmes DR Jr, Bates ER, Kleiman NS, et al. Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience. The GUSTO-I investigators. Global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries. J Am Coll Cardiol. 1995;26:668-74.
13. Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y, Cohen-Solal A, et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study. Eur J Heart Fail. 2006;8:697-705.
14. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parissis JT, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute heart failure global survey of standard treatment (ALARM-HF). Intensive Care Med. 2011;37:619-26.
15. Zili N, Luckascewicz AC, Naija W, Mebazaa A. L'état de choc cardiogénique. Physiopathologie: aspect récent. In: Sfar, éditeur. Conférences d'actualisation. 46e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris: Elsevier; 2004. p. 391-8.
16. Hochmann JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. Circulation. 2003;107:2998-3002.
17. Geppert A, Huber K. Inflammation and cardiovascular diseases: lessons that can be learned for the patients with cardiogenic shock in the intensive care unit. Curr Opin Crit Care. 2004;10:347-53.
18. Sam F, Sawyer DB, Xie Z, et al. Mice lacking inductible nitric oxide synthase have improved left ventricular contractile function and reduced apoptic cell death later after myocardial infarction. Circ Res. 2001;89:351-6.
19. Depre C, Vanoverschelde JL, Goudemant JF, Motte I, et al. Protection againt ischemic injury by nonvasoactive concentrations of nitric oxide synthase inhibitors in the perfused rabbit heart. Circulation. 1995;92:1911-8.
20. Schulz R, Wambolt R. Inhibition of nitric oxide synthesis protects the isolated working rabbit heart from ischemia-reperfusion injury. Cardiovasc Res. 1995;30:432-9.
21. Cotter G, Kaluski E, Blatt A, et al. L-NMMA (a nitric oxide synthase inhibitor) is effective in the treatment of cardiogenic shock. Circulation. 2000;101:1358-61.
22. Cotter G, Kaluski E, Milo O, et al. LINCS: L-NAME (a NO synthase inhibitor) in the treatment of refractory cardiogenic shock: a prospective randomized study. Eur Heart J. 2003;24:1287-95.
23. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE. Cardiogenic shock. Ann Intern Med. 1999;131:47-59.
24. Califf RM, Bengtson JR. Cardiogenic shock. N Engl J Med. 1994;330:1724-30.
25. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary a report of the American college of cardiology/American heart association task forceo n practice guidelines (Committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure): developed in collaboration with the International society for heart and lung transplantation; endorsed by the Heart failure society of America. Circulation. 2001;104:2996-3007.
26. Sabatine MS, Morrow DA, De Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. Circulation. 2002;105:1760-3.
27. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. Circulation. 2003;107:2786-92.
28. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2001;345:1014-21.
29. Felker GM, BoehmerJ P, Hruban RH, et al. Echocardiographicfi ndings in fulminant and acute myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2000;36:227-32.
30. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. N Engl J Med. 2000;343:1388-98.
31. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Feasibility and accuracy of Doppler echocardiographic estimation of pulmonary artery occlusive pressure in the intensive care unit. Am J Cardiol. 1995;75:1256-62.
32. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation. 2000;102:1788-94.
33. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. JAMA. 2001;285:190-2.
34. Souissi K, Shimi N, Dorsett J, Mebazaa A. In: Sfar, éditeur. Conférences d'actualisation. 48e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris: Elsevier; 2006. p. 449-62.
35. Day NP, Phu NH, Bethell DP, et al. The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. Lancet. 1996;348:219-23.
36. Rauch H, Motsch J, Böttiger BW. Newer approaches to the pharmacological management of heart failure. Curr Opin Anesthesiol. 2006;19:75-81.
37. Toller WG, Stranz C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. Anesthesiology. 2006;104: 556-69.
38. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. JAMA. 2007;297:1883-91.
39. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). Eur Heart J. 2002;23:1422-32.
40. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. Lancet. 2002;360:196-202.

41. Delle Karth G, Buberl A, Geppert A, et al. Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. Acta Anaesthesiol Scand. 2003;47:1251-6.
42. Rokyta R Jr, Pechman V. The effects of levosimendan on global haemodynamics in patients with cardiogenic shock. Neuro Endocrinol Lett. 2006;27:121-7.
43. Garcia-Gonzalez MJ, Dominguez-Rodriguez A, Ferrer-Hita JJ. Utility of levosimendan, a new calcium sensitizing agent, in the treatment of cardiogenic shock due to myocardial stunning in patients with ST-elevation myocardial infarction: a series of cases. J Clin Pharmacol. 2005;45:704-8.
44. Schwarte LA, Picker O, Bornstein SR, Fournell A, Scheeren TW. Levosimendan is superior to milrinone and dobutamine in selectively increasing microvascular gastric mucosal oxygenation in dogs. Crit Care Med. 2005;33:135-42; discussion 246-7.
45. Coopersmith CM. Levosimendan and gut mucosal blood flow-not all inotropes are created equal. Crit Care Med. 2005;33:246-7.
46. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American heart association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. Eur J Heart Fail. 2006;8:105-10.
47. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med. 2010;362:779-89.
48. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. Circulation. 2008;117:686-97.
49. Bastien O, Flamens CL. Assistance circulatoire. In: Sfar, éditeur. Conférences d'actualisation. 46e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris: Elsevier; 2004. p. 467-75.
50. Magliato KE, Kleisli T, Soukiasian HJ, et al. Biventricular support in patients with profound cardiogenic shock: a single center experience. ASAIO Journal. 2003;49:475-9.
51. Rosenbaum AM, Murali S, Uretsky BF. Intra-aortic balloon counterpulsation as a "bridge" to cardiac transplantation. Effect in nonischemic and ischemic cardiomyopathy. Chest. 1994;106:1683-8.
52. Santa-Cruz RA, Cohen MG, Ohman EM. Aortic counterpulsation: a review of the hemodynamic effects and indications for use. Catheter Cardiovasc Interv. 2006;67:68-77.
53. Mishra S, Chu WW, Torguson R, et al. Role of prophylactic intra-aortic balloon pump in high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2006;98:608-12.
54. Christenson JT, Simonet F, Badl P, et al. Evaluation of preoperative intra-aortic balloon pump support in high risk coronary patients. Eur J Cardiothorac Surg. 1997;11:1097-103.
55. De Wood MA, Notske RN, Hensley GR, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation with and without reperfusion for myocardial infarction shock. Circulation. 1980;61:1105-12.
56. Donzeau-Gouge P, Piwnica A. Intérêt de la contrepulsion par ballon intra-aortique dans le traitement des complications mécaniques de l'infarctus du myocarde à la période aiguë. Ann Chir. 1986;40:552-5.
57. Boehmer JP. Device Therapy for heart failure. Am J Cardiol. 2003;91(suppl):53D-9D.
58. Dyub AM, Whitlock RP, Abouzahr LL. Preoperative intra-aortic balloon pump in patients undergoing coronary bypass surgery: a systematic review and meta-analysis. J Card Surg. 2008;23:79-86.
59. Field ML, Rengarajan A, Khan O, Spyt T, et al. Preoperative intra-aortic balloon pumps in patients undergoing coronary artery bypass grafting (review). Cochrane Database Syst Rev. 2007;1:1-18.
60. Dubois-Randé JL, Deleuze P, Pernes JM, et al. Assistance ventriculaire et reperfusion myocardique. In: Richard C, Vincent JL, Eds. Insuffisance circulatoire aiguë. Paris: Arnette; 1994. p. 261-73.
61. White HD, Assmann SF, Sanborn TA, et al. Comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Circulation. 2005;112:1992-2001.
62. Hasdai D, Topol EJ, Califf RM, et al. Cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes. Lancet. 2000;356:749-56.
63. Menon V, Hochmann JS. Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Heart. 2002;88:531-7.
64. Doven O, Akkus MN, Camsari A, et al. Impact of invasive strategy for the management of patients with cardiogenic shock after acute myocardial infarction. Coron Artery Dis. 2004;15:361-6.
65. Sanborn TA, Feldman T. Management strategies for cardiogenic shock. Curr Opin Cardiol. 2004;19:608-12.
66. Mebazaa A, Gheorghiade M, Zannad MF, Parillo JE. Acute heart failure, 1re ed. London: Springer; 2008. 932 pages.
67. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular after load in dogs. Anesthesiology. 1984;60:132-5.
68. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart failure survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population.

47 CHOC ANAPHYLACTIQUE

Paul-Michel MERTES, Pascal DEMOLY
et Jean-Marc MALINOVSKY

Les premières recherches décrivant la survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate délétère pour l'organisme ont été rapportées dès 1902 par Portier et Richet [1]. Ces auteurs introduisirent le terme d'anaphylaxie (*ana*, contre – *phylaxos*, protection) pour décrire les réactions rapides et dramatiques d'hypersensibilité observées chez le chien après injection répétée de toxine d'anémone de mer.

Le choc anaphylactique est la manifestation la plus grave des réactions d'hypersensibilité immédiate. Il s'agit d'un syndrome clinique résultant de la libération de médiateurs chimiques puissants agissant sur des organes cibles, en réponse à l'introduction d'une substance exogène dans l'organisme. Ces réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent correspondre à un mécanisme immunologique (allergique) ou non immunologique (pseudo-allergiques ou anaphylactoïdes) [2]. Elles demeurent un sujet de préoccupation majeur en anesthésie-réanimation, car elles surviennent souvent de manière imprévisible, peuvent menacer la vie, et réagissent parfois mal au traitement habituel.

Physiopathologie

Mécanismes et médiateurs

Les réactions d'hypersensibilité immédiate de type allergique sont médiées par des anticorps de type IgE ou IgG [3], alors que les réactions non immunologiques sont en relation avec des mécanismes variés tels qu'une histaminolibération non spécifique, une activation du complément, ou du système kinine-kallicréine conduisant à une production excessive de bradykinine [4].

Les réactions allergiques entraînent une activation des mastocytes, des basophiles et des polynucléaires neutrophiles qui jouent un rôle déterminant dans la physiopathologie des réactions anaphylactiques [3, 5, 6]. L'activation de ces cellules effectrices s'accompagne d'une libération de médiateurs préformés stockés dans les granules intracytoplasmiques (histamine, tryptase, chymase, carboxypeptidase, héparine), et de médiateurs néoformés synthétisés et libérés en réponse à l'activation des cellules effectrices (prostaglandines D_2, thromboxane A_2, leucotriènes LTB_4, LTC_4, LTD_4, LTE_4, *platelet activating factor*, sérotonine, bradykinine, calcitonine-*gene related peptide*, monoxyde d'azote) [4, 7].

Physiopathologie du choc anaphylactique

Les signes d'un choc anaphylactique sont en rapport avec les effets des médiateurs libérés lors de la réaction. Lors d'une anesthésie générale, les signes cutanés, cardiovasculaires et respiratoires dominent le tableau. Si le patient est éveillé, les signes neurologiques le complètent. Dans tous les cas, les signes cutanés peuvent n'apparaître que secondairement pendant le traitement du choc.

Dans sa description classique, ce choc évolue classiquement en trois phases successives. Dans un premier temps, on observe une baisse de la post-charge, avec diminution des résistances vasculaires systémiques. Les pressions de remplissage ventriculaire restent inchangées, et le débit cardiaque augmente du fait de l'apparition d'une tachycardie. Ceci correspond au tableau d'un choc hyperkinétique. Sans traitement adapté, la vasodilatation s'étend au secteur veineux capacitif et conduit à un effondrement du retour veineux et à une diminution du débit cardiaque, malgré l'augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire. À ce stade, toute augmentation de la pression intrathoracique (ventilation artificielle) peut aggraver la baisse du débit cardiaque, et induire un arrêt par désamorçage du cœur. Puis apparaît un tableau de choc hypovolémique hypokinétique (avec diminution des pressions de remplissage ventriculaires, effondrement du débit cardiaque et des résistances vasculaires systémiques élevées), secondaire à l'extravasation plasmatique transcapillaire.

Les effets d'autres médiateurs (métabolites de l'acide arachidonique), par leurs actions sur le muscle lisse vasculaire et leurs effets plaquettaires [8] majorent les effets circulatoires. L'atteinte primitive du cœur, avec spasme coronaire ou nécrose, a également été évoquée devant des arrêts cardiaques inauguraux [9].

Du fait de l'altération du débit sanguin dans les différents organes, en particulier dans les compartiments « adaptatifs » tels que les muscles squelettiques, et de l'absence d'inhibition de la respiration cellulaire dans ces territoires, la production énergétique repose sur la glycolyse et s'épuise rapidement par défaut de substrat [10]. Le retard au traitement ou une thérapeutique inadaptée va aboutir à la mort cellulaire puis un syndrome de défaillance viscérale rendant le choc rapidement réfractaire.

Certains facteurs associés expliquent la pérennisation du choc malgré un traitement bien conduit. La prise au long cours de façon efficace de bêtabloquants est un facteur de gravité du choc, car dans ces circonstances le rétablissement d'une pression de perfusion d'organes devient plus difficile, voire impossible. Alors

qu'un traitement classique ne rétablissait pas une pression de perfusion chez ces patients, l'administration de glucagon a été rapportée efficace dans deux observations [11, 12]. D'une manière générale, les traitements interférant avec le système cardiocirculatoire rendent le traitement de la réaction moins efficace.

Les effets respiratoires sont dominés par l'hyperréactivité bronchique. Dans la forme la plus grave, elle se manifeste par un bronchospasme asphyxiant. Outre les phénomènes œdémateux, différents mécanismes sont évoqués pour expliquer l'augmentation des résistances des voies aériennes. L'importance du rôle de l'histamine est discutée (effets de bronchoconstriction-H1, balancés par les effets de bronchodilatation-H2), les autres médiateurs de l'anaphylaxie (prostaglandines, leucotriènes, système du complément...) sont également incriminés.

Épidémiologie

Depuis 20 ans, plus de 8000 patients ayant présenté une réaction anaphylactique peranesthésique d'origine allergique ont pu être répertoriés dans la littérature [13]. L'incidence des réactions est diversement appréciée suivant les pays et suivant les mécanismes retenus. Ainsi, tous mécanismes confondus, l'incidence des réactions anaphylactiques varie de 1/1250 à 1/13 000 anesthésies [13, 14]. Si l'on ne retient que le mécanisme allergique documenté, l'incidence varie entre 1/10 000 et 1/20 000 anesthésies toutes substances et techniques d'anesthésies confondues [13, 14]. Récemment, une estimation précise de l'incidence des réactions anaphylactiques d'origine allergique en France a pu être réalisée en analysant de manière combinée les données des bases de données de la pharmacovigilance française et du GERAP (Groupe d'étude des réactions anaphylactiques peranesthésiques), à l'aide d'une technique de capture/recapture [15]. La fréquence des réactions allergiques est estimée à 100,6 (76,2-125,3)/million d'anesthésies dans la population générale (hommes : 55,4 [42,0-69,0], femmes : 154,9 [117,2-193,1]).

Cette étude met en évidence la prépondérance des réactions allergiques liées aux curares qui représentent en moyenne de 50 à 70 % des réactions. L'incidence de l'anaphylaxie aux curares est évaluée à 184,0 (139,3-229,7)/million d'anesthésies ayant comporté l'administration d'un myorelaxant, s'élevant jusqu'à 250,9 (189,8-312,9)/million chez la femme [15]. Viennent ensuite les réactions induites par le latex (15 à 25 %), les antibiotiques (15 à 20 %) et les substituts du plasma (3 à 4 % dont 90 % ont été des gélatines). Les réactions impliquant les hypnotiques modernes et les dérivés morphiniques sont peu fréquentes. Il n'a jamais été rapporté de réactions allergiques mettant en cause les agents anesthésiques par inhalation. Il faut noter l'exceptionnelle rareté de l'allergie aux anesthésiques locaux si on rapporte le faible nombre de cas indiscutables publiés au nombre considérable d'anesthésies locales et locorégionales pratiquées annuellement.

Certaines différences concernant le risque relatif de survenue d'une réaction allergique selon les curares ont été rapportées. Ainsi, la plupart des auteurs considèrent que ce risque est plus élevé avec la succinylcholine [16-18]. L'hypothèse d'une fréquence accrue de réactions allergiques impliquant le rocuronium est plus controversée, certaines séries mettant en évidence une fréquence accrue des réactions comparées à la fréquence d'utilisation de ce produit [15, 19-21], alors que d'autres auteurs considèrent que la fréquence des réactions dues au rocuronium est en relation avec la fréquence de son utilisation [22-24].

Enfin, dans près de 30 % à 70 % des cas, la réaction allergique peut survenir lors de la première administration d'un curare, suggérant une sensibilisation préalable par une substance différente possédant des épitopes communs avec celui-ci, notamment la présence d'ammoniums quaternaires ou d'amines tertiaires [25]. Les substances candidates dans notre environnement sont nombreuses (cosmétiques, détergents, désinfectants...). Par ailleurs, des différences importantes concernant la fréquence des réactions allergiques impliquant les curares ont récemment été rapportées entre différents pays, celles-ci représentant près de 90 % des réactions allergiques en Norvège et de l'ordre de 8 % en Suède et au Danemark [26]. Ces différences ont été mises à profit pour analyser l'impact de différents facteurs environnementaux sur l'apparition d'IgE anti-ammonium quaternaires dans la population de ces pays. L'hypothèse d'une sensibilisation croisée avec un dérivé de la morphine, la pholcodine, a récemment été proposée pour expliquer l'importance de la prévalence de la sensibilisation aux curares dans la population norvégienne [27]. Cette hypothèse reste controversée [28] et sa démonstration sera difficile. Toutefois, une réduction de la prévalence des IgE spécifiques reconnaissant les ions ammonium quaternaires et une réduction de l'incidence des cas d'anaphylaxie aux curares ont été récemment rapportées après le retrait de la pholcodine en Norvège [29]. Si le rôle de la pholcodine devait être confirmé, ceci démontrerait l'importance des facteurs environnementaux dans le développement actuel des réactions d'hypersensibilité.

D'autres substances ont parfois été incriminées, telles que l'aprotinine, la protamine, l'oxyde d'éthylène. Enfin, il faut garder à l'esprit que tous les médicaments ou substances auxquelles le patient est exposé durant la période péri-opératoire peuvent être à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité immédiate. Ainsi, une fréquence particulière des réactions impliquant le bleu patenté (utilisé dans le repérage des ganglions sentinelles en chirurgie carcinologique) [30] ou la chlorhexidine a été récemment mise en évidence dans certaines séries de la littérature [31].

La survenue de réactions liées à une histaminolibération non spécifique a été rapportée avec la plupart des substances utilisées au cours de l'anesthésie (curares, hypnotiques, morphine, gélatines, vancomycine...). Si le diagnostic d'histaminolibération peut être confirmé par le dosage de l'histamine plasmatique lors de la réaction, l'identification formelle de l'agent responsable est souvent plus difficile à établir.

Cette surveillance épidémiologique régulière permet tout à la fois d'évaluer le potentiel allergisant des substances utilisées en anesthésie, parallèlement à l'évolution des pratiques, de définir les expressions cliniques, de tenter d'identifier les facteurs et les groupes à risque et de définir la démarche diagnostique à suivre en cas de réaction et la stratégie à adopter pour les anesthésies ultérieures. Elle a conduit à la définition de recommandations pour la pratique clinique publiées sous l'égide de différentes sociétés savantes [32-37].

Signes cliniques

Les symptômes cliniques retrouvés chez les patients présentant une réaction anaphylactique d'origine allergique et les patients présentant une réaction d'origine non immunologique sont relativement similaires (Tableau 47-I). L'identification du mécanisme de la réaction ne peut donc être établie sur les seuls arguments

Tableau 47-I Signes cliniques selon le mécanisme de réactions d'hypersensibilité immédiates pendant l'anesthésie dans la population générale entre le 1er janvier 1987 et le 31 décembre 2004 en France.

	HSI-IgE (%)	*HSI-non IgE (%)*
Signes cutanés	**70,2**	**95,3**
Érythème	47,2	68,4
Urticaire	20,3	25,6
Angio-œdème	11,0	8,3
Signes cardiovasculaires	**84,0**	**36,3**
Hypotension	21,8	20,1
Collapsus cardiovasculaire	54,9	10,5
Arrêt cardiaque	5,3 (n = 97)	0,2 (n = 2)
Bronchospasme	**41,3**	**19,2**

Tableau 47-II Grades de sévérité clinique de la réaction anaphylactique survenant en cours d'anesthésie.

Grade de sévérité	*Symptômes*
I	Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire, avec ou sans œdème angioneurotique
II	Atteinte multiviscérale modérée, avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelle, hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire)
III	Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique = collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme ; les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle
IV	Inefficacité cardiocirculatoire ; arrêt respiratoire ; décès

cliniques. Cependant, lorsque l'on utilise une classification basée sur le grade de sévérité de la réaction (Tableau 47-II), les manifestations cliniques apparaissent plus sévères chez les patients présentant une réaction d'origine allergique. Toutefois, des réactions allergiques d'intensité modérée (grade I ou II) ont pu être observées. De telles réactions peuvent être facilement méconnues [38] et conduire, à l'occasion d'une anesthésie ultérieure, à une nouvelle exposition des patients à un médicament auquel ils sont sensibilisés. C'est pourquoi toute réaction d'hypersensibilité immédiate survenant au cours d'une anesthésie, quelle qu'en soit la gravité, doit bénéficier d'une investigation immédiate et à distance afin d'établir un diagnostic précis et gérer les recommandations qui en découlent en vue des anesthésies ultérieures.

Les réactions anaphylactiques peuvent survenir à n'importe quel moment de l'anesthésie. Cependant, la majorité des réactions apparaît dans les minutes suivant l'injection intraveineuse des produits anesthésiques ou des antibiotiques [6]. La surveillance des patients doit être étroite car la progression des symptômes peut déjà être bien établie lorsque le diagnostic est évoqué. Les signes cliniques initiaux les plus fréquemment rapportés sont l'absence de pouls, un érythème, une difficulté de ventilation, une désaturation, ou une baisse inexpliquée de la pression télé-expiratoire de CO_2 [39]. Lorsque la symptomatologie est d'apparition plus tardive, au cours de la période d'entretien de l'anesthésie, une allergie au latex, aux produits de remplissage ou à un colorant notamment dans le cadre du repérage de ganglions sentinelles en chirurgie carcinologique doit être évoquée [30, 40, 41]. Une allergie au latex doit également être évoquée lors de réactions survenant durant les procédures gynécologiques. En effet, l'accumulation intra-utérine de particules de latex provenant des gants de l'obstétricien au cours des manœuvres obstétricales, peut être responsable d'un passage brutal dans la circulation sanguine à l'occasion de l'injection d'ocytocine. Des réactions anaphylactiques aux antibiotiques ont également été rapportées lors du lâchage de garrot au décours d'interventions de chirurgie orthopédique [42].

Les signes cutanéomuqueux sont souvent les premiers signes d'appel. Ils peuvent manquer, en particulier lors des réactions sévères, s'il existe d'emblée un état de choc avec collapsus cardiovasculaire [15]. Leur présence n'est pas indispensable au diagnostic. L'œdème de Quincke ou angio-œdème est visible dès que les couches profondes de la peau sont infiltrées. Il peut concerner le larynx, source chez le sujet éveillé de dysphonie et de gêne respiratoire, et le pharynx entraînant une dysphagie. En dehors de la localisation faciale classique, il peut atteindre la langue, les voies aériennes, les mains, et se généraliser. Il apparaît toujours après l'érythème et n'est parfois visible qu'au réveil, au niveau des paupières et des lèvres. Des signes accessoires peuvent également être observés : larmoiements avec hyperémie conjonctivale, érection mamelonaire, horripilation.

Les signes respiratoires sont présents dans environ 40 % des cas [15, 20]. Le bronchospasme peut prendre des masques différents selon son moment de survenue. À l'induction, si l'intubation n'est pas encore réalisée, il se manifeste habituellement par une toux sèche associée à une tachypnée rapidement suffocante, la ventilation assistée au masque peut être difficile voire impossible, conduisant à une cyanose rapide. Lorsque l'incident survient chez le patient déjà intubé ou au moment de l'intubation, une difficulté de ventilation peut être observée, pouvant aller jusqu'à un obstacle complet à l'insufflation manuelle. Lorsque la réaction se produit après l'induction, sous assistance ventilatoire, l'attention est attirée par une désadaptation complète du malade au respirateur et l'existence d'une élévation des pressions d'insufflation reflétant la majoration des résistances bronchiques. Le bronchospasme est parfois rebelle au traitement classique conduisant à une hypoxémie et une hypercapnie et finalement à un arrêt cardiaque anoxique.

Le collapsus cardiovasculaire confère souvent un caractère dramatique au choc anaphylactique. Il coïncide fréquemment avec le premier signe clinique observé, et peut correspondre au seul signe clinique détecté [15, 20].

Des troubles de l'excitabilité et de la conduction tels que : bradycardie, bloc auriculoventriculaire, bloc de branche, extrasystolie et fibrillation ventriculaire ont été décrits. Des manifestations évocatrices d'une ischémie myocardique à type de modifications du segment ST ou une nécrose myocardique ont également été observées. Les anomalies rythmologiques peuvent faire évoluer le choc vers une inefficacité cardiocirculatoire. L'arrêt cardiaque n'est pas exceptionnel et survient parfois d'emblée en l'absence de bronchospasme et de signes cutanés associés [15, 20]. Il peut également compliquer un choc prolongé ou une anoxie sévère secondaire à un bronchospasme ou à une obstruction œdémateuse des voies aériennes supérieures.

Sous l'influence d'un traitement adapté et rapidement institué, l'évolution est le plus souvent favorable en quelques dizaines de minutes [6]. L'érythème, le bronchospasme et l'hypotension sont

les signes régressant en premier. La tachycardie et l'œdème facial peuvent persister quelques heures. Dans certains cas, notamment lors de réactions induites par des colorants utilisés dans le cadre du repérage de ganglions sentinelles, l'hypotension peut être prolongée, nécessitant parfois de poursuivre le traitement durant plusieurs heures [30].

L'existence d'un traitement chronique par bêtabloquants est un facteur de risque particulier pouvant expliquer l'absence de tachycardie ou la résistance à l'adrénaline.

Bien qu'il soit classiquement décrit une évolution par vagues du choc anaphylactique, cela est rarement constaté en anesthésie, en dehors des réactions induites par les colorants. Il s'agit plutôt de résistance au traitement ou de rechute lorsque l'on allège le débit des catécholamines. Ces risques imposent une surveillance de 24 heures en soins intensifs des réactions sévères, même si les patients présentent une rémission de leur symptomatologie [33].

Des complications liées à des chocs prolongés et à l'anoxie sont parfois observées : choc cardiogénique, syndrome de détresse respiratoire, insuffisances hépatique et rénale, syndrome hémorragique, coma végétatif. L'évolution reste mortelle dans 2 à 8 % des cas [43-45].

Diagnostic

Tout patient présentant une réaction anaphylactique doit bénéficier d'un bilan biologique immédiat et d'un bilan secondaire destinés à faire la preuve du mécanisme immunologique éventuel de l'accident, à identifier l'agent causal, et à rechercher l'existence éventuelle d'une sensibilisation croisée dans le cas d'une anaphylaxie à un curare [33].

Bilan immédiat

Il comprend la mesure des taux circulants de tryptase sérique et d'histamine plasmatique destinée à confirmer la réalité du choc anaphylactique, et la recherche d'IgE spécifiques destinée à identifier l'agent causal [46]. Idéalement, trois prélèvements sont nécessaires pour optimiser la performance diagnostique du bilan immédiat. Les modalités en sont détaillées dans le Tableau 47-III.

Tryptase

La tryptase β, libérée par les mastocytes activés, est mesurée par méthode immunoradiométrique (UniCAP™, ThermoFischer Scientific). Les valeurs normales sont habituellement inférieures à 12 µg/L. Bien que des taux élevés puissent être observés dans différentes circonstances, un taux sérique supérieur ou égal à 25 µg/L est un puissant argument en faveur d'une réaction de mécanisme immunologique. Toutefois, un test négatif n'élimine pas de façon formelle le diagnostic. Le pic sérique est habituellement obtenu en une à deux heures après le début de la réaction. Cependant, en raison de sa demi-vie d'élimination supérieure à celle de l'histamine, un taux élevé de tryptase peut parfois être détecté 6 heures ou plus après le début du choc anaphylactique [47]. Son dosage post-mortem est également possible [48]. Cependant, en cas d'évolution défavorable, le prélèvement doit être réalisé préférentiellement en veine fémorale et avant l'arrêt des manœuvres de réanimation.

Tableau 47-III Modes et temps de prélèvements sanguins pour les dosages d'histamine, de tryptase et d'IgE anti-ammonium quaternaire.

Dosages	*Tube*	*Prélèvement < 30 minutes*	*Prélèvement 1 à 2 heures*	*Prélèvement > 24 heures*
Histamine	EDTA	X	(X)	
Tryptase	EDTA/sec	X	X	X
IgE anti-AQ	Sec	X	(X)	(X)

X : recommandé ; (X) : si non réalisé au moment de la réaction.

Histamine

L'élévation de la concentration d'histamine plasmatique confirme l'histaminolibération in vivo [47]. Le dosage est réalisé à l'aide d'une technique radio-immunologique (RIA histamine™, Immunotech). Le seuil de positivité est de 9 nmol/L. Ce dosage doit être réalisé dans l'heure suivant le début de la réaction suspecte. L'association des dosages d'histamine et de tryptase augmente la sensibilité diagnostique.

Certaines situations cliniques sont associées à des faux négatifs du fait d'un métabolisme de l'histamine anormalement rapide [47] ; il s'agit de la grossesse, en raison de la synthèse par le placenta de diamine-oxydase en quantité 1000 fois supérieure à la normale à partir du deuxième trimestre de gestation, et des patients qui reçoivent de l'héparine à forte dose, habituellement au cours de circulation extracorporelle, chez qui la diamine-oxydase est augmentée proportionnellement à la dose d'héparine reçue.

IgE spécifiques

La recherche d'anticorps IgE spécifiques dans le sérum du patient concerne principalement les ions ammonium quaternaire (curares), le thiopental, le latex, les bêtalactamines et la chlorhexidine [33].

En ce qui concerne les curares, l'intérêt du dosage des IgE spécifiques, initialement démontré par Fischer et Baldo en 1983 [49], est bien établi. La sensibilité du dosage spécifique IgE anti-succinylcholine est limitée (suxaméthonium 66 %, alcuronium 40 %). Il faut donc préférer, chaque fois que possible, les techniques offrant les meilleures sensibilités : SAQ-RIA™ et PAPPC-RIA™ développées en France et qui présentent une sensibilité variant de 88 à 97 % [50, 51]. Les performances diagnostiques du test ImmunoCap c260™ (IgE spécifiques des ammoniums quaternaires) seraient proches de celles du SAQ-RIA™ et du PAPPC-RIA™ [52].

En ce qui concerne le latex, les techniques de détection des IgE spécifiques actuellement commercialisées (Cap-RAST™, ThermoFischer Scientific, AlaSTAT™, Siemens) présentent une spécificité de 80 % et une sensibilité variant de 50 à 90 % [53]. D'autres dosages d'IgE spécifiques ont également été développés, concernant principalement la morphine, la phénopéridine [54] et le propofol [55]. Leurs réalisations techniques et leurs interprétations sont relativement délicates. Ces tests n'ont donc pas été recommandés en pratique clinique en France [33].

Bilan secondaire

Le recueil des constatations cliniques demeure une source d'informations primordiales en matière d'investigations d'une réaction anaphylactique, en particulier pour guider la réalisation du bilan secondaire.

Les tests cutanés, chaque fois qu'ils sont possibles, demeurent la base du diagnostic de l'hypersensibilité. Les intradermoréactions et les *prick-tests* sont à réaliser idéalement 4 à 6 semaines après la réaction. En cas de nécessité, ils peuvent être pratiqués plus précocement, mais s'ils sont négatifs, ils ne pourront pas être retenus.

Ces tests cutanés doivent être pratiqués par un professionnel expérimenté dans leur réalisation et leur interprétation en fonction des signes cliniques. Les traitements connus pour diminuer la réactivité cutanée, tels que les anti-histaminiques, doivent être interrompus une semaine à l'avance. La réalisation technique et les dilutions-seuils adaptées aux médicaments anesthésiques ont été standardisées, afin d'éviter les faux positifs liés aux propriétés histaminolibératrices directes de certaines substances [33]. Les produits à tester sont ceux qui ont été administrés quelques minutes avant la réaction, et le latex. A priori, toute substance administrée au cours de la période péri-opératoire doit être considérée comme potentiellement responsable. De plus, si un curare a été administré, tous les autres curares commercialisés doivent également être testés. Cette stratégie permettra d'établir des recommandations sur le choix des curares pour les anesthésies futures.

La recherche des IgE spécifiques peut être réalisée à distance si celle-ci n'a pas été faite au moment de la réaction, ou si le résultat a été négatif. En effet, au moment de la réaction anaphylactique, les IgE circulantes ont pu être consommées, expliquant la possibilité d'un résultat négatif.

L'étude de l'activation des basophiles en cytométrie en flux connaît un intérêt croissant [56-58]. Il s'agit d'un test d'activation cellulaire qui repose sur les variations de l'expression du CD63 ou du CD203c membranaire lors de l'activation des basophiles en présence de l'allergène suspect. Ces tests peuvent s'avérer utile en cas de réactions sévères et de forte suspicion clinique alors que le bilan allergologique se révèle négatif. Ils peuvent également être utiles lorsque les tests cutanés sont difficilement interprétables (dermographisme, sujet très âgé ou très jeune, atopiques avec lésions cutanées étendues, médicaments histaminolibérateurs). En cas de réaction d'hypersensibilité immédiate allergique à un curare, les tests cellulaires peuvent confirmer le choix d'un curare pour lequel les tests cutanés ont été négatifs. Enfin, ils ont également été proposés pour le diagnostic de l'hypersensibilité aux AINS. D'autres dosages tels que celui de la sérotonine, de la protéine cationique de l'éosinophile, ou du LTC_4 ont également été proposés mais ne sont pas actuellement recommandés en pratique clinique.

Dans certains cas, la réalisation de tests de provocation peut s'avérer nécessaire. L'information du patient sur leurs déroulements et leurs risques est indispensable pour obtenir un consentement éclairé. La remise d'un document d'information est souhaitable. Son utilisation est essentiellement limitée à la recherche d'une sensibilisation aux anesthésiques locaux et plus rarement au latex. Ces indications relèvent d'un avis spécialisé [33].

Préventions et groupes à risques

Prévention

Éviction

Une prévention primaire comme secondaire est possible dans le cas de la sensibilisation au latex. L'éviction totale du latex dès la première intervention chirurgicale, ainsi que dans l'environnement médical des enfants atteints de spina-bifida, permet d'éviter l'apparition d'une sensibilisation au latex [59]. De la même manière, l'utilisation de gants non poudrés permet de réduire le taux de particules de latex en suspension dans les blocs opératoires, et pourrait de ce fait réduire l'incidence de la sensibilisation chez les professionnels de santé. Pour les sujets sensibilisés au latex, un environnement opératoire exempt de latex permet de prévenir la survenue de réaction anaphylactique [33]. Cette éviction doit concerner les salles d'interventions, de surveillances postinterventionnelles et les secteurs d'hospitalisations. Pour faciliter la transmission des consignes de prévention entre les différents secteurs, une *check-list* de prise en charge du patient est recommandée.

Pour les autres allergènes, la seule prévention secondaire efficace de l'anaphylaxie consiste en une identification de l'allergène responsable et en son éviction définitive afin d'empêcher les accidents allergiques ultérieurs.

Toutefois, en ce qui concerne les curares, l'hypothèse d'une sensibilisation croisée secondaire à une exposition à des sirops antitussifs contenant de la pholcodine a récemment été proposée [27]. Le retrait de la pholcodine du marché norvégien se serait accompagné d'une réduction de la prévalence des IgE reconnaissant les ions ammonium quaternaires dans la population générale, ainsi que d'une diminution du nombre de réactions allergiques aux curares [29]. Bien que controversée [28], cette hypothèse, si elle était confirmée, permettrait d'envisager une politique nationale de prévention primaire de la sensibilisation aux curares.

Prémédication

Aucune prémédication n'est efficace pour prévenir une réaction d'hypersensibilité immédiate allergique. En revanche, l'utilisation d'anti-histaminiques a permis de diminuer l'incidence et l'intensité des réactions d'hypersensibilité immédiate non allergiques [60-62]. L'association d'un anti-H1 à un anti-H2 n'a pas montré de supériorité à un anti-H1 seul.

Il n'existe pas de preuve de l'efficacité, en administration unique, de la prémédication par corticoïdes pour la prévention d'une réaction d'hypersensibilité immédiate. Chez l'asthmatique prenant ce type de traitement au long cours, les corticoïdes diminuent l'incidence de l'hyperréactivité bronchique lors d'une anesthésie [33].

Groupes à risque

La sévérité potentielle des réactions anaphylactiques, plus particulièrement lorsqu'elles sont d'origine allergique, souligne l'importance de l'identification des facteurs de risque de déclenchement de ces réactions.

Une prédominance féminine avec un *sex ratio* allant de 2,7 à 8,1 est retrouvée dans toutes les études portant sur la population générale [6]. Cette prédominance féminine n'apparaît qu'à l'adolescence, le sex ratio étant de 1 chez l'enfant [15]. Elle serait la conséquence du rôle favorisant des œstrogènes et de la progestérone sur la production d'IgE spécifiques dirigées contre des molécules de petites tailles telles que les médicaments. Toutefois, en l'absence de données confirmant la valeur prédictive positive et négative de tests visant à prévoir la survenue d'une réaction anaphylactique, aucun dépistage systématique n'est actuellement recommandé dans la population générale. De la même manière, il n'y a aucun argument permettant de proposer un bilan allergologique prédictif chez des patients présentant une atopie ou une

sensibilisation à l'encontre de substances auxquelles le sujet ne sera pas exposé au cours de la période péri-opératoire [33].

En revanche, des investigations à la recherche d'une sensibilisation ciblée sur les produits anesthésiques ou le latex seront réalisées chez certains patients considérés à haut risque.

1) Patients présentant une allergie documentée à un médicament de l'anesthésie ou au latex. Les conclusions du bilan allergologique initial doivent toujours être prises en compte. S'il s'agissait d'une allergie à un curare, le bilan doit être actualisé avant l'anesthésie si de nouveaux curares sont apparus sur le marché. Les tests cutanés associés aux IgE spécifiques des curares, voire un test d'histaminolibération leucocytaire, seront nécessaires pour guider le choix du protocole anesthésique.

2) Patients ayant manifesté des signes cliniques évocateurs d'une allergie lors d'une précédente anesthésie, et n'ayant pas bénéficié d'un bilan diagnostique. La liste des médicaments utilisés est alors indispensable à connaître pour définir les tests à pratiquer. L'anesthésiste est responsable de sa transmission à l'allergologue qui pratiquera les tests. Si le protocole anesthésique utilisé n'est pas disponible, les substances les plus fréquemment incriminées dans les études épidémiologiques, c'est-à-dire les curares et le latex, doivent être testées. Le bilan comportera des tests cutanés et la recherche d'IgE spécifiques, voire un test d'histaminolibération leucocytaire. On doit cependant garder à l'esprit que les tests cutanés pratiqués plusieurs années après une réaction peranesthésique peuvent s'être négativés. Ce phénomène est lié à la diminution toujours possible des taux d'IgE spécifiques au cours du temps. C'est pourquoi il est recommandé de réaliser le bilan allergologique diagnostique dans les six semaines suivant une réaction peranesthésique.

3) Patients ayant présenté des manifestations cliniques d'allergie lors d'une exposition au latex, quelles que soient les circonstances d'exposition. Le bilan allergologique recherchera la présence d'IgE spécifiques du latex au niveau de la peau (*prick-tests*), et dans le sang (IgE spécifique antilatex), complété au besoin par un test de provocation par port de gant.

4) Enfants multi-opérés et notamment pour spina-bifida, en raison de la fréquence importante de la sensibilisation au latex et l'incidence élevée des chocs anaphylactiques au latex. Le bilan allergologique comportera la réalisation de *prick-tests* au latex, et la recherche d'IgE spécifiques du latex.

5) Patient ayant présenté des manifestations cliniques à l'ingestion d'avocat, kiwi, banane, châtaigne, sarrasin..., en raison de la fréquence élevée de sensibilisation croisée avec le latex. Celle-ci sera détectée par des *prick-tests* au latex et la recherche d'IgE spécifiques du latex.

En situation d'urgence, lorsque le temps manque pour la réalisation du bilan allergologique, le choix de la technique anesthésique doit être guidé par les antécédents du patient. En cas de survenue d'une réaction inexpliquée au cours d'une anesthésie générale antérieure, il convient de privilégier la réalisation d'une anesthésie locorégionale ou d'une anesthésie générale en évitant les curares, les médicaments histaminolibérateurs, et en faisant exclure le latex de l'environnement du patient (Figure 47-1).

Traitement

La sévérité des manifestations cliniques et l'efficacité des mesures thérapeutiques peuvent varier de manière très importante d'une situation à l'autre. Par ailleurs, en l'absence d'étude clinique contrôlée, les recommandations thérapeutiques font habituellement appel à des avis d'experts. En conséquence, la pertinence des choix thérapeutiques lors de la survenue d'une réaction anaphylactique repose sur le jugement du clinicien qui doit tenir compte des manifestations cliniques et des options diagnostiques et thérapeutiques disponibles. Le traitement de l'anaphylaxie a pour objectif d'interrompre l'exposition du sujet à l'allergène incriminé, de minimiser les effets induits par les médiateurs libérés et d'en inhiber la production et la libération. Le traitement doit être institué dans les meilleurs délais et repose sur des principes consensuels [6, 33, 34, 63, 64].

Mesures générales

L'administration du médicament ou du produit suspect doit être interrompue. Ceci est rarement possible lorsque l'allergène en cause est une substance administrée en bolus par voie veineuse. Toutefois, une observation récente décrit une amélioration clinique significative après administration de sugammadex (Bridion™), une cyclodextrine capable d'encapsuler les curares stéroïdiens, dans un cas de choc anaphylactique réfractaire aux catécholamines [65]. Cette observation, si elle était confirmée, pourrait constituer un exemple de stratégie thérapeutique nouvelle, destinée à diminuer rapidement la fraction libre d'une substance responsable de la survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate.

L'information de l'équipe et l'appel à un renfort en personnel compétent doivent être réalisés dès que le diagnostic est évoqué. Quand le choc anaphylactique survient à l'induction anesthésique, avant un geste chirurgical ni urgent ni vital, il est raisonnable de le reporter. Après le début du geste chirurgical, la conduite à tenir doit être prise d'un commun accord avec l'équipe chirurgicale (interruption de l'intervention ou accélération ou simplification du geste opératoire). Si le geste chirurgical doit être poursuivi, l'anesthésie doit être entretenue avec des agents peu histaminolibérateurs, et le chirurgien doit simplifier le geste pour en raccourcir la durée.

Le contrôle de la liberté des voies aériennes est impératif et, dans les formes graves, une intubation précoce, si elle n'est pas déjà réalisée, doit être envisagée en raison du risque de survenue d'un œdème pharyngolaryngé. Le recours à une administration d'oxygène pure doit être systématique. La mise en place d'un accès veineux permettant une perfusion à débit élevé et le monitorage de l'électrocardiogramme et de la pression artérielle doivent être institués s'ils n'étaient pas déjà mis en place. Le patient doit être allongé et les membres supérieurs surélevés. Ces mesures doivent être appliquées dans tous les cas.

Réactions anaphylactiques de grade I

Les mesures générales peuvent être suffisantes dans les réactions anaphylactiques de grade I. Certaines recommandations internationales préconisent l'administration d'anti-histaminiques H1 (diphenhydramine, à la posologie de 25 à 50 mg soit 0,5-1 mg/kg IV) associés à des anti-histaminiques H2 (ranitidine 50 mg à diluer et à injecter en 5 minutes), notamment dans les réactions de grade I. Ce médicament n'étant pas commercialisé en France, il peut être remplacé par l'administration de dexchlorphéniramine à la posologie de 5 mg IV éventuellement renouvelable une fois.

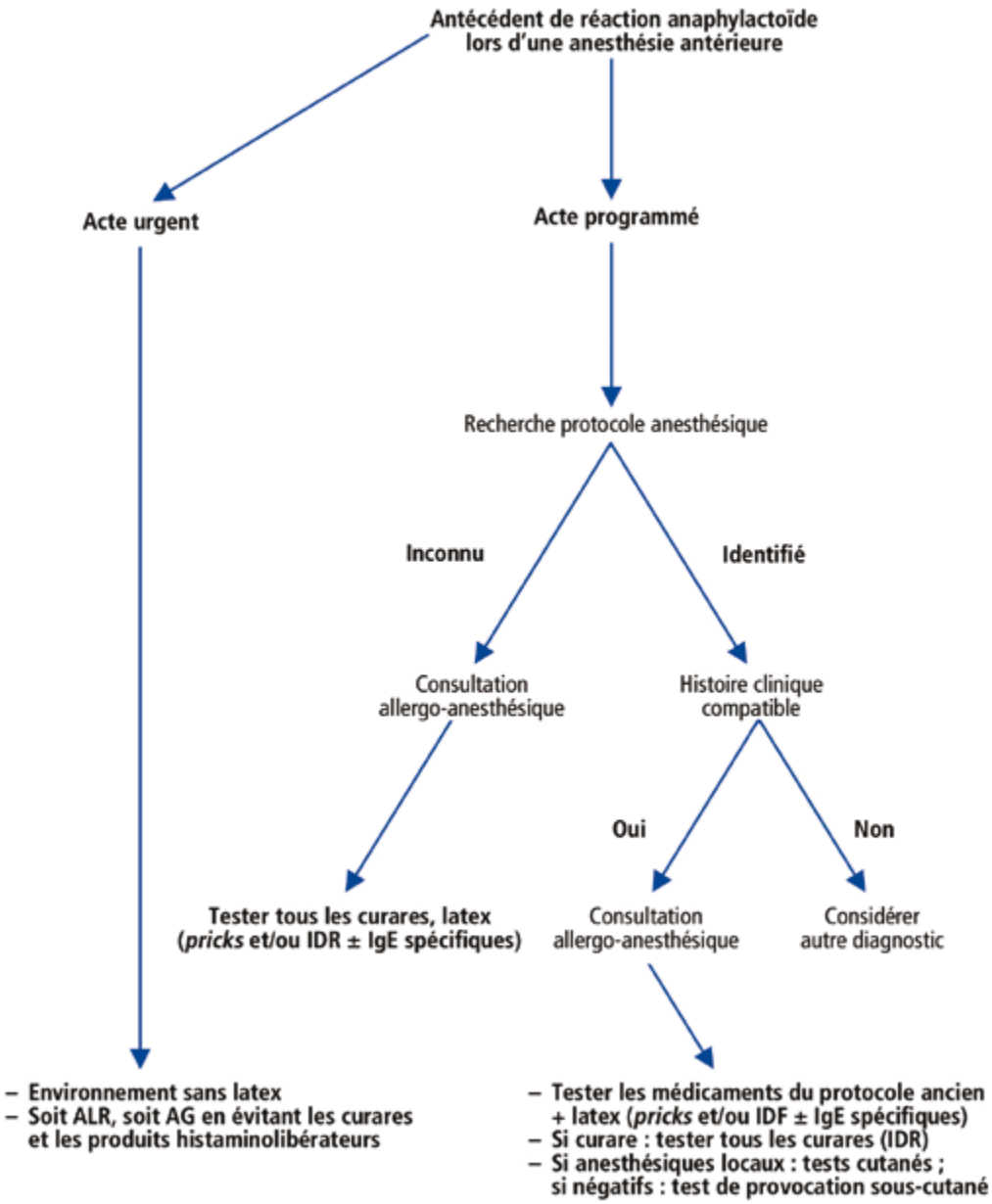


Figure 47-1 Algorithme décisionnel à mettre en œuvre chez le patient signalant une réaction d'hypersensibilité immédiate lors d'une anesthésie antérieure et n'ayant pas bénéficié d'un bilan allergologique diagnostique.

Réactions anaphylactiques de grades II et III

L'adrénaline est le produit de choix. En première intention, associée au remplissage vasculaire, l'adrénaline s'oppose aux effets délétères des médiateurs libérés au cours de la réaction anaphylactique par ses propriétés vasoconstrictrice (agoniste α1), inotrope positive (agoniste β1) et bronchodilatatrice (agoniste β2). Elle permet également de diminuer la libération des médiateurs par les mastocytes et les basophiles.

L'administration est réalisée par bolus à doses titrées en fonction de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, afin d'éviter l'apparition de troubles du rythme en cas de doses trop fortes d'emblée (réaction de grade II : 10 à 20 µg, réaction de grade III : 100 à 200 µg). La tachycardie ne contre-indique pas l'utilisation d'adrénaline. L'administration est à renouveler toutes les 1 à 2 minutes jusqu'à rétablissement de la situation clinique, à savoir : restauration d'une pression artérielle moyenne suffisante (60 mmHg), régression du bronchospasme, stabilisation et/ou régression de l'angiœdème. Les doses doivent être augmentées rapidement en cas d'inefficacité.

Une perfusion intraveineuse à la dose de 0,05 à 0,1 µg/kg/min, titrée en fonction de la réponse clinique, peut éviter d'avoir à répéter les bolus d'adrénaline. En l'absence de voie veineuse efficace, la voie intramusculaire peut être utilisée (0,3 à 0,5 mg), à répéter après 5 à 10 minutes, en fonction des effets hémodynamiques. Dans les mêmes circonstances, la voie intratrachéale peut être utilisée chez le patient intubé, en sachant que seul un tiers de la dose parvient dans la circulation systémique.

Un remplissage vasculaire rapide doit être associé à la prescription d'amine vasopressive. Le remplissage doit être institué sans délai, pendant la préparation de l'adrénaline. Il consiste en la perfusion rapide de cristalloïdes (10 à 25 mL/kg) en 20 minutes, répétée si besoin. Le recours à des colloïdes en évitant les produits suspects d'être à l'origine de l'accident doit être envisagé lorsque la perfusion de cristalloïdes dépasse 30 mL/kg.

Le bronchospasme régresse habituellement à la faveur de l'injection d'adrénaline. Cependant, en cas de bronchospasme persistant, ou survenant en l'absence d'hypotension artérielle, l'administration d'agonistes β2-adrénergique (type salbutamol) à l'aide d'une chambre d'inhalation adaptée au circuit de ventilation est recommandée (type Aerovent, Peters). En cas de résistance au traitement ou de forme d'emblée sévère, l'administration intraveineuse d'un bolus de salbutamol (100 à 200 µg/kg) suivie d'une perfusion continue à raison de 5 à 25 µg/min doit être instituée. Le recours à la voie veineuse peut également être envisagé chez les patients non intubés ou en l'absence de chambre d'inhalation.

D'autres médicaments peuvent être proposés dans certaines situations cliniques. En cas d'hypotension réfractaire à de fortes doses d'adrénaline, divers autres médicaments vasoconstricteurs ont été proposés, notamment la noradrénaline (à partir de 0,1 µg/kg/min). L'utilisation de la vasopressine a récemment été proposée dans certaines situations de chocs réfractaires à l'adrénaline en clinique humaine. Son intérêt et les modalités pratiques de son utilisation restent à définir [66]. Ce produit n'étant pas commercialisé en France, le recours à une administration de son analogue la terlipressine a été proposé [67]. Le recours à une assistance circulatoire a été proposé dans certains cas.

Chez certains patients traités par bêtabloquants, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter les doses d'adrénaline (bolus initial 100 µg), suivies en cas d'inefficacité d'injection de 1 mg voire 5 mg toutes les 1 à 2 minutes. En cas d'inefficacité, l'administration de glucagon doit être envisagée (dose initiale 1 à 2,5 mg) suivie d'une perfusion à la dose de 2,5 mg/h.

Chez la femme enceinte, il faut utiliser l'adrénaline selon les mêmes modalités (séquence, voie d'administration, doses) qu'en dehors de la grossesse. Il est également possible d'utiliser les solutés de type hydroxy-éthylamidon pour le remplissage vasculaire.

Réactions anaphylactiques de grade IV

Les mesures habituelles de réanimation d'une inefficacité circulatoire doivent être appliquées selon les recommandations de la Sfar (www.sfar.org/confacr.html). Elles comprennent l'institution d'un massage cardiaque externe et l'administration d'adrénaline en bolus intraveineux à la dose d'1 mg toutes les 1 à 2 minutes, les doses étant répétées en cas d'une inefficacité.

Traitement de deuxième intention

L'administration de corticoïdes (cortisone 200 mg IV), renouvelée toutes les 6 heures est habituellement proposée dans le cadre de la prévention des manifestations récurrentes de l'anaphylaxie.

Conclusion

Le choc anaphylactique demeure une préoccupation importante en anesthésie. Les réactions peuvent être liées à la mise en contact des patients avec de nombreuses substances qui ne sont pas limitées aux agents anesthésiques proprement dits. Le traitement du choc anaphylactique repose sur l'administration précoce d'adrénaline et sur un remplissage rapide.

En l'absence de prémédication efficace permettant d'éviter la survenue des réactions allergiques, il est de la responsabilité de l'anesthésiste de s'assurer que toute réaction anaphylactique bénéficie de la réalisation d'un bilan allergo-anesthésique immédiat et à distance. Le bilan doit être conduit en concertation avec un allergologue. Les patients doivent être informés du résultat des investigations et des conseils qui en découlent en vue de toute anesthésie future. Le port d'une carte ou d'un bracelet d'information doit être encouragé. De plus, la recherche de facteurs de risque doit être systématique avant toute anesthésie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Portier P, Richet C. De l'action anaphylactique de certains venins. CR Soc Biol. 1902;6:170-2.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the world allergy organization, october 2003. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:832-6.
3. Jonsson F, Mancardi DA, Kita Y, Karasuyama H, Iannascoli B, Van Rooijen N, et al. Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. J Clin Invest. 2011; 121:1484-96.
4. Magnan A, Pipet A, Berard F, Malinovsky JM, Mertes PM. Mechanisms of allergic reactions occurring during anaesthesia. Ann Fr Anesth Réanim. 2011;30:240-5.
5. Marone G, Stellato C, Mastronardi P, Mazzarella B. Mechanisms of activation of human mast cells and basophils by general anesthetic drugs. Ann Fr Anesth Réanim. 1993;12:116-25.
6. Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA, Lambert M, Iohom G, Gueant-Rodriguez RM, et al. Perioperative anaphylaxis. Med Clin North Am. 2010;94:761-89.
7. Mertes PM, Pinaud M. What are the physiopathological mechanisms? How can severe anaphylactoid reactions be explained. Ann Fr Anesth Réanim. 2002;21:55s-72s.
8. Mink SN, Becker A, Unruh H, Kepron W. Effects of anaphylaxis mediators on partitioned pulmonary vascular resistance during ragweed shock in dogs. J Appl Physiol. 1998;84:782-90.
9. Wagdi P, Mehan VK, Burgi H, Salzmann C. Acute myocardial infarction after wasp stings in a patient with normal coronary arteries. Am Heart J. 1994;128:820-3.
10. Dewachter P, Jouan-Hureaux V, Franck P, Menu P, de Talance N, Zannad F, et al. Anaphylactic shock: a form of distributive shock without inhibition of oxygen consumption. Anesthesiology. 2005;103:40-9.
11. Zaloga GP, DeLacey W, Holmboe E, Chernow B. Glucagon reversal of hypotension in a case of anaphylactoid shock. Ann Intern Med. 1986;105:65-6.
12. Javeed N, Javeed H, Javeed S, Moussa G, Wong P, Rezai F. Refractory anaphylactoid shock potentiated by beta-blockers. Cathet Cardiovasc Diagn. 1996;39:383-4.
13. Mertes PM, Karila C, Demoly P, Auroy Y, Ponvert C, Lucas MM, et al. What is reality of anaphylactoid reactions during anaesthesia? Classification, prevalence, clinical features, drugs involved and morbidity and mortality. Ann Fr Anesth Réanim. 2011;30:223-39.

14. Laxenaire MC. Prévention du risque allergique en anesthésie : recommandations pour la pratique clinique. Épidémiologie. Ann Fr Anesth Réanim. 2002;21:38-54.
15. Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jougla E. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. J Allergy Clin Immunol. 2011;128:366-73.
16. Naguib M, Magboul MM. Adverse effects of neuromuscular blockers and their antagonists. Drug Saf. 1998;18:99-116.
17. Watkins J. Adverse reaction to neuromuscular blockers: frequency, investigation, and epidemiology. Acta Anaesthesiol Scand Suppl. 1994;102:6-10.
18. Galletly DC, Treuren BC. Anaphylactoid reactions during anaesthesia. Seven years' experience of intradermal testing. Anaesthesia. 1985;40:329-33.
19. Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, Dybendal T, Florvaag E. Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study. Anesthesiology. 2005;102:897-903.
20. Laxenaire MC, Mertes PM. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. Br J Anaesth. 2001;87:549-58.
21. Mertes PM, Alla F, Laxenaire MC. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. Anesthesiology. 2003;99:536-45.
22. Bhananker SM, O'Donnell JT, Salemi JR, Bishop MJ. The risk of anaphylactic reactions to rocuronium in the United States is comparable to that of vecuronium: an analysis of food and drug administration reporting of adverse events. Anesth Analg. 2005;101:819-22.
23. Watkins J. Incidence of UK reactions involving rocuronium may simply reflect market use. Br J Anaesth. 2001;87:522.
24. Rose M, Fisher M. Rocuronium: high risk for anaphylaxis? Br J Anaesth. 2001;86:678-82.
25. Baldo BA, Fisher MM. Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. Nature. 1983;306:262-4.
26. Florvaag E, Johansson SG, Oman H, Venemalm L, Degerbeck F, Dybendal T, et al. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. Acta Anaesthesiol Scand. 2005;49:437-44.
27. Florvaag E, Johansson SG. The pholcodine story. Immunol Allergy Clin North Am. 2009;29:419-27.
28. Baldo BA, Fisher MM, Pham NH. On the origin and specificity of antibodies to neuromuscular blocking (muscle relaxant) drugs: an immunochemical perspective. Clin Exp Allergy. 2009;39:325-44.
29. Florvaag E, Johansson SG, Irgens A, de Pater GH. IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. Allergy. 2011;66:955-60.
30. Mertes PM, Malinovsky JM, Mouton-Faivre C, Bonnet-Boyer MC, Benhaijoub A, Lavaud F, et al. Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: reports of 14 clinical cases. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:348-52.
31. Garvey LH, Kroigaard M, Poulsen LK, Skov PS, Mosbech H, Venemalm L, et al. IgE-mediated allergy to chlorhexidine. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:409-15.
32. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Abbreviated text. Ann Fr Anesth Réanim. 2002;21:7s-23s.
33. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Short text. Ann Fr Anesth Réanim. 2011;30:212-22.
34. Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, Johansson SG, Mosbech H, Florvaag E, et al. Scandinavian clinical practice guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand. 2007;51:655-70.
35. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. Revised edition 1995. London: the Association of anaesthetists of Great Britain and Ireland and the British society of allergy and clinical immunology. 1995.
36. Harper NJ, Dixon T, Dugue P, Edgar DM, Fay A, Gooi HC, et al. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. Anaesthesia. 2009;64:199-211.
37. Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pichler WJ, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. J Investig Allergol Clin Immunol. 2005;15:91-101.
38. Malinovsky JM, Decagny S, Wessel F, Guilloux L, Mertes PM. Systematic follow-up increases incidence of anaphylaxis during adverse reactions in anesthetized patients. Acta Anaesthesiol Scand. 2008;52:175-81.
39. Baumann A, Studnicska D, Audibert G, Bondar A, Fuhrer Y, Carteaux JP, et al. Refractory anaphylactic cardiac arrest after succinylcholine administration. Anesth Analg. 2009;109:137-40.
40. Scherer K, Studer W, Figueiredo V, Bircher AJ. Anaphylaxis to isosulfan blue and cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96:497-500.
41. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A french multicenter prospective study. Ann Fr Anesth Réanim. 1994;13:301-10.
42. Laxenaire MC, Mouton C, Frederic A, Viry-Babel F, Bouchon Y. Anaphylactic shock after tourniquet removal in orthopedic surgery. Ann Fr Anesth Réanim. 1996;15:179-84.
43. Currie M, Webb RK, Williamson JA, Russell WJ, Mackay P. The australian incident monitoring study. Clinical anaphylaxis: an analysis of 2000 incident reports. Anaesth Intensive Care. 1993;21:621-5.
44. Mitsuhata H, Matsumoto S, Hasegawa J. The epidemiology and clinical features of anaphylactic and anaphylactoid reactions in the perioperative period in Japan. Masui. 1992;41:1664-9.
45. Axon AD, Hunter JM. Editorial III: Anaphylaxis and anaesthesia--all clear now? Br J Anaesth. 2004;93:501-4.
46. Laroche D, Debaene B. How to relate the observed event to anaphylaxis? Practice of diagnostic investigations. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation. 2011;30:280-93.
47. Laroche D, Lefrancois C, Gerard JL, Dubois F, Vergnaud MC, Gueant JL, et al. Early diagnosis of anaphylactic reactions to neuromuscular blocking drugs. Br J Anaesth. 1992;69:611-4.
48. Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifschultz B. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;98:252-7.
49. Baldo BA, Fisher MM. Anaphylaxis to muscle relaxant drugs: cross-reactivity and molecular basis of binding of IgE antibodies detected by radioimmunoassay. Mol Immunol. 1983;20:1393-400.
50. Gueant JL, Mata E, Monin B, Moneret-Vautrin DA, Kamel L, Nicolas JP, et al. Evaluation of a new reactive solid phase for radioimmunoassay of serum specific IgE against muscle relaxant drugs. Allergy. 1991;46:452-8.
51. Guilloux L, Ricard-Blum S, Ville G, Motin J. A new radioimmunoassay using a commercially available solid support for the detection of IgE antibodies against muscle relaxants. J Allergy Clin Immunol. 1992;90:153-9.
52. Laroche D, Chollet-Martin S, Leturgie P, Malzac L, Vergnaud MC, Neukirch C, et al. Evaluation of a new routine diagnostic test for immunoglobulin e sensitization to neuromuscular blocking agents. Anesthesiology. 2011;114:91-7.
53. Yman L, Lundberg M. Serologic aspects of latex allergy. Some recent developments. Rev Fr Allergol. 1997;37:1195-200.
54. Fisher MM, Harle DG, Baldo BA. Anaphylactoid reactions to narcotic analgesics. Clin Rev Allergy. 1991;9:309-18.
55. Gueant JL, Mata E, Masson C, Gerard P, Moneret-Vautrin DA, Mouton-Faivre C, et al. Non-specific cross-reactivity of hydrophobic serum IgE to hydrophobic drugs. Mol Immunol. 1995;32:259-66.
56. Abuaf N, Rajoely B, Ghazouani E, Levy DA, Pecquet C, Chabane H, et al. Validation of a flow cytometric assay detecting in vitro basophil activation for the diagnosis of muscle relaxant allergy. J Allergy Clin Immunol. 1999;104:411-8.

57. Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH, Mertens CH, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, et al. Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives. Allergy. 2006;61:1028-39.
58. Sainte-Laudy J, Touraine F. Use of basophil sensitivity not reactivity as a good marker for allergy diagnosis. Inflamm Res. 2009;58:28-9.
59. Cremer R, Lorbacher M, Hering F, Engelskirchen R. Natural rubber latex sensitisation and allergy in patients with spina bifida, urogenital disorders and oesophageal atresia compared with a normal paediatric population. Eur J Pediatr Surg. 2007;17:194-8.
60. Renz CL, Thurn JD, Finn HA, Lynch JP, Moss J. Antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion. Crit Care Med. 1999;27:1732-7.
61. Doenicke A, Moss J, Toledano A, Hoernecke R, Lorenz W, Ostwald P. Administration of H1 and H2 antagonists for chemoprophylaxis: a double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 1997;37:140-6.
62. Lorenz W, Duda D, Dick W, Sitter H, Doenicke A, Black A, et al. Incidence and clinical importance of perioperative histamine release: randomised study of volume loading and antihistamines after induction of anaesthesia. Trial Group Mainz/Marburg. Lancet. 1994;343(8903):933-40.
63. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second national institute of allergy and infectious disease/food allergy and anaphylaxis network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:391-7.
64. Longrois D, Lejus C, Constant I, Bruyere M, Mertes PM. Treatment of hypersensivity reactions and anaphylactic shock occurring during anaesthesia. Ann Fr Anesth Réanim. 2011;30:312-22.
65. McDonnell NJ, Pavy TJ, Green LK, Platt PR. Sugammadex in the management of rocuronium-induced anaphylaxis. Br J Anaesth. 2011;106:199-201.
66. Dunser MW, Torgersen C, Wenzel V. Treatment of anaphylactic shock: where is the evidence? Anesth Analg. 2008;107:359-61.
67. Rocq N, Favier JC, Plancade D, Steiner T, Mertes PM. Successful use of terlipressin in post-cardiac arrest resuscitation after an epinephrine-resistant anaphylactic shock to suxamethonium. Anesthesiology. 2007;107:166-7.

48 TROUBLES DU RYTHME ET DE LA CONDUCTION

Emmanuel SAMAIN, Sébastien PILI-FLOURY, Clémentine SAMAIN et Guillaume BESCH

Incidence et pronostic des arythmies péri-opératoires et en réanimation

La survenue d'une arythmie est une éventualité fréquente dans la période péri-opératoire, avec une incidence rapportée allant de 2 à 46 selon les patients considérés et la définition de l'arythmie utilisée [1]. Dans une série de 4181 patients opérés de chirurgie non cardiaque, l'incidence des tachycardies supraventriculaires (TSV) persistantes ou nécessitant un traitement était de 2 %, dont 30 % d'arythmie complète par fibrillation auriculaire (FA) [2]. Chez les patients âgés de plus de 60 ans, l'incidence des TSV est supérieure à 6 % [3]. Le pic de survenue est aux 2e et 3e jours postopératoires, et respectivement 85 % et 98 % des patients n'avaient pas d'arythmie à la sortie de l'hôpital et au 2e mois postopératoire [3]. Cependant, ces arythmies, qui pourraient apparaître bénignes, entraînaient une prolongation de la durée d'hospitalisation et une augmentation du nombre d'admission en réanimation et exposaient les patients à un risque accru d'accident vasculaire cérébral [3]. Après chirurgie cardiaque, le taux d'arythmies, principalement des TSV, est très élevé, affectant plus d'un tiers des patients en l'absence de mesure de prévention [4, 5]. Dans la chirurgie du pontage aortocoronaire, elles pourraient être moins fréquentes en l'absence de circulation extracorporelle (CEC). Après chirurgie vasculaire majeure, une incidence d'arythmie de 11 % a été rapportée, dont plus de 50 % à l'étage ventriculaire [6]. Elles étaient plus fréquentes chez les sujets âgés, ayant une mauvaise fonction ventriculaire, et ayant présenté une élévation de troponine postopératoire.

Sur un collectif de 1143 patients de réanimation polyvalente, un taux de troubles du rythme soutenus de 12 % a été rapporté, dont 8 % de TSV, 2 % de troubles du rythme ventriculaires, et 2 % de troubles de conduction [7]. Dans cette étude, le risque de complication neurologique définitive était plus élevé chez les patients ayant présenté une TSV ou une arythmie ventriculaire. Chez les patients présentant un choc septique admis en réanimation, l'incidence de la FA apparaît encore plus élevée, évaluée à 46 % [8]. L'impact de ces troubles du rythme sur la mortalité reste controversé. De nombreuses études montrent une surmortalité chez les patients ayant présenté une arythmie, mais ceux-ci sont aussi souvent les plus graves. Dans l'étude de Goodman et al., un antécédent ou la survenue d'une FA après l'admission, observés respectivement dans 12 et 9 % des patients, étaientt un marqueur de mortalité hospitalière à 1 an, mais celles-ci étaient mieux prédites par un score APACHE II élevé [9]. Dans le travail de Annane et al., après ajustement sur les autres facteurs de risque, la survenue d'une arythmie ventriculaire était associée à une surmortalité (odds ratio [IC 95 %] = 3,5 [1,2-10,4]), mais ce n'était pas le cas des TSV ou des troubles de conduction [7].

Mécanismes des arythmies

Électrophysiologie normale

Une arythmie peut être la conséquence d'une anomalie de la genèse du potentiel d'action (PA) et/ou de sa propagation dans le cœur (Tableau 48-I) [1]. Le PA est généré par une entrée brutale et passive d'ions, spontanée dans les cellules pacemaker ou secondaire à une excitation des cellules voisines pour les autres. Il comporte cinq phases.

Tableau 48-I Principaux mécanismes électrophysiologiques responsables des arythmies.

Anomalie électrophysiologique	*Principales arythmies concernées*
Anomalie de la formation de l'influx	
Modification de l'automaticité normale	Bradycardie ou tachycardie sinusale Pacemaker atrial variable Rythme d'échappement nodal ou ventriculaire
Automaticité anormale	Tachycardie ventriculaire (phase aiguë de l'infarctus du myocarde) Tachycardie atriale Rythme idioventriculaire accéléré
Activité déclenchée (post-potentiels précoces ou tardifs)	Tachycardie ventriculaire Rythme jonctionnel accéléré Torsades de pointes (post-potentiels précoces) Tachycardie atriale de l'intoxication digitalique
Anomalie de la conduction de l'influx	
Avec réentrée	Flutter auriculaire Fibrillation auriculaire Tachycardie ventriculaire Tachycardie réciproque avec faisceau accessoire
Sans réentrée	Bloc sino-auriculaire Bloc auriculoventriculaire Bloc de branche

• La phase 0 de dépolarisation rapide des cellules du nœud sinusal et du nœud auriculoventriculaire (AV) est liée à un flux entrant de Ca^{2+} à travers des canaux de type L, alors que celle de l'ensemble des autres cellules myocardiques des oreillettes et des ventricules est liée à un flux entrant rapide de Na^{+}. Cette différence est très importante pour comprendre le mécanisme de certaines arythmies et les différences d'action des anti-arythmiques selon qu'ils agissent sur les canaux sodiques (anti-arythmique de la classe I de Vaughan-Williams, telle que la lidocaïne) ou calciques (classe IV, diltiazem ou vérapamil). L'amplitude et la vitesse de dépolarisation lors de la phase 0 conditionne la vitesse de propagation du PA dans la cellule cardiaque.

• Les phases 1, 2 et 3 correspondent à la repolarisation de la cellule : initiale et rapide en phase 1, puis maintenue en plateau en phase 2 par un courant calcique entrant, puis se terminant rapidement en phase 3 par mise en jeu de courant K^{+}. L'entrée de Ca^{2+} en phase 2 est nécessaire au couplage excitation/contraction.

• La phase 4 de diastole électrique met en jeu un transporteur ATP-dépendant et fait sortir le Ca^{2+} de la cellule et une pompe Na^{+}-K^{+} ATP-dépendante qui rééquilibre puis maintient les gradients cationiques transmembranaires pour générer un potentiel de membrane très négatif. La période réfractaire absolue est caractéristique du plateau du potentiel d'action et la période réfractaire relative du début de la diastole. Dans le nœud sinusal ou le nœud AV, une dépolarisation spontanée lente a lieu et entraîne l'apparition spontanée d'un PA lorsque la valeur seuil de potentiel de membrane est atteinte. Dans le reste du myocarde, le potentiel de membrane est stable dans les conditions normales.

Genèse des arythmies

La survenue d'une arythmie peut être liée à une anomalie de la phase 0 du PA, favorisant le phénomène de réentrée, une automaticité anormale, une activité ou une automaticité déclenchée (*voir* Tableau 48-I).

Phénomène de réentrée : à l'origine d'un grand nombre d'arythmies

Il est lié à la pérennité d'un courant d'excitation après stimulation au niveau de certaines fibres, le PA réexcitant les cellules juste après la fin de leur période réfractaire. Elle suppose un bloc uni-directionnel et un PA progressant de façon circulaire retournant à l'origine. Une dépolarisation partielle de certaines fibres dans le circuit de réentrée est une anomalie pratiquement toujours présente, avec pour conséquence une vitesse et une amplitude de dépolarisation diminuées et une conduction du PA plus lente. Ces anomalies ne touchant pas toutes les cellules de façon uni-forme, la dépression de la conduction est variable, ce qui crée les conditions favorables à un bloc de conduction. Le bloc unidirec-tionnel est soit anatomique (nécrose, vieillissement, chirurgie), soit fonctionnel (ischémie, médicaments). D'autre part, il doit exister des différences dans les périodes réfractaires aboutissant à des barrières

Automatisme anormal

Un automatisme anormal peut être provoqué par certains facteurs agissant sur les cellules du nœud sinusal ou du NAV, telle la variation du tonus sympathique, mais aussi l'ischémie, l'hyperkaliémie, la température ou une augmentation de la tension pariétale. Des cellules dépourvues physiologiquement d'automatisme peuvent aussi se dépolariser spontanément si leur potentiel de repos s'élève et atteint la valeur seuil qui déclenche un PA. Cette anomalie entraîne le déclenchement de foyers ectopiques. Le caractère inhomogène de ces anomalies engendre des troubles de conduction et donc entretient l'arythmie par réentrée.

Automatisme déclenché

L'automatisme déclenché est lié à une oscillation anormale du potentiel transmembranaire, dépendante du PA précédent. Dénommées les « post-potentiels », ces oscillations peuvent être précoces ou retardées selon leur délai de survenue par rapport au PA. Les post-potentiels précoces sont une oscillation du potentiel transmembranaire lors du plateau et de la repolarisation du PA (phases 2 et 3). Ils sont à l'origine des torsades de pointe et sont le plus souvent dus à une anomalie ionique, telle que l'hypokaliémie, mais aussi à l'ischémie ou l'étirement des cellules. Les post-potentiels retardés surviennent en phase 4 et sont souvent précédés d'une hyperpolarisation de la membrane. Un PA déclenché peut survenir quand une post-dépolarisation retardée atteint la valeur seuil. Ils sont souvent liés à une surcharge cellulaire en Ca^{2+} (ischémie, dyscalcémie, intoxication digitalique). Ils sont à l'origine de certaines tachycardies ventriculaires (TV).

Facteurs favorisant les arythmies

Un âge supérieur à 60 ans est un facteur indépendant de TSV postopératoire [2]. Le sexe masculin, un antécédent de FA, une insuffisance cardiaque congestive sont des facteurs associés à la survenue d'une TSV après chirurgie cardiothoracique [3]. Les autres cardiopathies favorisant les arythmies sont les cardiomyopathies dilatées ou hypertrophiques, le prolapsus valvulaire mitral. Enfin, il faut souligner l'identification relativement récente de canalopathies myocardiques, d'origine génétique, responsables de cardiopathies arythmogènes, qui, bien que peu fréquentes, peuvent entraîner des arythmies graves chez des sujets apparemment en bonne santé.

D'autre part, certains facteurs peuvent favoriser ou être un facteur déclenchant de la survenue d'une arythmie péri-opératoire ou en réanimation (Tableau 48-II) [3]. Leur identification est importante, car elle conditionne en partie la prise en charge thérapeutique et leur correction permet le traitement de beaucoup d'arythmies et/ou d'éviter la récidive.

Chez le sujet à cœur sain, une stimulation adrénergique soutenue est fréquemment retrouvée lors de la survenue d'une arythmie. En modifiant les vitesses de conduction et les périodes réfractaires, la stimulation adrénergique favorise les phénomènes de réentrée, mais aussi les automatismes anormaux et les activités déclenchées. D'origine très variée, elle peut être liée à la douleur, à une anesthésie ou une sédation insuffisante, à une anémie ou à une hypovolémie. Les variations de pression artérielle, qui modifient la tension pariétale du VG, sont un facteur aggravant. En

Tableau 48-II Facteurs associés à la survenue d'une tachycardie supraventriculaire ou d'une tachycardie ventriculaire non soutenue (d'après [3]).

Facteurs préexistants
Âge avancé
Cardiopathie associée (notamment cardiopathies dilatées)
Facteurs favorisant l'arythmie
Activation sympathique (chirurgie, douleur, hypovolémie, anémie…)
Hypotension artérielle, ischémie myocardique
Chirurgie intrathoracique
Inflammation postopératoire
Stimulation mécanique (cathéter intracardiaque, drainage péricardique, pleural)
Anomalie de l'hématose : hypoxémie, hypercapnie
Anomalies métaboliques : acidose, anomalies de la kaliémie, calcémie, magnésémie
Modification thermique
Facteurs déclenchants
Contraction cardiaque prématurée
Activation sympathique ou parasympathique intense
Distension auriculaire aiguë
Administration d'agent pro-arythmogène

limitant l'effet de la stimulation adrénergique, les bêtabloquants ont prouvé leur efficacité pour prévenir les arythmies après chirurgie cardiaque.

Le rôle de l'inflammation dans la genèse d'arythmies péri-opératoires a été suggéré par plusieurs études, notamment chez le polytraumatisé où l'existence d'uns syndrome de réponse inflammatoire systémique est associée à la survenue de FA. D'autre part, l'administration d'agents ayant des propriétés anti-inflammatoires (glucocorticoïdes, statines) pourrait être efficace dans la prévention d'arythmies postopératoires, notamment après chirurgie cardiaque [10].

Une hypokaliémie ou une hypomagnésémie sont souvent invoquées dans la genèse d'une TSV, bien que des données contradictoires sur le rôle de l'hypokaliémie aient été publiées [11]. Il faut noter que l'apport supplémentaire de magnésium par voie IV en association à un bêtabloquant (bolus initial de 5 g, suivi d'une perfusion de 4 jours) s'est révélé inefficace pour prévenir la survenue d'arythmie après chirurgie cardiaque [12]. L'hypothermie favorise les arythmies en modifiant les vitesses de conduction. L'hypoxémie et les variations de pH sanguin, l'ischémie myocardique peuvent aussi engendrer une arythmie. Un certains nombres de médicaments sont pro-arythmogènes. Cet effet a été décrit pour les agents anesthésiques halogénés anciens, tels que l'halothane et dans une moindre mesure l'enflurane, désormais peu utilisés. Les agents anesthésiques actuels ont peu d'effet, mais il faut bien connaître l'effet potentiellement délétère du propofol dans certaines circonstances d'administration (cf. *infra* « PRIS »). Les morphiniques intraveineux ont un effet vagomimétique responsable d'une bradycardie et d'une facilitation de l'apparition de rythmes nodaux. La succinylcholine peut provoquer une bradycardie par stimulation des récepteurs muscariniques mais aussi d'autres arythmies par activation nicotinique.

Certaines cardiopathies associées augmentent la fréquence des arythmies : l'hypertrophie ventriculaire gauche et l'insuffisance coronaire favorisent la genèse des arythmies en présence des anomalies précitées, tant au niveau auriculaire que ventriculaire.

Démarche diagnostique de l'arythmie

Lorsque le rythme du patient est monitoré, une arythmie est le plus souvent évoquée devant une anomalie vue sur le tracé de l'électrocardioscope ou détectée par les algorithmes informatisés de l'appareil. Elle peut être évoquée devant une dyspnée, une sensation de palpitation ou de malaise, une hypotension, voire une inefficacité circulatoire. Il faut noter que chez Winkel et al., la majorité des arythmies, dont l'incidence était de 11 % en postopératoire de chirurgie vasculaire, était asymptomatique [6]. Un trouble du rythme ou de la conduction doit être confirmé sur un enregistrement papier 12 dérivations, avec un enregistrement long. L'utilisation des électrodes spécifiques endocavitaires ou endo-œsophagiennes est proposée dans le cadre général du diagnostic des arythmies, mais elles restent peu utilisables au bloc ou en réanimation. Le diagnostic le plus précis possible de l'arythmie est essentiel à une prise en charge adaptée et se fait par étapes : 1) analyse de la tolérance de l'arythmie ; 2) mesure de la fréquence ventriculaire ; 3) analyse de la morphologie des complexes cardiaques [13].

Tolérance de l'arythmie

La première étape est d'évaluer la tolérance de l'arythmie : en cas d'inefficacité circulatoire (fibrillation ventriculaire, trouble du rythme très rapide sur un cœur défaillant, ou bradycardie ventriculaire extrême), une réanimation cardiorespiratoire doit être mise en route sans délai. Elle est abordée dans un autre chapitre. Les troubles du rythme rapides mal tolérés, responsables d'hypotension, d'ischémie myocardique, ou de signes manifestes de bas débit (trouble de conscience notamment) ou de congestion pulmonaire ne permettent pas une démarche diagnostique approfondie. Ils doivent être vite reconnus et traités par un choc électrique externe.

Diagnostic des tachycardies

Rythme ventriculaire irrégulier

Si la fréquence ventriculaire est normale ou rapide et complètement irrégulière, il s'agit dans la majorité des cas d'une FA (Figure 48-1). La largeur des complexes QRS indique la présence

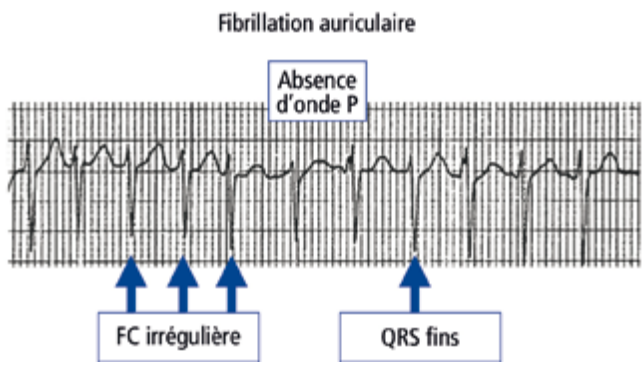


Figure 48-1 Tracé ECG de fibrillation auriculaire.

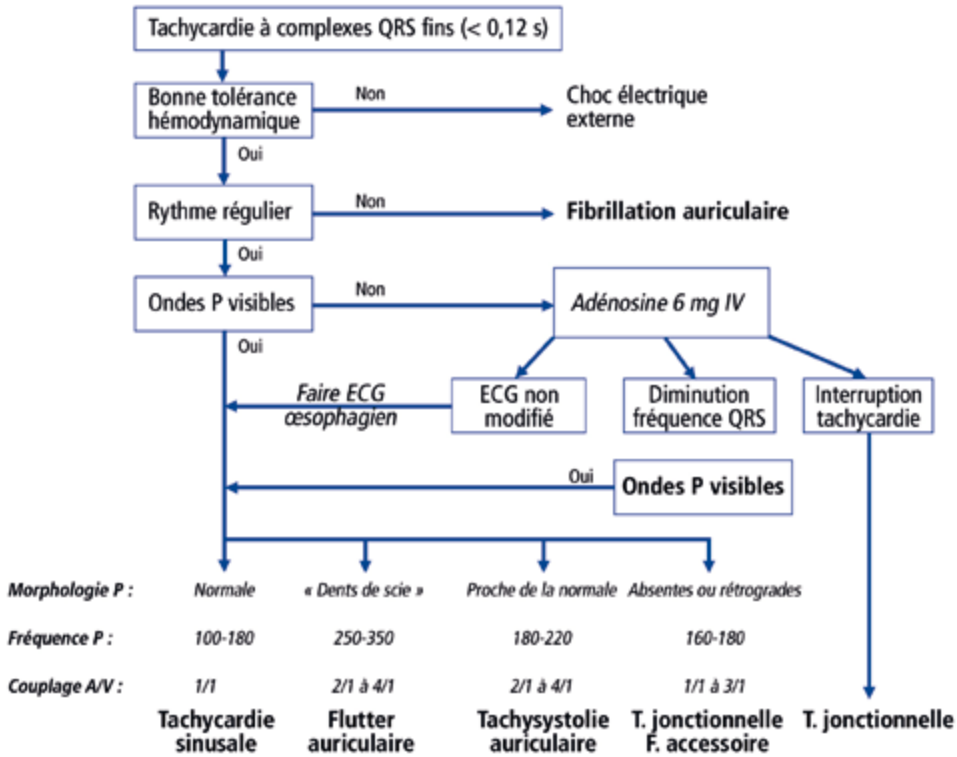


Figure 48-2 Démarche diagnostique schématique des tachycardies à complexes QRS fins.
F. accessoire : faisceau accessoire ; T. : tachycardie.

ou non d'un bloc de branche fonctionnel ou d'une pré-excitation (*voir infra*). Plus rarement il s'agit d'une TV irrégulière.

Tachycardie à QRS fins (< 0,12 s)

L'analyse repose sur l'analyse du rapport ondes P/complexes QRS et de la morphologie des ondes P (Figure 48-2).

Dans une simple tachycardie sinusale, définie par une fréquence cardiaque (FC) supérieure à 100 battements par minute (bpm), chaque QRS est précédé d'une onde P de morphologie habituelle. Un élément en faveur de ce diagnostic est l'observation d'une légère variation de la FC lorsqu'elle est mesurée sur quelques minutes, car les mécanismes de régulation de la FC restent actifs sur le nœud sinusal.

Les tachycardies d'origine auriculaire (tachycardies atriales) incluent la tachysystolie et le flutter auriculaires. La tachysystolie est liée à un foyer d'excitation ectopique auriculaire. On observe des ondes P de morphologie différente de l'onde P sinusale, à une fréquence en général comprise entre 130 et 150 bpm. Les ondes auriculaires du flutter, liées à un phénomène de réentrée intra-auriculaire, ont un aspect en dent de scie (surtout en D_{II}, D_{III}), à une fréquence d'environ 300 bpm (Figure 48-3). La fréquence ventriculaire est proche d'un sous-multiple de 300 du fait d'un bloc AV fonctionnel.

Une tachycardie jonctionnelle par réentrée intranodale est une tachycardie régulière à complexes fins avec une onde P absente ou de morphologie atypique. Elle est liée soit à une dissociation de la conduction dans le nœud AV soit à l'existence d'un faisceau de conduction accessoire.

L'analyse de la morphologie des auriculogrammes peut n'être possible qu'après des manœuvres vagales qui font apparaître ou majorent un bloc AV (compression des globes oculaires ou administration d'adénosine IV [Tableau 48-III]). Ces manœuvres peuvent stopper une tachycardie jonctionnelle, établissant le diagnostic a posteriori. Dans les autres cas, le ralentissement transitoire de la conduction AV permet de visualiser sur le tracé ECG l'aspect des ondes auriculaires et de faire le diagnostic du type de tachycardie.

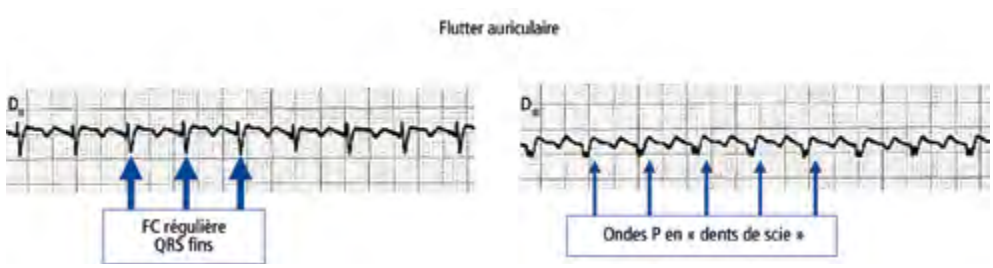


Figure 48-3 Tracé ECG de flutter auriculaire.

Tachycardie à QRS larges (> 0,12 s) (Figure 48-4)

Si les ondes P sont visibles et leur fréquence est inférieure à celle des complexes QRS, le diagnostic de TV peut être retenu (Figure 48-5). Elles sont cependant le plus souvent difficiles à visualiser en cas de fréquence ventriculaire rapide. La présence de complexes de fusion ou de capture (QRS plus fin lié à la transmission d'un influx sinusal aux ventricules en dehors de la période réfractaire ventriculaire) permet de confirmer le diagnostic de TV. Une TV peut être déclenchée par trois mécanismes : 1) une automaticité excessive liée à des post-potentiels tardifs, favorisée par une dépolarisation diastolique partielle (hypovolémie, intoxication digitalique, ischémie myocardique) ; 2) une réexcitation localisée du fait d'un asynchronisme de repolarisation avec réexcitation précoce de certaines fibres par leurs voisines ; et 3) un phénomène de réentrée avec bloc unidirectionnel.

Les TV peuvent être subdivisées en TV mono- ou polymorphes et en TV soutenue (> 30 s) ou non soutenues. Les TV non soutenues sont définies par la survenue d'au moins trois ESV à une fréquence supérieure à 100 bpm et inférieure à 30 secondes. En l'absence de cardiopathie associée, ces anomalies sont relativement fréquentes et ne requièrent en général pas de traitement. Des épisodes de TV non soutenue surviennent dans près de 50 % des patients opérés de chirurgie cardiaque ou vasculaire et il a été montré qu'ils n'altéraient pas le pronostic chez les patients avec une bonne fonction VG. En revanche, ils peuvent témoigner, comme les TSV, de la coexistence de facteurs favorisant la survenue d'arythmie (*voir* Tableau 48-II), qui doivent être corrigés.

La signification des TV non soutenues est différente en cas de cardiopathie associée où elles apparaissent souvent avant une arythmie ventriculaire grave (TV soutenue ou FV). Après chirurgie cardiaque, 1 à 2 % des patients présentent une TV soutenue, principalement ceux ayant besoin d'un soutien hémodynamique postopératoire.

Lorsque la fréquence des ondes P est supérieure à celle des ventricules, il peut s'agir d'une TSV avec bloc de branche fonctionnel, une tachycardie atriale avec préexcitation ou plus rarement de l'association d'une tachycardie atriale avec une TV.

Si la fréquence auriculaire est égale à la fréquence ventriculaire, il peut s'agir d'une TSV avec bloc de branche fonctionnel ou d'une TV avec conduction rétrograde 1 pour 1. Le diagnostic différentiel peut être fait par une stimulation vagale, qui en dégradant la conduction auriculoventriculaire provoquera la suppression transitoire partielle des ventriculogrammes dans le cas d'une TSV avec bloc fonctionnel ou la suppression partielle des auriculogrammes dans le cas d'une TV avec conduction rétrograde.

Tachycardie avec ventriculogrammes variables

Quand la morphologie des ventriculogrammes est très variable, il peut s'agir d'une TSV avec une conduction AV variable ou plus souvent d'une TV polymorphe. Une TV polymorphe avec une durée de l'espace QT normale traduit en général une ischémie myocardique ou survient sur un cœur à la fonction très altérée. Elle dégénère habituellement rapidement en FV.

En cas d'allongement préalable du QT, la TV polymorphe est une torsade de pointes. Ce trouble du rythme est très particulier dans sa genèse, exclusivement lié à des post-potentiels précoces. Les complexes QRS, larges et rapides, changent progressivement d'amplitude et de polarité. Cette TV débute habituellement par une extrasystole ventriculaire très prématurée. Les causes d'allongement du QT sont très nombreuses, liées à une maladie génétique (maladie de Jervell et Lange-Nielsen et syndrome de Romano-Ward) ou acquises (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, médicamenteuse [liste disponible sur www.torsades.org]). Une controverse importante existe concernant le potentiel du dropéridol, administré dans les vomissements postopératoires, à générer des torsades de pointes. Son effet sur le QT est réel, mais

Tableau 48-III Indication, posologie et effets adverses des principaux anti-arythmiques utilisables par voie intraveineuse.

Agent et classe	*Indication*	*Posologie initiale*	*Posologie d'entretien*	*Effets adverses*
Adénosine	Interruption des TSV paroxystiques Diagnostic des tachycardies à QRS fins	Bolus IVD : 6 mg (peut être répété 1fois)		Bloc AV transitoire, flush
Atropine	Bradycardie sinusale, bloc d'origine vagale	Bolus IVD : 0,4-1 mg		Tachycardie excessive, ischémie myocardique
Lidocaïne (classe Ib)	Arythmie ventriculaire	Bolus IVD : 1-1,5 mg/kg	IV SE : 1,5-4 mg/h	
Esmolol (classe II)	Contrôle du rythme cardiaque	IV : 250-500 µg/kg en 2-4 min	IV SE : 50-200 µg/kg/min	Lié au blocage bêta-adrénergique (rapidement réversible) Hypotension
Amiodarone (classe III)	Contrôle du rythme, conversion de l'FA Tachycardie ventriculaire	IV : 5 mg/kg en 10 -30 min Per os : 600-1000 mg	IV SE : 10 mg/kg/j Per os : 100-400 mg/j	
Ibutilide	Conversion de la FA	IV : 1 mg sur 10 min		Torsade de pointes
Diltiazem (classe IV)	Contrôle de la fréquence ventriculaire dans les TSV	IV : 0,2-0,3 mg/kg en 2 min	IV SE : 0,1-0,3 mg/kg/h	Hypotension, décompensation insuffisance cardiaque
Vérapamil (classe IV)	Contrôle de la fréquence ventriculaire dans les TSV	IV : 5 (10) mg en 2-4 min	IV SE : 10 mg/kg/j	Hypotension, décompensation insuffisance cardiaque

La classe se réfère à la classification de Vaughan Williams : classe I : action sur les courant sodiques du PA ; classe II : bêtabloquant ; classe III : action sur les courants potassiques ; classe IV : inhibiteurs calciques.
FA : arythmie complète par fibrillation auriculaire ; IV : intraveineux ; SE : seringue électrique ; TSV : tachycardie supraventriculaire.

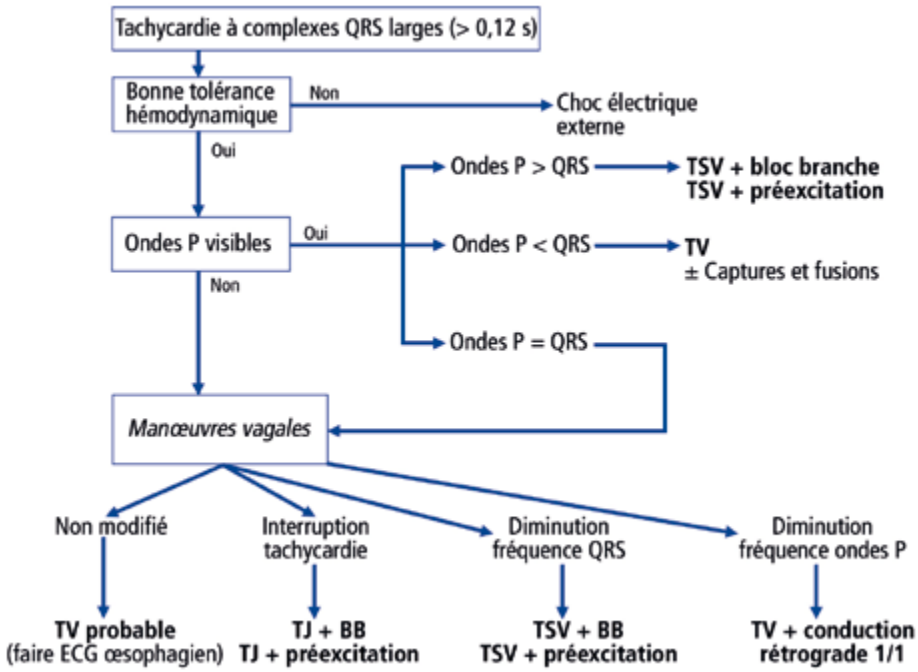


Figure 48-4 Démarche diagnostique schématique des tachycardies à complexes QRS larges, reposant sur l'analyse des ondes P.
BB : bloc de branche ; TJ : tachycardie jonctionnelle ; TSV : tachycardie supraventriculaire ; TV : tachycardie ventriculaire.

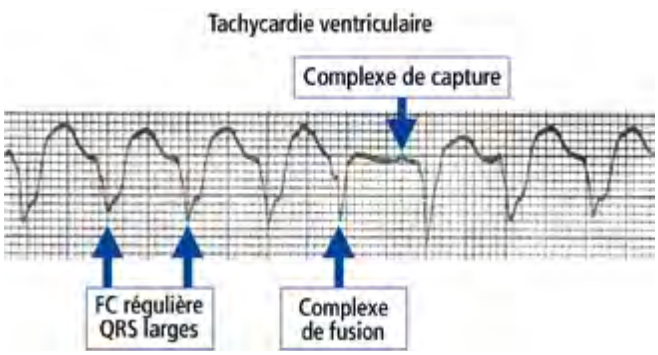


Figure 48-5 Tracé ECG de tachycardie ventriculaire.

en l'absence d'autres facteurs favorisant l'allongement du QT, son administration paraît sûre. Le retentissement hémodynamique de la torsade de pointes est souvent marqué et cette dernière est parfois difficile à distinguer de la FV. Il est fréquent que les premiers épisodes de torsades cessent spontanément, mais une torsade non traitée peut dégénérer en FV.

Cas particuliers

COMPLEXES PRÉMATURÉS

La survenue de complexes prématurés signe la présence d'extrasystoles dont la morphologie et en particulier la largeur du complexe QRS permet de les classer en ventriculaire ou auriculaire. Les extrasystoles auriculaires sont précédées d'une onde P différente de l'onde P habituelle. Il peut arriver que le complexe QRS soit élargi en cas de bloc de branche fonctionnel. Les extrasystoles ventriculaires peuvent être isolées, monomorphes ou polymorphes ou en bigéminisme. Il n'est pas en règle nécessaire d'obtenir un enregistrement papier de l'ECG pour affirmer le diagnostic et entreprendre des mesures thérapeutiques.

TACHYCARDIE SUPRAVENTRICULAIRE ET FAISCEAU DE CONDUCTION ACCESSOIRE

Lorsqu'il existe un faisceau accessoire entre les oreillettes et les ventricules tel que dans le syndrome de Wolf-Parkinson-White (WPW), les TSV par réentrées posent un problème diagnostique et de prise en charge. Selon le sens du circuit de réentrée, on observe une tachycardie à QRS fin, avec onde P rétrograde (réentrée orthodromique) ou une tachycardie avec des QRS, précédée d'une onde P et portant l'onde delta de pré-excitation (réentrée antidromique). Ce faisceau accessoire expose à un risque de rythme ventriculaire très rapide, mais aussi à un risque accru de FA. En cas d'administration d'un agent ralentissant la conduction dans le nœud AV (bêtabloquants, diltiazem et vérapamil, digitalique), il existe un risque accru de FV, car ces agents réduisent la période réfractaire du faisceau accessoire.

Diagnostics des bradycardies et troubles de conduction

Une bradycardie, définie par une FC inférieure à 60 bpm, d'origine sinusale peut survenir dans toutes les situations d'hypertonie parasympathique. Son diagnostic ECG est aisé, la morphologie de tous les complexes PQRS étant normale et le rythme lent et le plus souvent régulier [14].

La propagation du potentiel d'action dans le cœur peut être ralentie ou interrompue à un niveau variable, du nœud sinusal

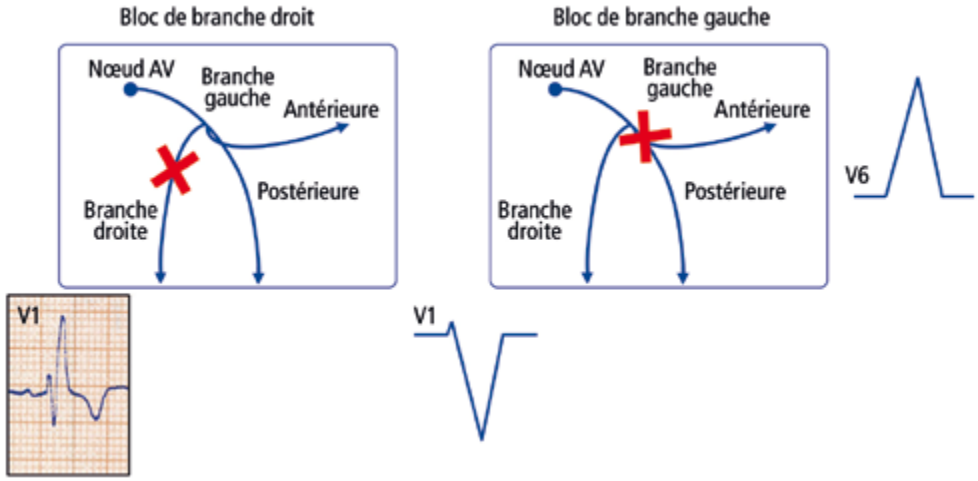


Figure 48-6 Anomalie électrophysiologique et tracé ECG caractéristique des blocs de branche.

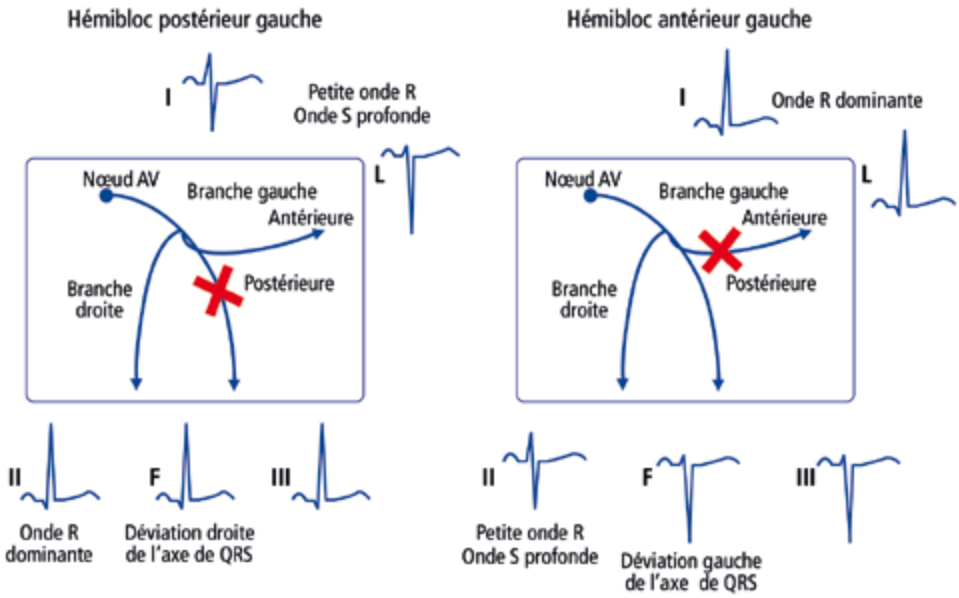


Figure 48-7 Anomalie électrophysiologique et tracé ECG caractéristiques des hémiblocs de branche gauche.

aux branches du faisceau de His (Figures 48-6 et 48-7). Ce ralentissement survient en raison du vieillissement ou de certaines pathologies cardiaques (coronaropathies, maladies infiltratives, inflammation). Certains facteurs peuvent précipiter la survenue d'un bloc de conduction, le plus souvent sur un réseau pathologique. Les plus fréquents sont la tachycardie, qui raccourcit la période de récupération des cellules, la stimulation vagale (bloc au niveau du nœud sinusal et du nœud AV), l'ischémie myocardique, l'hypothermie, et certains médicaments (bêtabloquants, diltiazem et vérapamil, digitaliques, anti-arythmiques de classe I, tricycliques...). Un bloc peut également être favorisé par certains anesthésiques à très forte concentration (halogénés, bupivacaïne). Le Tableau 48-IV précise de façon schématique leurs principales caractéristiques électrocardiographiques.

Des troubles de conduction à l'étage auriculaire peuvent être responsables d'un ralentissement de la FC. Le bloc sino-auriculaire du 2e degré avec pause sinusale intermittente (l'espace entre 2 ondes P est multiple de l'espace PP habituel) et le bloc sino-auriculaire du 3e degré avec suppression des auriculogrammes pendant plusieurs secondes peuvent entraîner une bradycardie.

L'interruption de la conduction au niveau du nœud AV peut également entraîner une bradycardie.

Seuls les blocs AV du 2e et du 3e degrés sont responsables d'une bradycardie. Quand le bloc est du 2e degré, il est important d'identifier les blocs du type 1 de Mobitz des blocs du type 2 de Mobitz dont la gravité impose des mesures thérapeutiques spécifiques. Dans ces cas-là, il existe une onde P bloquée inopinément chez un patient dont l'intervalle P-R est fixe, ce qui n'est pas le cas des blocs de type 1 de Mobitz avec un allongement progressif de l'intervalle P-R. Dans le bloc du 3e degré, il y a dissociation complète entre oreillettes et ventricules, la fréquence ventriculaire étant inférieure à la fréquence des oreillettes.

Tableau 48-IV Localisation habituelle de l'anomalie de conduction, zone de l'ECG caractéristique et principales anomalies ECG des troubles de conduction intracardiaque communs.

Type	*Localisation habituelle du trouble de conduction*	*Identification de l'anomalie sur l'ECG*	*Aspect habituel de l'anomalie ECG*
	Blocs auriculoventriculaires		
Bloc AV I	Nodale	Espace PR	Allongement PR > 0,2 s
Bloc AV II type 1	Nodale	Espace PR	Allongement progressif de PR jusqu'à onde P bloquée
Bloc AV II type 2	Infranodale	Espace PR	Ondes P bloquées, bradycardie ventriculaire
Bloc AV III	Infranodale	Espace PR	Dissociation entre ondes P et QRS, bradycardie ventriculaire
	Blocs fasciculaires		
BBD	Branche droite, F. de HIS	QRS, dérivations précordiales	QRS élargi, aspect en rSr' en V1
BBG	Branche gauche, F. de HIS	QRS, dérivations précordiales	QRS élargi, QS en V1, RS en V6
HBAG	Hémibranche antérieure	QRS, dérivations standard	Axe QRS gauche
HBPG	Hémibranche postérieure	QRS, dérivations standard	Axe QRS droit

AV : auriculoventriculaires ; BBD/BBG : bloc de branche droite/gauche ; F. : faisceau ; HBAG/HBPG : hémibloc antérieur/postérieur gauche.

Prise en charge des arythmies

Prise en charge des tachycardies supraventriculaires

Contrôle du rythme ventriculaire

La majorité des patients qui présentent une TSV restent hémodynamiquement stables et ne nécessitent pas de cardioversion, mais un contrôle de leur rythme ventriculaire. Ceci permet : 1) d'améliorer l'hémodynamique en permettant un meilleur remplissage ventriculaire et une augmentation du volume d'éjection systolique en allongeant la diastole ; 2) de réduire la consommation du myocarde en oxygène et le risque d'ischémie. Ceci peut être obtenu par l'utilisation de bêtabloqueurs sélectifs des récepteurs β1-adrénergique par voie IV, tels que la ténormine ou le métoprolol. Ils agissent principalement en augmentant la période réfractaire dans le nœud AV. L'esmolol présente l'avantage d'une action rapide et d'une demi-vie d'élimination inférieure à 10 minutes, du fait de son métabolisme par les estérases plasmatiques, ce qui permet un ajustement rapide de la puissance du blocage bêta-adrénergique (*voir* Tableau 48-III). Les contre-indications de ces agents doivent être respectées et ils peuvent être mal tolérés en cas d'insuffisance cardiaque sévère en raison de leur action inotrope négative. De manière alternative, le diltiazem (ou le vérapamil), un inhibiteur calcique qui diminue la conduction du nœud AV, a prouvé son efficacité pour ralentir la fréquence ventriculaire, avec un effet inotrope un peu moins marqué, mais avec un risque d'hypotension artérielle qui peut conduire à arrêter le médicament (*voir* Tableau 48-III). Il est aussi moins maniable que l'esmolol car son action est plus prolongée. L'amiodarone est un agent anti-arythmique qui peut être utilisé dans le contrôle de la fréquence ventriculaire dans la FA péri-opératoire ou en réanimation [15]. Plusieurs études ont montré un effet rapide de l'amiodarone administrée par voie IV (*voir* Tableau 48-III) (recommandation nord-américaine de classe IIa). Elle présente l'intérêt de ne pas entraîner de dépression myocardique et de risque de décompensation d'une insuffisance cardiaque associée [15]. Ses effets électrophysiologiques sont cependant nombreux et complexes : elle possède les caractéristiques des anti-arythmiques de la classe III, en prolongeant la repolarisation de manière homogène à travers le blocage des canaux potassiques et en réduisant la dispersion des périodes réfractaires des cellules auriculaires et ventriculaires. Elle déprime aussi la vitesse et l'amplitude dépolarisation des PA (classe I). Elle diminue la fréquence de décharge des cellules pacemaker, notamment au niveau sinusal, et possède des effets sympatholytiques indirects non compétitifs. Enfin, elle réduit l'entrée de Ca^{2+} dans la cellule, de manière d'autant plus marquée que la FC est élevée (*use-dependance*). Bien qu'elle prolonge l'intervalle QTc, son potentiel pro-arythmogène (notamment la genèse de torsades de pointes) est faible et c'est un agent le plus souvent bien toléré sur le plan hémodynamique en administration aiguë. Ses effets indésirables sont pourtant nombreux : neuropathie optique (< 2 %), hyperthyroïdie (0,9 %-2 %), toxicité pulmonaire, majorée par l'inhalation de fraction élevée d'oxygène (1 %-17 %) et hépatotoxicité (15 %). Des manifestations neuropsychiatriques sont fréquentes, notamment tremblements et ataxie (3 %-35 %). Les interactions médicamenteuses sont très nombreuses et doivent être prises en compte avant la prescription. La biodisponibilité de l'amiodarone est assez variable (22-86 %) : la voie IV est souvent préférée en réanimation. Sa demi-vie d'élimination est très longue, mais elle doit être administrée initialement en bolus (IV ou per os), suivi d'une administration continue.

La digoxine, qui ralentit la réponse ventriculaire dans les TSV à travers une action vagotonique, est un agent d'action lente, avec un index thérapeutique limité, pour lequel le risque de trouble du rythme ou de conduction induit est élevé du fait d'interférences médicamenteuses ou d'anomalies métaboliques associées. Elle ne devrait plus être utilisée dans ce contexte.

En cas de FA chez un patient ayant un faisceau accessoire, il faut éviter les agents qui réduisent la période réfractaire de cellules du faisceau. Un avis spécialisé est le plus souvent nécessaire. L'ibutilide ou la procaïnamide sont utilisables. L'amiodarone est aussi efficace, bien que des augmentations de la fréquence ventriculaire aient été rapportées [15].

Cardioversion

L'objectif spécifique d'obtenir une cardioversion par choc électrique externe ou par l'administration d'un anti-arythmique devrait être réservé aux patients n'ayant pas répondu au contrôle de la FC ou qui conservent une mauvaise tolérance après ralentissement de la fréquence ventriculaire. En effet, le retour spontané à un rythme sinusal des TSV péri-opératoires est fréquent, supérieur à 50 % dans les 24 heures et est favorisé par le contrôle du ou des facteurs déclenchants. L'efficacité des anti-arythmiques, évaluée entre 50 et 80 % dans les études non contrôlées, est souvent beaucoup plus limitée dans les études contrôlées (qui n'existent pas pour tous les anti-arythmiques dans ce contexte) en raison du taux élevé de conversion dans le groupe placebo. L'amiodarone a été évaluée dans de petits essais contrôlés, et dans cinq méta-analyses, dont les conclusions montrent une supériorité de l'amiodarone par rapport au placebo, mais une absence de supériorité par rapport à d'autres anti-arythmiques, notamment l'ibutilide [15]. L'ibutilide (1 mg IV sur 10 min) est un anti-arythmique de classe III qui peut être utilisé chez un sujet hémodynamiquement stable [13]. Cependant, cet agent allonge l'intervalle QT et expose à un risque de torsade de pointes, ce qui le contre-indique en cas d'allongement préalable du QT (pas toujours connu) et justifie une surveillance étroite du rythme dans les 4 heures après la cardioversion. Il faut rappeler que les précautions concernant la prévention de la migration d'un thrombus intracavitaire doivent être respectées.

Prise en charge des tachycardies ventriculaires

Tachycardie ventriculaire monomorphe

L'administration d'un anti-arythmique est nécessaire pour interrompre l'arythmie et prévenir la récidive. La lidocaïne est l'anti-arythmique traditionnellement administré pour cette arythmie. C'est un agent de la classe Ib, agissant sur les canaux sodiques impliqués dans la genèse du PA des cellules ventriculaire. Son effet sur la pente et l'amplitude de la phase 0 du PA est modéré sur les cellules saines, et elle exerce son activité anti-arythmique en bloquant le phénomène de réentrée et en raccourcissant la durée du PA et la période réfractaire dans la boucle de réentrée. Cependant, il a été montré dans de nombreuses études que l'amiodarone par voie IV a une efficacité supérieure et une tolérance identique. Elle est devenue l'agent de choix dans cette indication [15].

Tachycardie ventriculaire polymorphe

La prise en charge d'une torsade de pointes diffère de celle des autres formes de TV et comprend l'administration IV de 2 à 4 g de sulfate de magnésium et la correction d'un déficit en potassium. Lorsque la torsade est liée à un QT long acquis, associée à une FC lente ou normale, des manœuvres visant à accélérer le rythme cardiaque permettent de réduire l'allongement du QT : atropine, isoprénaline, voire entraînement électrique atrial ou ventriculaire temporaire. Si ces manœuvres échouent, l'administration d'un anti-arythmique est nécessaire. Les agents de classe I, tels que la lidocaïne (et la phénytoïne), présentent l'intérêt de ne pas allonger le QT.

Une TV polymorphe survenant en l'absence d'allongement de l'intervalle QT est en général une arythmie grave, car liée à une ischémie myocardique et/ou survenant sur une cardiopathie évoluée. Elle peut être une indication à la mise en place d'un défibrillateur/cardioverteur implantable [16].

En pratique, il n'est pas toujours possible de dire si une TV polymorphe est précédée d'un allongement de QT ou non. Dans ce cas, l'administration empirique de magnésium et d'anti-arythmique de classe I peut être réalisée. Il est intéressant de noter que l'amiodarone, bien que responsable d'un allongement de QT, a un faible potentiel pro-arythmogène : son administration dans le cas d'une tachycardie polymorphe (TV ou torsade de pointes) n'est pas contre-indiquée et représente une réelle alternative à l'administration d'un agent de classe I pour la prévention de la récidive du trouble du rythme.

La prise en charge des arythmies ventriculaires responsables d'un collapsus hémodynamique ou d'une inefficacité circulatoire impose un choc électrique externe immédiat, et est développée dans le chapitre sur l'arrêt cardiorespiratoire de cet ouvrage. La prise en charge des troubles du rythme ventriculaires liés à une intoxication par un cardiotrope, nécessitant un traitement spécifique (bicarbonate molaire, anticorps spécifique) est développée dans un autre chapitre.

Prise en charge des bradycardies

Indication de la stimulation définitive

Elle est indiquée lorsque le trouble de conduction est responsable ou expose à un risque élevé de bradycardie ventriculaire ou d'asystolie [17]. Ceci dépend de : 1) la nature du trouble de conduction, notamment de son caractère complet ou non, de sa localisation sur le réseau conductif, l'existence d'associations entre différentes anomalies ; 2) son caractère symptomatique ou non, la relation entre symptômes et certaines anomalies de conduction comme les blocs fasciculaires étant parfois difficile à établir ; 3) éventuellement, des résultats d'enregistrements de Holter et/ou endocavitaires. En dehors de situations relativement simples de troubles de conduction symptomatiques, poser l'indication de la stimulation cardiaque définitive (résumées dans le Tableau 48-V) reste un processus complexe nécessitant un avis spécialisé.

Indications de la stimulation cardiaque temporaire

Les indications de stimulation cardiaque temporaire sont moins bien codifiées. Il s'agit le plus souvent d'une situation d'urgence, chez un patient qui présente un trouble de conduction symptomatique ou à haut risque de le devenir. Celui-ci peut être transitoire et secondaire par exemple à un infarctus du myocarde, une cardiopathie métabolique ou toxique, une intoxication médicamenteuse ou en postopératoire de chirurgie cardiaque ou définitif, imposant alors la pose d'un stimulateur dans un second temps.

Modalité de la stimulation temporaire

La stimulation cardiaque la plus fiable est obtenue par la mise en place d'une sonde endocavitaire dans le VD (sous scopie, sous contrôle de l'ECG endocavitaire, ou à travers un cathéter de Swan-Ganz spécifique) ou par des électrodes péricardiques après chirurgie cardiaque. Le passage de la sonde dans l'orifice tricuspidien est fréquemment accompagné de salves d'extrasystoles parfois suivies d'un bloc de branche droit, voire un bloc AV. Les paramètres à régler sur le boîtier externe sont : 1) le seuil de stimulation. Il est idéalement inférieur à 0,5 V. La valeur seuil est déterminée

Tableau 48-V Indications de la stimulation cardiaque définitive. Recommandations de la Société européenne de cardiologie (d'après [17]).

Blocs auriculoventriculaires acquis	
Classe I	Bloc AV du 2e ou 3e degré (Mobitz I ou II) symptomatique Bloc AV du 2e ou 3e degré et maladie neuromusculaire (myotonie) Bloc AV du 2e ou 3e degré secondaire à la destruction chirurgicale du nœud AV Bloc AV du 2e ou 3e degré secondaire à la destruction endocavitaire du nœud AV
Classe IIa	Bloc AV du 2e ou 3e degré (Mobitz I ou II) symptomatique Bloc AV du 1er degré prolongé, symptomatique
Classe IIb	Maladies neuromusculaires associées à un bloc AV de 1er degré
Classe III	Bloc AV transitoire (intoxication, maladie de Lyme) Bloc AV du 2e degré de type I sur le nœud AV (bloc nodal), asymptomatique Bloc AV du 1er degré asymptomatique
Blocs bi- et trifasciculaires	
Classe I	Bloc bi- ou trifasciculaire responsable d'un bloc AV du 3e degré intermittent Bloc bi- ou trifasciculaire avec bloc AV du 2e degré intermittent de type II Blocs de branches alternants Intervalle HV ≥ 100 ms lors d'une étude électrophysiologique Bloc infra-hissien induit lors d'une étude électrophysiologique
Classe IIa	Intervalle HV ≥ 100 ms ou bloc infra-hissien induit, de découverte fortuite Maladies neuromusculaires associées à un bloc fasciculaire
Classe IIb	Aucune
Classe III	Bloc fasciculaire sans bloc AV ou avec bloc du 1er degré, asymptomatique
Dysfonction sinusale	
Classe I	Bradycardie ou pauses sinusales symptomatiques
Classe IIa	FC < 40 bpm, mais symptômes non clairement liés à la bradycardie Syncope inexpliquée et dysfonction sinusale documentée par électrophysiologie
Classe IIb	FC < 40 bpm, et symptômes minimes
Classe III	Dysfonction sinusale avec bradycardie sinusale asymptomatique
Infarctus du myocarde	
Classe I	Bloc AV du 3e degré persistant Bloc AV du 2e degré Mobitz II persistant, associé à un BB
Classe IIa	Aucune
Classe IIb	Aucune
Classe III	Bloc AV transitoire du 2e ou 3e degré, sans bloc de branche Hémibloc antérieur gauche isolé Bloc AV du 1er degré
Syndrome du sinus coronarien	
Classe I	Syncopes récidivantes et pauses ≥ 3 s, induites par le massage carotidien
Classe IIa	Syncopes récidivantes, non expliquées mais associées : – à une réponse cardio-inhibitrice du massage du sinus carotidien ou – à des anomalies électrophysiologiques du sinus carotidien ou du nœud AV
Classe IIb	Idem IIa pour la première syncope
Classe III	Réponse cardio-inhibitrice lors du massage, asymptomatique

AV : auriculoventriculaire ; BB : bloc de branche ; FC : fréquence cardiaque.

Classe I : indication à la stimulation cardiaque définitive.
Classe II : indications à discuter selon le contexte (IIa : probable, IIb : limite)
Classe III : absence d'indication à la stimulation cardiaque définitive.

en diminuant progressivement l'amplitude jusqu'à disparition de l'entraînement : par sécurité, une valeur deux fois supérieure au seuil est ensuite conservée ; 2) le seuil de détection : lorsqu'il existe un rythme spontané, après avoir réglé la fréquence de stimulation à une fréquence inférieure à la fréquence spontanée, le seuil de détection est déterminé en augmentant progressivement la sensibilité à partir de la sensibilité minimale ; 3) la fréquence de stimulation, réglée en fonction du rythme propre du patient et des conditions hémodynamiques ; 4) le délai auriculoventriculaire (120 à 200 ms) en cas de stimulation double chambre après chirurgie cardiaque. La manipulation des connexions sondes/boîtier doit se faire avec des gants pour réduire le risque de microchocs lié à la décharge d'électricité statique.

En cas d'urgence, une stimulation externe peut être obtenue au moyen d'électrodes cutanées adhésives de 50 cm^2 placées sur le thorax. Le plus souvent, elles sont placées en position antéropostérieure, l'électrode négative étant appliquée en position antérieure, en position V3, l'électrode positive en position postérieure, entre l'omoplate et le rachis [4]. Une application antérolatérale est également possible, l'électrode positive en position sous-claviculaire droite, l'électrode négative sur la ligne axillaire, dans le 4e espace intercostal gauche. La fréquence ventriculaire est réglée à une fréquence de 70 à 80 cycles/min. La durée d'impulsion est augmentée progressivement, jusqu'à obtenir la capture ventriculaire. Ce mode de stimulation est le plus souvent efficace, bien que la stimulation simultanée des oreillettes et des ventricules provoque souvent une hypotension artérielle. Par ailleurs, il entraîne des contractions musculaires désagréables, limitant (mais ne contre-indiquant pas) son usage chez le patient éveillé. Enfin, une stimulation auriculaire exclusive peut être obtenue de façon non invasive par voie transœsophagienne pour le traitement de certains troubles du rythme supraventriculaires.

Syndrome de perfusion de propofol

Ce syndrome, plus connu dans son expression anglo-saxonne de *propofol-related infusion syndrome* (PRIS), a été défini comme la survenue brutale d'une bradycardie résistante au traitement, conduisant à des arythmies ventriculaires et une asystolie, associée à la perfusion de propofol [18, 19]. L'instabilité rythmique s'intègre rapidement dans un contexte de défaillance multiviscérale, avec défaillance hémodynamique, acidose lactique, rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë, hyperkaliémie, cytolyse hépatique avec stéatose et élévation des acides gras libres plasmatiques. Un signe précoce annonciateur de l'imminence de survenue d'un PRIS est l'apparition d'un bloc de branche droit avec un sus-décalage du segment ST convexe dans les précordiales V1 (aspect « Brugada-like ») (Figure 48-8).

La réalité de ce syndrome a été contestée, car l'association d'une perfusion de propofol et de la survenue d'une défaillance multiviscérale dans un contexte de la réanimation pouvait être une simple coïncidence. Il existe cependant des données expérimentales animales qui confirment la réalité de la toxicité du propofol à forte dose et un rationnel physiopathologique qui montre une altération du métabolisme mitochondrial par le propofol conduisant à un déficit énergétique des cellules, notamment musculaires squelettiques et cardiaques.

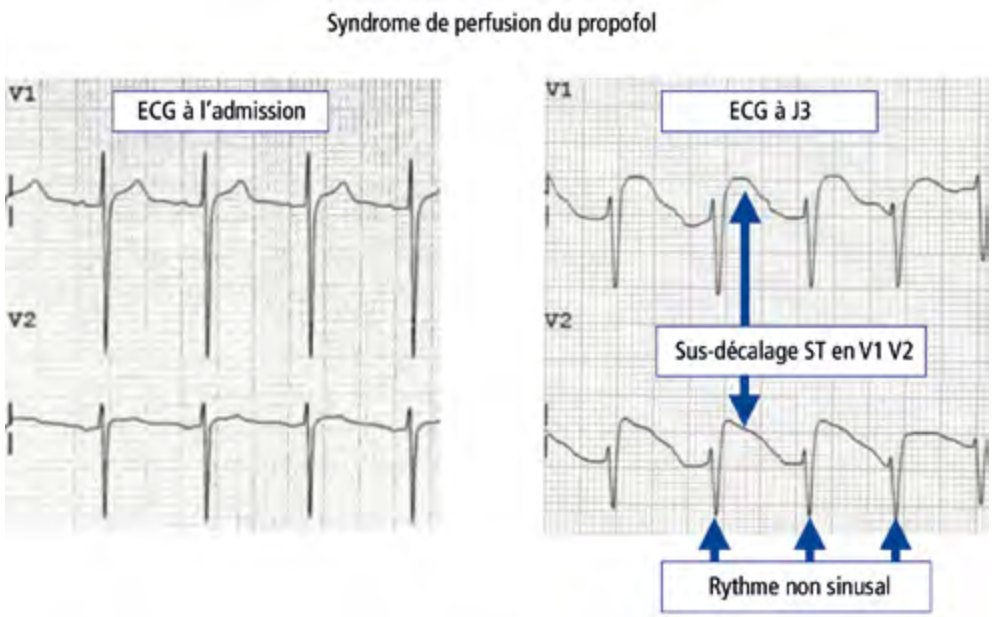


Figure 48-8 Anomalie électrophysiologique et tracé ECG caractéristiques des hémiblocs de branche gauche.

L'incidence du PRIS reste mal connue. Décrit initialement chez l'enfant, le PRIS fut ensuite rapporté chez l'adulte sédaté en réanimation par le propofol [20]. Récemment, Roberts et al. ont rapporté une incidence du PRIS de 1,1 % chez 1017 patients de réanimation, après un délai médian [écart] de perfusion de 3 [1-6] jours [21]. Les facteurs qui semblent associés au PRIS sont une admission pour trauma crânien, une perfusion de propofol supérieure à 48 heures à une dose supérieure à 5 mg/kg/h, une administration de catécholamines et de glucocorticoïdes, un faible apport en hydrates de carbone.

La prévention du PRIS repose sur une administration prudente du propofol, telle qu'elle est proposée dans la Conférence de consensus « Sédation et analgésie en réanimation » en 2007 (disponible sur www.sfar.org), en évitant une administration supérieure à 48 heures, à une posologie supérieure à 5 mg/kg/h et en le contre-indiquant chez l'enfant de moins de 15 ans. Le dépistage par le monitorage ECG, le dosage régulier des CK et des lactates sont également recommandés.

Le traitement du PRIS repose sur l'interruption immédiate du propofol et un traitement symptomatique de la défaillance cardiaque et multiviscérale, pouvant inclure une assistance circulatoire extracorporelle temporaire [18].

BIBLIOGRAPHIE

1. Thompson A, Balser JR. Perioperative cardiac arrhythmias. Br J Anaesth. 2004;93:86-94.
2. Polanczyk CA, Goldman L, Marcantonio ER, et al. Supraventricular arrhythmia in patients having noncardiac surgery: clinical correlates and effect on length of stay. Ann Intern Med. 1998;129:279-85.
3. Amar D. Strategies for perioperative arrhythmias. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2004;18:565-77.
4. Mitchell LB, Crystal E, Heilbron B, et al. Atrial fibrillation following cardiac surgery. Can J Cardiol. 2005;21(SupplB):45B-50B.
5. Hogue CW Jr., Creswell LL, Gutterman DD, et al. Epidemiology, mechanisms, and risks: American college of chest physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. Chest. 2005;128:9S-16S.
6. Winkel TA, Schouten O, Hoeks SE, et al. Risk factors and outcome of new-onset cardiac arrhythmias in vascular surgery patients. Am Heart J. 2010;159:1108-15.
7. Annane D, Sebille V, Duboc D, et al. Incidence and prognosis of sustained arrhythmias in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178:20-5.
8. Meierhenrich R, Steinhilber E, Eggermann C, et al. Incidence and prognostic impact of new-onset atrial fibrillation in patients with septic shock: a prospective observational study. Crit Care. 2010;14:R108.
9. Goodman S, Shirov T, Weissman C. Supraventricular arrhythmias in intensive care unit patients: short and long-term consequences. Anesth Analg. 2007;104:880-6.
10. Hadi HA, Mahmeed WA, Suwaidi JA, et al. Pleiotropic effects of statins in atrial fibrillation patients: the evidence. Vasc Health Risk Manag. 2009;5:533-51.
11. Najafi M, Hamidian R, Haghighat B, et al. Magnesium infusion and postoperative atrial fibrillation: a randomized clinical trial. Acta Anaesthesiol Taiwan. 2007;45:89-94.
12. Cook RC, Humphries KH, Gin K, et al. Prophylactic intravenous magnesium sulphate in addition to oral {beta}-blockade does not prevent atrial arrhythmias after coronary artery or valvular heart surgery: a randomized, controlled trial. Circulation. 2009;120:S163-9.
13. Heintz KM, Hollenberg SM. Perioperative cardiac issues: postoperative arrhythmias. Surg Clin North Am. 2005;85:1103-14.
14. Aya AGM, de La Coussaye JE, Eledjam JJ. Troubles de la conduction peropératoire. In: Sfar, ed. 42e congrès de la Société française d'anesthésie et de réanimation. Paris: Elsevier; 2000. p. 99-110.
15. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. JAMA. 2007;298:1312-22.

16. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines developed in collaboration with the American association for thoracic surgery and society of thoracic surgeons. J Am Coll Cardiol. 2008;51:e1-62.
17. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European heart rhythm association. Eur Heart J. 2007;28:2256-95.
18. Fudickar A, Bein B. Propofol infusion syndrome: update of clinical manifestation and pathophysiology. Minerva Anestesiol. 2009;75:339-44.
19. Laquay N, Prieur S, Greff B, et al. Propofol infusion syndrome. Ann Fr Anesth Réanim. 2010;29:377-86.
20. Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. Anaesthesia. 2007;62:690-701.
21. Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, et al. Incidence of propofol-related

49 LE MONITORAGE HÉMODYNAMIQUE EN ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Bernard CHOLLEY, Gabrielle PINOT et David MARRACHE

Le monitorage consiste à répéter, ou à obtenir en continu, des mesures de paramètres. Le monitorage hémodynamique est l'ensemble des techniques qui permettent de faire des mesures physiologiques en rapport avec la fonction cardiovasculaire. En dehors de quelques outils spécifiques utilisés par les cardiologues (Holter ECG, Holter tensionnel...), la plupart de ces techniques sont l'apanage quasi exclusif des anesthésistes et des réanimateurs.

Pourquoi a-t-on besoin de monitorage hémodynamique ?

Contrairement à la plupart des autres praticiens, les médecins anesthésistes-réanimateurs ont en charge des patients dont la fonction circulatoire est soit altérée (défaillance cardiovasculaire en réanimation), soit dans une situation potentiellement instable (défaillance d'autres organes pouvant retentir sur la fonction cardiovasculaire, ou patients opérés sous anesthésie). Qu'ils travaillent au bloc opératoire ou en milieu de réanimation, ces médecins partagent un objectif commun : restaurer ou maintenir une perfusion tissulaire optimale chez leurs patients. Les déterminants de la perfusion tissulaire sont à la fois hémodynamiques (pression artérielle, débit sanguin), biologiques (concentration d'hémoglobine) et biochimiques (saturation de l'hémoglobine en oxygène). Quand on soigne un patient de réanimation ou que l'on prend en charge une anesthésie, la permanence de la perfusion tissulaire est un objectif majeur pour éviter les conséquences d'une rupture, même temporaire, des apports en oxygène aux cellules. En effet, les conséquences d'une telle rupture peuvent aller de la dysfonction à la défaillance des organes privés d'oxygène, pouvant conduire à des séquelles fonctionnelles voire au décès du patient si celui-ci est trop précaire pour tolérer le moindre déséquilibre de son homéostasie. Par conséquent, la sensibilité dans la détection des modifications de perfusion tissulaire et la rapidité dans la correction de ses éventuelles baisses sont indispensables pour donner les meilleures chances aux patients, notamment les plus fragiles. L'examen clinique seul n'étant pas assez sensible pour répondre à ces exigences, des outils ont été développés pour alerter le médecin de toute altération de l'état circulatoire susceptible de justifier une intervention thérapeutique.

Quels paramètres monitorer ?

Eu égard à ce qui vient d'être dit, les outils de monitorage hémodynamiques essentiels sont ceux qui permettent de juger de l'évolution de la perfusion tissulaire, c'est-à-dire de la pression artérielle et du transport en oxygène aux tissus. Le transport est fonction du débit sanguin, de la concentration d'hémoglobine et du degré d'oxygénation de celle-ci. Un monitorage optimal des déterminants hémodynamiques de la perfusion tissulaire associe donc la surveillance de la pression et du débit cardiaque.

La principale intervention thérapeutique visant à maintenir ou corriger la perfusion tissulaire est le remplissage vasculaire. Bien que banalisée par son caractère pluriquotidien, cette prescription reste dangereuse chez les patients les plus fragiles. L'insuffisance comme l'excès de remplissage pouvant conduire à de graves complications. Chez les patients à haut risque, il est désormais recommandé d'utiliser un monitorage pour guider le remplissage au bloc opératoire et éviter les effets secondaires néfastes du remplissage empirique. Deux philosophies s'affrontent dans ce domaine : 1) la titration du remplissage guidée par la mesure du volume d'éjection systolique (VES) et 2) la prédiction de la réponse au remplissage basée sur les indices de précharge-dépendance du système cardiovasculaire. Nous discuterons du choix entre le monitorage du VES et des indices de précharge-dépendance plus loin.

Cependant, si le débit cardiaque systémique conditionne le transport d'oxygène aux tissus, il ne renseigne pas sur le caractère adapté ou non du transport aux besoins de l'organisme. De plus, le transport systémique peut être satisfaisant alors que la perfusion locale d'un organe important (cerveau, cœur, reins...) peut être inadéquate. Nous aborderons les moniteurs d'oxymétrie régionale qui font leur apparition et qui permettent d'avoir un aperçu de la saturation régionale en oxygène. Ces moniteurs offrent un champ nouveau pour le monitorage de la perfusion, notamment la perfusion cérébrale, ce qui est d'un grand intérêt pour le réanimateur ou l'anesthésiste. Enfin, nous dirons quelques mots des pressions de remplissage du cœur dont la surveillance fait partie du monitorage hémodynamique.

Nous aborderons successivement les différents paramètres hémodynamiques que le réanimateur ou l'anesthésiste sont amenés à monitorer en précisant à chaque fois le rationnel physiologique, les limites éventuelles et les outils dont nous disposons pour assurer le monitorage.

Pression artérielle

Rationnel physiologique

La pression est la force motrice qui permet de générer un débit à travers un circuit hydraulique offrant une résistance à l'écoulement. La pression est nécessaire pour que le sang puisse pénétrer tous les territoires à perfuser, y compris ceux dont la résistance est importante pour des raisons physiologiques (exemple : muscles se contractant) ou pathologique (exemple : artériosclérose). Les différents territoires vasculaires systémiques représentant des résistances en parallèle, une pression d'entrée commune relativement élevée est nécessaire pour qu'il y ait du débit dans les territoires dont la résistance est plus grande. Pour la plupart des organes, la pression qui règne à l'entrée des artérioles et qui détermine le débit de perfusion est la pression artérielle moyenne. Une exception notable est constituée par le ventricule gauche qui ne peut être perfusé que pendant la diastole. En générant une pression supérieure ou égale à celle qui règne dans les artères coronaires, la paroi ventriculaire gauche voit ses vaisseaux privés de débit puisqu'il n'y a pas de gradient de pression entre l'amont et l'aval du réseau coronaire. En revanche, la perfusion se fait pendant la phase diastolique. Pour cet organe, c'est donc la pression moyenne pendant la phase diastolique (et non pendant tout le cycle cardiaque) qui détermine le débit de perfusion.

La pression artérielle est souvent le seul aspect de la perfusion qui est monitoré de façon systématique en anesthésie comme en réanimation, alors que le débit n'est pas quantifié. Cependant, la pression artérielle étant étroitement régulée par un ensemble de réflexes neuro-humoraux, ses variations sont de moindre amplitude ou retardées par rapport aux modifications de débit. Il faut garder à l'esprit que le paramètre de perfusion le plus sensible aux variations qui affectent le système cardiovasculaire (saignement, vasoplégie, apports de liquides intraveineux…) est le débit et non la pression. La raison essentielle qui explique l'attention privilégiée dont bénéficie la pression est que sa mesure est beaucoup plus simple que celle du débit, ce dernier ayant très longtemps été peu accessible pour les cliniciens.

Techniques de mesure

La première mesure de pression artérielle a été obtenue par Stephen Hales en 1733 sur un cheval à l'aide d'une canule de cuivre introduite dans la carotide de l'animal et reliée à un long tube en verre. La colonne de sang dans le tube s'était élevée alors à 2,5 mètres au-dessus du niveau de ponction, avec des fluctuations rythmées par le cycle cardiaque. Presque cent ans plus tard (1828), Poiseuille fit usage d'un manomètre à mercure, plus maniable car le déplacement de la colonne était moins ample, et dont nous utilisons toujours les unités pour la mesure de la pression artérielle (mmHg) au lieu du kilo Pascal du système international.

Méthode auscultatoire

Vers 1896, S. Riva Rocci mit au point le prototype du sphygmomanomètre à mercure (brassard gonflable relié à une colonne de mercure) permettant de détecter la valeur de pression entraînant la disparition du pouls radial. Peu de temps après (1905), N. Korotkov mit au point la technique auscultatoire de mesure des valeurs systolique et diastolique de la pression artérielle utilisant le sphygmomanomètre à mercure et un stéthoscope placé sur l'artère humérale. Le brassard est gonflé jusqu'à une valeur de pression supérieure à celle de l'artère, puis dégonflé progressivement pendant qu'on ausculte l'artère. L'apparition de bruits traduisant l'écoulement turbulent du sang dans l'artère commençant à s'ouvrir correspond à la valeur systolique et leur disparition témoignant du retour à un écoulement laminaire d'une artère non comprimée pendant tout le cycle cardiaque correspond à la valeur diastolique de la pression. La limite de cette technique est essentiellement son côté fastidieux quand elle doit être répétée souvent (exemple : surveillance peropératoire) du fait de l'absence d'automatisation et du fait que la détection des bruits devient très difficile quand la pression est très basse. Cependant, cette technique plus que centenaire est encore largement utilisée pour des mesures ponctuelles de pression artérielle.

Méthode oscillométrique

Les prémices du principe de la méthode oscillométrique ont été décrits dès 1885 par E. J. Marey, physiologiste français. Les oscillations enregistrées dans le sphygmomanomètre lors du dégonflage du brassard sont maximales autour de la pression artérielle moyenne. Cette valeur est donc mesurée avec le plus de précision, alors que la détection des valeurs systoliques et diastoliques est plus aléatoire, celles-ci n'étant pas strictement corrélées à l'apparition ou la disparition des oscillations. L'avantage de cette méthode est qu'elle peut être automatisée et répétée au gré des besoins. Elle est donc actuellement la méthode de prédilection pour le monitorage non invasif de la pression artérielle. Ses limites sont essentiellement liées à l'intervalle de temps entre deux mesures pendant lequel on ne dispose pas d'information et qui peut faire méconnaître une hypotension, et au fait que la fiabilité baisse avec la pression artérielle. En d'autres termes : cette méthode n'est pas adaptée si l'on doit surveiller un patient qui risque de présenter des valeurs basses de pression artérielle et/ou chez qui l'on souhaite corriger sans délai toute baisse de pression de perfusion. De plus, la répétition de mesures à intervalles courts (5 minutes ou moins) ne se conçoit que si la durée de surveillance est brève.

Cathétérisme intra-artériel

Cette technique est la plus couramment utilisée en clinique pour obtenir une mesure instantanée de la pression artérielle. Le cathéter intra-artériel est relié à un transducteur extravasculaire par l'intermédiaire d'une colonne liquide. Un système de contre-pression évite le reflux de sang dans le cathéter et maintient sa perméabilité. Ce système présente l'inconvénient d'être invasif (risques infectieux et traumatique) mais permet en revanche d'effectuer des prélèvements sanguins répétés sans ponctionner les veines du patient. Son caractère peu onéreux fait qu'il est actuellement le système le plus utilisé pour le monitorage de la pression artérielle invasive en réanimation et au bloc opératoire. Ses limites métrologiques sont essentiellement liées au circuit hydraulique reliant le transducteur à la lumière artérielle. Cette « colonne liquide » avec son contenant (tubulure ± robinet) est responsable d'une distorsion du signal de pression qui peut être amorti (par exemple lorsqu'il existe une bulle d'air ou un caillot dans le circuit) ou au contraire déformé par des résonnances si les caractéristiques du circuit hydraulique ne sont pas optimales [1]. Ces distorsions peuvent aboutir dans les cas extrêmes à une courbe de pression sans rapport avec la réalité et à des valeurs erronées. La plupart des kits de mesure de pression artérielle commercialisés ont désormais

des caractéristiques physiques (réponse en fréquence du transducteur, coefficient d'amortissement du circuit) qui permettent des mesures tout à fait acceptables pour l'utilisation clinique. Le plus souvent, un praticien entraîné reconnaît facilement une courbe amortie du fait de la présence d'un thrombus ou d'une bulle d'air, ou encore des valeurs de pressions systolodiastoliques aberrantes du fait de résonnances. La purge de la colonne liquide permet souvent la correction de l'amortissement excessif ; il est parfois moins évident de déterminer l'origine de la résonnance, sauf quand le circuit hydraulique a été modifié (exemple : ajout d'un robinet 3-voies ou d'un prolongateur). Si les distorsions de signal de pression ont souvent peu de conséquences sur la fiabilité des valeurs pour l'usage clinique, elles sont en revanche problématiques pour les nouveaux moniteurs de débit cardiaque qui utilisent l'analyse de l'onde pouls pour estimer le volume d'éjection systolique. Les signaux obtenus au moyen de tels systèmes « à colonne liquide » sont bien sûr impropres à une utilisation d'analyse sophistiquée (analyse en fréquence notamment) à des fins de recherche dans le domaine de la mécanique vasculaire, par exemple.

Méthode de référence : cathéter à micromanomètre

Cette technique, basée sur l'introduction dans une artère d'une jauge de contrainte montée à l'extrémité d'un cathéter, a l'avantage de fournir un signal de pression de haute fidélité, continu, sans distorsion, déformation, ni décalage temporel et sans influence de la position du cathéter. Le zéro de référence (pression atmosphérique) étant déterminé avant l'introduction de cathéter, seule une dérive électrique au cours du temps peut altérer la valeur des mesures. Il s'agit bien sûr d'une technique invasive, mais c'est le coût du matériel qui fait que son usage est essentiellement réservé à la recherche. En revanche, de tels capteurs sont employés pour le monitorage de la pression intracrânienne intraparenchymateuse en neuroréanimation.

Méthode de photopléthysmographie digitale

Cette méthode a été décrite pour la première fois en 1973 par un médecin tchèque, J. Penaz [2]. Il s'agit d'une technique entièrement non invasive permettant d'obtenir un signal de pression artérielle instantané. Le principe repose sur la photopléthysmographie associée à système de « volume clamp » à réponse rapide servant à maintenir constant le volume artériel. La photopléthysmographie permet de déterminer les changements de volume sanguin dans une phalange grâce à l'absorption d'une lumière de proche infrarouge (comme pour l'oxymétrie de pouls). Cette lumière traverse tous les tissus du doigt (peau, muscles, os et vaisseaux) mais l'absorption varie au cours du cycle cardiaque du fait du changement de volume des seules artérioles, les autres structures ayant une absorption constante. Un manchon digital gonflable placé autour de la même phalange que l'émetteur/récepteur lumineux est relié à un système qui fait varier son volume instantanément de façon à supprimer toute variabilité de l'absorption lumineuse. La pression qu'il est nécessaire de mettre dans le manchon pour que le volume des artérioles ne change pas est exactement la pression artérielle instantanée, ainsi la pression transmurale des artérioles reste constante et leur volume ne varie plus. Après une phase de développement technologique, de nouveaux outils de photopléthysmographie digitale font leur apparition sur le marché. Un des appareils sur le marché (CNAP™, CN Systems) calibre cette courbe de pression en faisant des mesures discrètes (toutes les 30 minutes) de la pression artérielle brachiale par technique oscillométrique (Figure 49-1). Un autre appareil (Nexfin™, BMEYE) utilise une fonction de transfert pour reconstruire la courbe artérielle brachiale et ne requiert donc pas de mesure au brassard intermittente. Bien que ces techniques aient été validées [3, 4], elles ont pour principale limite la qualité du signal de photopléthysmographie digitale, laquelle s'altère en cas de vasoconstriction des extrémités ou de chute tensionnelle [5]. De plus, pour des raisons de confort, la durée du monitorage par

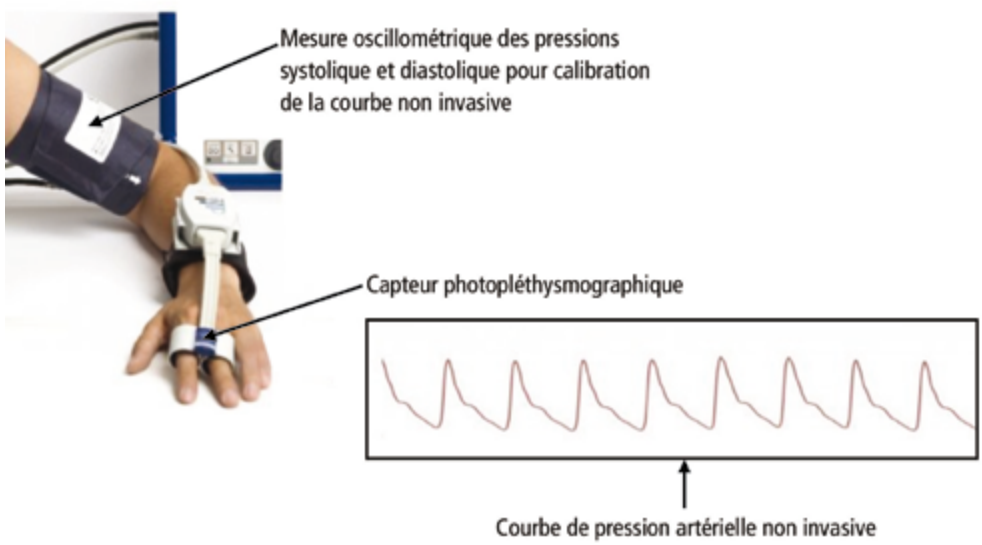


Figure 49-1 Transducteur CNAP™ de photopléthysmographie digitale permettant d'obtenir une courbe de pression artérielle digitale instantanée non invasive. Cette courbe est calibrée grâce à des mesures oscillométriques de la pression artérielle brachiale toutes les 30 minutes et représente une approximation tout à fait acceptable de la pression artérielle radiale. Le double capteur permet d'alterner les mesures sur deux doigts et d'améliorer la tolérance chez un patient éveillé.

cette technique est limitée même si le moniteur CNAP™ alterne les mesures sur deux doigts différents toutes les 30 minutes pour limiter la gêne que représente la pression du manchon digital. Leur utilisation clinique est donc plutôt destinée au bloc opératoire (durée limitée), pour des interventions et des patients à faible risque d'hypotension.

Tonométrie d'aplanation

Comme la précédente, cette méthode permet d'obtenir la courbe de pression artérielle instantanée de façon non invasive. On utilise un transducteur mécanographique ou piezzo-électrique placé sur le trajet de l'artère à explorer que l'on comprime légèrement (aplanation) pour obtenir un tracé de pouls. Là aussi, une mesure sphygmomanométrique de la pression artérielle brachiale est utilisée pour calibrer la systole et la diastole, les autres valeurs instantanées étant dérivées par interpolation linéaire. Ces capteurs peuvent s'appliquer soit sur des gros troncs artériels (carotide, sous-clavière) ce qui permet d'obtenir une courbe de pression comparable à la pression aortique [6], soit sur une artère périphérique (radiale, fémorale), soit les deux en même temps (calcul de la vélocité de l'onde de pouls). Cette technique fournit de très bonnes courbes de pression artérielle non invasive et est très utilisée en recherche clinique pour étudier la mécanique artérielle. Cependant, l'acquisition de tracés fiables requiert un grand soin et une coopération du patient qui doit rester immobile pour que le signal reste optimal. Par conséquent, il ne s'agit pas d'une méthode couramment employée pour le monitorage hémodynamique des patients d'anesthésie ou de réanimation.

Débit cardiaque

Rationnel physiologique

Le débit cardiaque systémique est le déterminant hémodynamique majeur du transport en oxygène aux tissus et, donc, de la perfusion tissulaire :

$$TaO_2 = DC \times CaO_2$$

TaO_2 est le transport artériel en oxygène, DC le débit cardiaque et CaO_2 le contenu artériel en oxygène. Le débit dépend bien sûr de la pression, mais aussi de la résistance artérielle systémique puisque :

$$DC = (PAM - POD) / R$$

PAM est la pression artérielle moyenne, POD la pression de l'oreillette droite (leur différence représente le gradient de pression « moteur » du débit cardiaque) et R la résistance artérielle systémique. La pression artérielle étant étroitement régulée par un ensemble de réflexes neuro-humoraux, une baisse de débit sera cause d'une augmentation de la résistance destinée à maintenir la pression artérielle moyenne inchangée (dans la limite des possibilités d'adaptation) afin de préserver la perfusion des organes les plus importants (système nerveux central notamment). À l'inverse, tout ce qui fait augmenter le débit (remplissage vasculaire, entre autres) peut ne pas avoir d'effet sur la pression si une vasodilatation artériolaire concomitante diminue la résistance artérielle. On comprend que le monitorage de la pression ne puisse pas détecter l'ensemble des variations de débit cardiaque car les variations de résistance artérielle amortissent (voire masquent totalement) les variations de pression artérielle moyenne. La réanimation et l'anesthésie étant deux situations où le débit cardiaque varie constamment sous l'influence de multiples causes (saignement, déshydratation, apports de liquide intraveineux, vasodilatation ou vasoconstriction, etc.), la surveillance du débit est donc un complément indispensable au monitorage de la pression pour la surveillance de la perfusion tissulaire. De plus, le remplissage vasculaire est une thérapeutique de routine dont l'effet princeps est d'augmenter le retour veineux et le volume d'éjection systolique (Figure 49-2), il est donc logique de monitorer ce paramètre (ou le débit cardiaque moyen par minute) chez les patients les plus fragiles susceptibles de présenter des complications en cas de mauvaise gestion des apports liquidiens. Pour les patients chirurgicaux « à haut risque » du fait de leur terrain, de la chirurgie, ou des deux, une stratégie d'optimisation du VES par titration du remplissage a même démontré une amélioration pronostique (moins de complications, séjour hospitalier raccourci) [7], et fait partie des recommandations de bonne pratique pour le remplissage [8].

Techniques de mesure

Des techniques très variées ont été imaginées pour mesurer le débit cardiaque, qu'elles mesurent le débit cardiaque moyen par minute ou le volume éjecté battement par battement (volume d'éjection systolique).

Principe de Fick

Historiquement, la première mesure de débit chez l'homme a été obtenue par A. Fick en 1870 à partir de mesures de la consommation d'oxygène et de la différence artérioveineuse en oxygène selon le principe qui a pris son nom :

$$DC = VO_2 / DAVO_2$$

VO_2 étant la consommation d'oxygène et $DAVO_2$ la différence artérioveineuse de contenu en oxygène. Longtemps regardée comme une méthode de référence (du fait de sa primauté), cette technique est en fait soumise à de nombreuses limites qui font qu'elle n'est pas (ou peu) utilisée en pratique clinique. Ses principaux inconvénients étant qu'elle repose sur le postulat d'un débit constant (stabilité hémodynamique) pendant la période de mesure de la consommation d'oxygène, ce qui est rarement le cas chez les patients en état critique, et qu'elle ne mesure que le débit participant aux échanges gazeux, ce qui exclut les patients ayant une atteinte pulmonaire importante responsable d'un shunt. Au début des années 2000, un appareil de mesure du débit cardiaque basé sur le principe de Fick appliqué au CO_2 et sur une ré-inhalation partielle intermittente des gaz expirés a été introduit sur le marché : le NICO™ (Novametrix). Les limites liées au principe de Fick ajoutées à celle de la ré-inhalation partielle intermittente (seulement une valeur de débit cardiaque moyen toutes les trois minutes, nécessité d'une adaptation parfaite au respirateur) ont fait que cette technique n'a jamais été adoptée en pratique clinique.

Dilution d'indicateur – thermodilution

La technique de mesure d'un débit par dilution d'indicateur coloré a été introduite en 1897 par Stewart avec le bleu de méthylène, puis appliquée chez l'homme par Hamilton en 1928 avec une teinture rouge. Le principe de calcul du débit par dilution d'indicateur porte toujours le nom de ces deux pionniers.

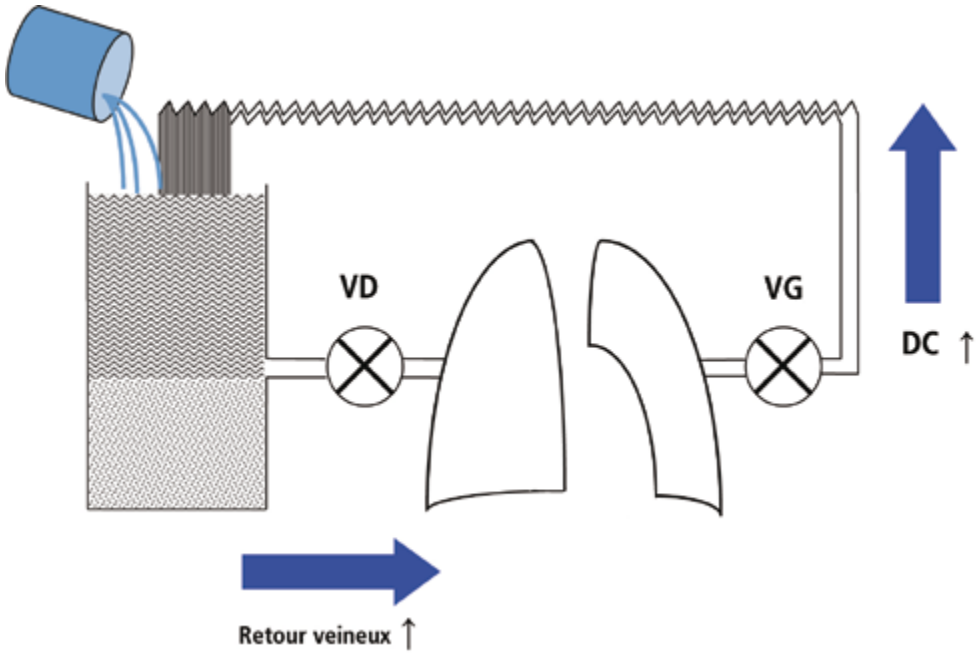


Figure 49-2 Représentation schématique de l'effet hémodynamique du remplissage vasculaire. Ajouter du liquide dans le réservoir veineux entraîne une augmentation du retour veineux, laquelle se traduit par une augmentation de débit cardiaque si les deux ventricules (VD et VG) sont capables d'augmenter leur performance éjectionnelle en réponse à l'augmentation de précharge. En l'absence d'augmentation du VES après remplissage, il faut impérativement interrompre les apports liquidiens sous peine de congestion veineuse systémique et/ou pulmonaire.

À partir de 1957, Fox introduisit le vert d'indocyanine qui est resté l'indicateur le plus utilisé en clinique jusqu'à l'avènement de la thermodilution. La première utilisation d'un indicateur thermique pour la mesure du débit cardiaque est due à Fegler en 1954, mais c'est son incorporation au cathéter artériel pulmonaire par Swan et Ganz en 1971 qui va démocratiser la mesure du débit cardiaque par thermodilution chez les patients [9]. D'abord intermittente par injection de bolus froids, la mesure du débit est devenue semi-continue (intervalles de 30 secondes) grâce à de brefs épisodes de réchauffement générés par une résistance sur le cathéter lui-même, mais c'est toujours une valeur de débit cardiaque moyen par minute qui est obtenue et non le VES. Lorsqu'elle a été introduite, la thermodilution associée au cathétérisme artériel pulmonaire a grandement simplifié la mesure du débit cardiaque et sa diffusion mondiale en a fait la « référence » malgré les nombreuses limites qui en affectent la précision, la justesse et la reproductibilité. Le mélange du bolus entre son point d'injection et le capteur de thermistance est affecté par de nombreux facteurs : écoulement dans les cavités cardiaques et l'artère pulmonaire, existence d'un reflux tricuspidien plus ou moins important et dont l'ampleur chez un même individu peut varier au cours du cycle respiratoire (majoration lors de l'insufflation en pression positive). La principale conséquence est une reproductibilité et une précision médiocres de la mesure. Ceci gêne bien sûr les évaluations de nouvelles techniques quand elles sont comparées à la « référence » car les agréments sont forcément médiocres et il est difficile de déterminer un seuil d'interchangeabilité des mesures. Au cours des dernières années, la popularité du cathétérisme artériel pulmonaire a baissé en raison de données évoquant une balance bénéfice/risque défavorable [10], de l'absence d'amélioration pronostique lors d'essais randomisés multicentriques [11-13] et de la concurrence des nouvelles techniques. Cependant, on peut discuter du caractère approprié des essais randomisés multicentriques pour évaluer l'utilité d'un outil de monitorage. Il n'en reste pas moins que le cathéter artériel pulmonaire reste un outil de monitorage hémodynamique très complet associant les mesures de pression des cavités droites, le débit cardiaque et la saturation veineuse mêlée en oxygène. Si le caractère invasif a l'inconvénient d'entraîner parfois des complications, l'ensemble des mesures fournies par le cathéter artériel pulmonaire sont totalement indépendantes de l'opérateur et peuvent même être recueillies par des infirmières bien formées. Il faut certainement savoir utiliser les alternatives moins invasives chaque fois que possible, mais l'abandon complet du cathétérisme artériel pulmonaire par les anesthésistes et les réanimateurs serait une perte pour le monitorage hémodynamique des patients les plus graves car, in fine, ce n'est pas l'outil lui-même qui peut bénéficier au patient mais seulement l'usage qui en est fait par les médecins pour conduire leurs thérapeutiques.

Échocardiographie-Doppler

Les techniques ultrasonores ont de multiples applications en réanimation et en anesthésie, mais l'échocardiographie-Doppler a apporté une dimension nouvelle à l'exploration hémodynamique. En fournissant de façon non invasive au lit du malade des informations à la fois anatomiques, fonctionnelles et hémodynamiques, cette technique introduite en réanimation par F. Jardin au début des années 1980 a supplanté toutes les autres pour le diagnostic étiologique des situations hémodynamiques instables et des états de choc. Cependant, si une formation minimum de l'opérateur peut suffire pour l'aider à reconnaître des anomalies extrêmes responsables d'état de choc menaçant le pronostic vital (dysfonction

ventriculaire gauche ou droite sévère, épanchement péricardique abondant…), une évaluation hémodynamique précise avec estimation des gradients de pression et des débits requiert une formation avancée. Outre ce caractère « opérateur-dépendant », la répétition des mesures est fastidieuse et ne se conçoit que dans l'évaluation et la surveillance d'un malade grave à la phase aiguë. Le monitorage continu, a fortiori de plusieurs patients simultanément, est hors du champ de l'échocardiographie.

La mesure du volume d'éjection systolique repose essentiellement sur la mesure Doppler (pulsé ou continu) de la vitesse du sang dans la chambre de chasse du VG. La chambre de chasse étant l'endroit le plus étroit entre le VG et l'aorte (en l'absence de rétrécissement aortique calcifié, RAC), c'est là que la vitesse des globules rouges est la plus grande. Pour cette raison (toujours en l'absence de RAC), la vitesse maximale à chaque instant est la même qu'on la mesure en Doppler pulsé ou en Doppler continu. En traçant l'enveloppe des vitesses maximales dans la chambre de chasse, on peut calculer l'intégrale temps-vitesse (ITV) qui représente la distance parcourue par les globules rouges pendant la systole (Figure 49-3). Du fait de l'ouverture intermittente de la valve aortique, on peut admettre que tous les globules rouges se déplacent à la même vitesse sur toute la surface de section de la chambre de chasse : on dit que le profil des vitesses est « plat ». En multipliant l'ITV de la chambre de chasse du VG par sa surface de section (calculée à partir de la mesure du diamètre, en admettant qu'il s'agit d'un disque), on obtient le volume d'éjection systolique. Si l'on multiplie le VES par la fréquence cardiaque, on obtient le débit cardiaque moyen par minute. La dissémination des techniques ultrasonores en réanimation et en anesthésie doit s'accompagner d'une large utilisation de cette mesure du VES (ou de la VTI aortique qui lui est strictement proportionnelle) afin de quantifier l'effet d'une intervention sur la perfusion tissulaire, à la fois en termes de débit et de pression.

Doppler œsophagien

Cette technique a été décrite pour la première fois en 1971, à la même époque que le cathéter artériel pulmonaire [14]. Curieusement, malgré une publication initiale dans un journal prestigieux, elle est tombée dans l'oubli jusqu'à ce que M. Singer et D. Bennett la réhabilitent au début des années 1990. Le Doppler œsophagien est un moniteur de volume d'éjection systolique basé sur les mêmes principes que l'échocardiographie-Doppler décrite ci-dessus, la différence principale étant que la vélocité aortique est mesurée dans l'aorte thoracique descendante et non dans la chambre de chasse du VG. L'obtention de la mesure de vitesse est simplifiée grâce à la sonde œsophagienne qui facilite l'obtention du signal et permet une mesure continue tant que la sonde reste bien placée. Deux appareils sont actuellement commercialisés (CardioQ™, Deltex Medical et Waki To™, Atys Medical), le premier utilise un Doppler continu sur une sonde à usage unique et le second un Doppler pulsé sur une sonde réutilisable. Quelques approximations sont nécessaires du fait de la localisation de la mesure. Tout d'abord seule une fraction du débit systémique passe dans l'aorte descendante : le moniteur estime cette fraction (environ 70 %) en fonction d'abaques et la considère comme fixe quelle que soit la situation clinique. De plus, la surface de section de l'aorte descendante n'étant pas mesurable facilement, un nomogramme basé sur l'âge, le sexe, le poids et la taille permet d'estimer ce paramètre. Le seul appareil qui combinait une mesure du diamètre aortique à la mesure de vitesse a été retiré

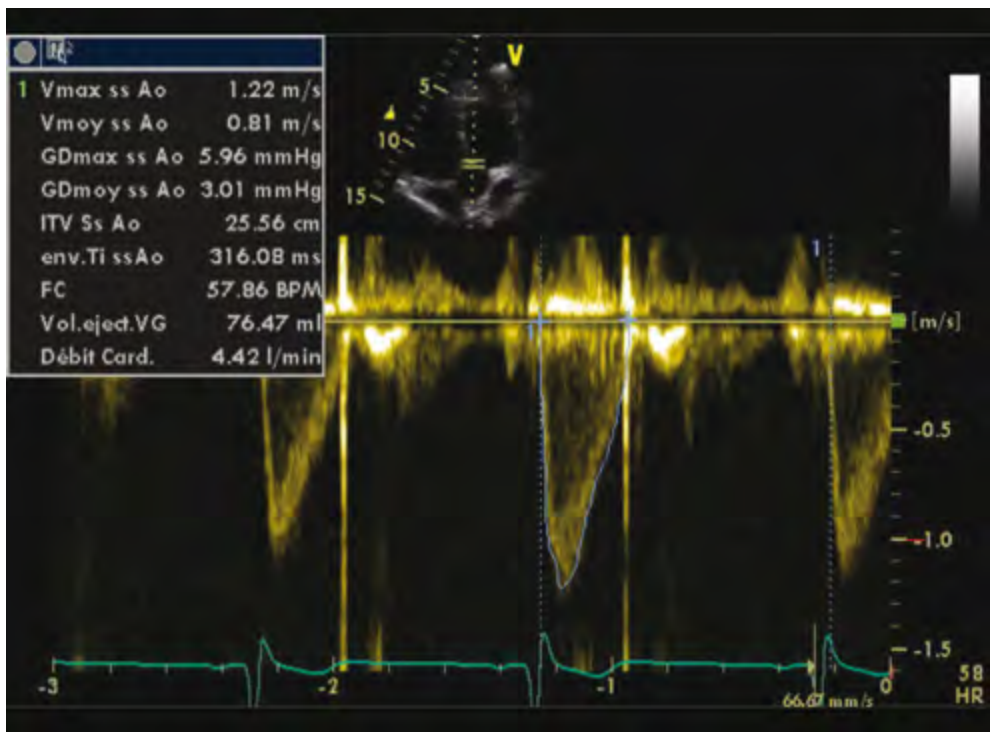


Figure 49-3 Exemple d'enregistrement Doppler pulsé de la vitesse du sang dans la chambre de chasse aortique. On a tracé manuellement l'enveloppe des vitesses maximales et la machine a calculé l'aire sous la courbe, ou intégrale temps-vitesse (ITV) sous-aortique, qui est strictement proportionnelle au volume d'éjection systolique.

du marché en raison de sa complexité d'utilisation, sans que personne n'ait jamais pu établir que la mesure ainsi obtenue était plus fiable. Malgré les approximations mentionnées, la mesure de débit obtenue par Doppler œsophagien est considérée comme interchangeable avec celle obtenue par thermodilution et sa reproductibilité est même meilleure [15, 16]. Cet outil a des limites : le patient doit être sous anesthésie générale pour tolérer la sonde ; la sonde peut se mobiliser et doit être repositionnée pour obtenir le signal ; il ne peut pas être utilisé en cas de pathologie œsophagienne (sutures récentes, tumeur, diverticule, varices ayant saigné récemment…) ni pendant le clampage de l'aorte en chirurgie vasculaire. En revanche, la position du patient est indifférente mais l'accès à la tête est indispensable pour repositionner la sonde en cas de perte de signal ou pour s'assurer qu'on a bien toujours le meilleur signal possible. L'opérateur joue un rôle déterminant en s'assurant qu'il obtient bien la meilleure valeur possible de VES en optimisant l'alignement du faisceau Doppler avec le flux aortique. Ceci se fait en mobilisant la sonde très doucement dans l'œsophage pour obtenir le signal le plus brillant possible avec le pic de vélocité le plus élevé [17]. L'ajustement du gain vise à optimiser le rapport signal/bruit en assurant une enveloppe continue de détection de la vitesse maximum instantanée. Avec le Waki To™, il est possible de s'aider d'un signal TM-Doppler couleur pour ajuster la position de la sonde et la taille de la fenêtre Doppler pulsé à la largeur du signal de flux aortique. Le Doppler œsophagien est particulièrement bien adapté pour le bloc opératoire (insertion rapide, peu invasive chez un patient anesthésié), même si l'utilisation du bistouri électrique produit des interférences qui brouillent le signal. L'autre raison qui fait du Doppler un outil électif de monitorage des patients chirurgicaux à haut risque est l'accumulation d'évidences qui associent son usage pour guider les apports liquidiens avec une réduction des complications péri-opératoires et à une réduction de la durée de séjour hospitalier [7]. Le principe de la titration du remplissage en fonction de la mesure du VES est illustré dans la Figure 49-4. Obtenir le meilleur volume d'éjection systolique possible en apportant du remplissage évite de laisser un patient précharge-dépendant et potentiellement hypoperfusé. En revanche, arrêter la titration dès que le VES cesse d'augmenter permet d'éviter la congestion liée à un apport excessif ininterrompu. Le Royaume-Uni a adopté une politique d'incitation de tous les établissements de santé pratiquant la chirurgie à l'utilisation de cette stratégie chez les patients cibles [8, 18] et la Sfar élabore des recommandations formalisées d'experts allant dans le même sens. Même si le bénéfice observé est lié à la stratégie et non à l'outil, il est vrai que la quasi-totalité des publications validant l'optimisation hémodynamique par titration du remplissage a utilisé le CardioQ™ comme outil de monitorage du VES. C'est un des rares outils de monitorage pour lequel des données scientifiques confirment que son utilisation est bénéfique, un fait suffisamment exceptionnel pour être souligné.

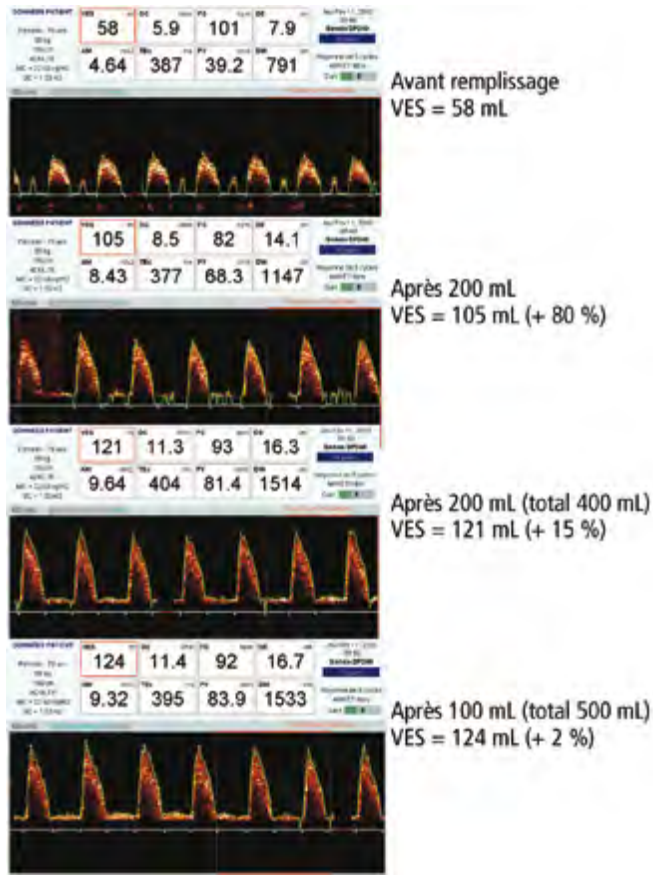


Figure 49-4 Utilisation de la mesure du volume d'éjection systolique par Doppler œsophagien pour guider la titration du remplissage. Un premier apport rapide de 200 mL s'accompagne d'une augmentation de 80 % du VES, alors que le second bolus de même volume n'entraîne plus que 15 % d'augmentation. Enfin, les 100 derniers mL de la poche ne modifient plus du tout le VES (2 %), indiquant que le plateau de la courbe de fonction cardiovasculaire est atteint et qu'il faut arrêter tout apport de liquide supplémentaire tant que le VES ne rebaisse pas pour éviter les complications congestives.

Techniques d'analyse de l'onde de pouls

Dès le début du XX^{e} siècle (1904), les relations entre la forme de l'onde de pouls et le volume d'éjection systolique ont été étudiées par Erlanger et Hooker. Mais le premier algorithme d'analyse de l'onde de pouls utilisé en clinique dans un appareil de mesure du débit cardiaque commercialisé (PiCCO™, Pulsion) a été décrit par Wesseling en 1993. Celui-ci est basé sur une modélisation du système artériel de type *Windkessel* à trois éléments (Figure 49-5). Le PiCCO™ associe deux techniques : une thermodiltion transpulmonaire : injection du bolus froid dans un cathéter veineux central, analyse de la variation de température dans une artère périphérique (fémorale ou axillaire) par un cathéter artériel muni d'une thermistance. La thermodilution permet de calibrer la mesure instantanée par analyse de l'onde de pouls en donnant une valeur de débit moyen de référence et en calculant la résistance artérielle systémique (un des paramètres du modèle artériel). Cette technique fournit une mesure de volume d'éjection systolique et elle ne nécessite pas que le patient soit sous anesthésie générale. Elle n'est plus fiable en cas d'arythmie et nécessite une calibration au moins toutes les 4 heures et à chaque fois que la résistance artérielle systémique est modifiée (vasodilatation ou vasoconstriction, quelle qu'en soit la cause). Une autre technique basée sur un modèle artériel différent utilise une calibration par dilution d'un sel de lithium (PulseCO™, LiDCO) et de ce fait n'a pas reçu les autorisations pour être commercialisée en France. D'autres outils utilisant l'analyse de l'onde de pouls ont essayé de s'affranchir de la calibration (Vigileo™, Edwards ; MostCare™,

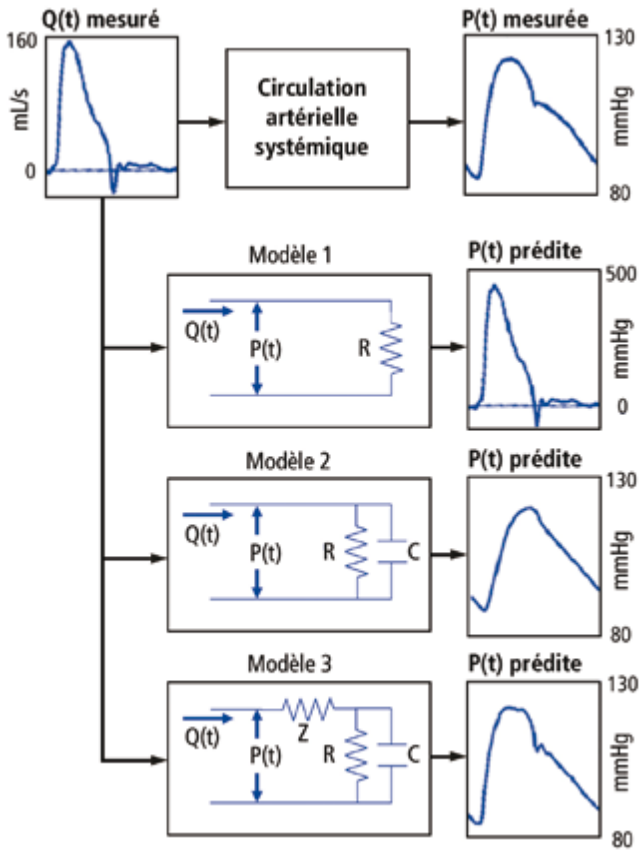


Figure 49-5 Représentation schématique de l'importance des différents paramètres du modèle de Windkessel à trois éléments dans la genèse de la courbe de pression aortique. C'est ce modèle qui est utilisé par le PiCCO pour estimer le VES à partir de la courbe de pression artérielle. Le modèle 1 (1 seul élément = résistance) ne génère qu'une courbe de morphologie identique à celle du débit mais dont l'échelle a été multipliée par un facteur R. Le modèle 2, dans lequel un élément capacitif représentant la compliance artérielle a été introduit génère une courbe plus proche de la réalité. Enfin, le modèle à trois éléments, comportant en plus des deux autres une résistance représentant l'impédance caractéristique de l'aorte, permet de recréer une courbe physiologique.

Vytech), ce qui leur confère une grande simplicité d'utilisation et une totale indépendance de l'opérateur. Leurs algorithmes sont tenus secrets et leur fonctionnement est un peu mystérieux. Les études de validation de ces outils non calibrés convergent dans l'ensemble pour constater que l'agrément avec la thermodilution est beaucoup moins bon dès que l'on s'adresse à des patients sous vasoconstricteurs et que l'interchangeabilité est inenvisageable dans cette population. Enfin, un des constructeurs de moniteurs de pression artérielle non invasive (Nexfin™, BMEYE) a incorporé un algorithme d'estimation du débit cardiaque à partir de l'onde de pouls photopléthysmographique, ce qui en fait un moniteur totalement non invasif de pression et de débit instantanés. Bien que soumis aux limites de la pléthysmographie digitale (perte de signal en cas de vasoconstriction des extrémités), cet appareil donne des résultats très encourageants et ouvre une nouvelle ère du monitorage hémodynamique.

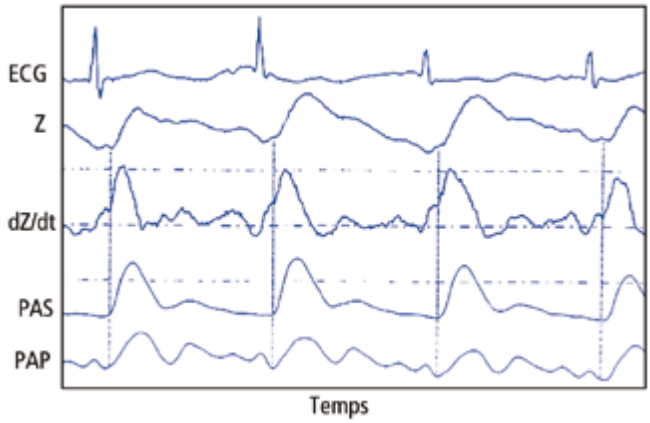


Figure 49-6 Exemple de tracés d'impédance thoracique (Z) et de sa dérivée première en fonction du temps (dZ/dt) utilisés pour l'estimation du VES par les moniteurs de bio-impédance (d'après [44]).

Bio-impédance-bioréactance

Proposée dès 1966 par Kubicek, l'estimation du volume d'éjection systolique par mesure de la bio-impédance thoracique est toujours en développement, mais aucune des évolutions successives n'a jusqu'ici emporté la conviction de la majorité des utilisateurs. Récemment, une variante de cette technique appelée « bioréactance » (NICOM™, Cheetah Medical) et basée sur les décalages de phase dans le signal d'impédance au lieu des variations d'amplitude de celle-ci (Figure 49-6) semble donner des résultats plus prometteurs [19]. Étant les seules à être 100 % non invasives et applicables à des sujets éveillés, ces techniques présentent un grand intérêt potentiel pour étendre le monitorage hémodynamique à des patients qui n'en bénéficient pas actuellement : patients des urgences, femmes enceintes...

Certains constructeurs ont choisi d'incorporer un moniteur de bio-impédance au ballonnet d'une sonde d'intubation (*Endotracheal Cardiac Output Monitor* : ECOM™, ConMed). L'intérêt de cette approche plus invasive est une amélioration du rapport signal sur bruit. Cependant, d'après les données actuelles, la technique reste non interchangeable avec la thermodilution [20].

Techniques de référence

La mesure du flux dans un vaisseau par débitmétrie électromagnétique a longtemps été la technique de référence. L'avènement des mesures basées sur le temps de transit des ultrasons (Transonic systems, Ithaca, NY) a remplacé cette technique car la mise en œuvre en est beaucoup plus simple. La fiabilité de ces mesures en fait le *Gold Standard* de la mesure de débit. Néanmoins, aussi bien avec la technique électromagnétique qu'avec le temps de transit des ultrasons, il faut placer un capteur autour de l'aorte ou de l'artère pulmonaire pour obtenir le débit cardiaque, ce qui n'est possible qu'au bloc opératoire quand le thorax est ouvert ou en situation expérimentale. En pratique, les études qui ont validé des techniques de mesure du débit cardiaque applicables en clinique contre ces méthodes de référence sont exceptionnelles.

Dilution des ultrasons

Cette technique récemment introduite utilise la variation de temps de transit des ultrasons résultant de l'injection de sérum

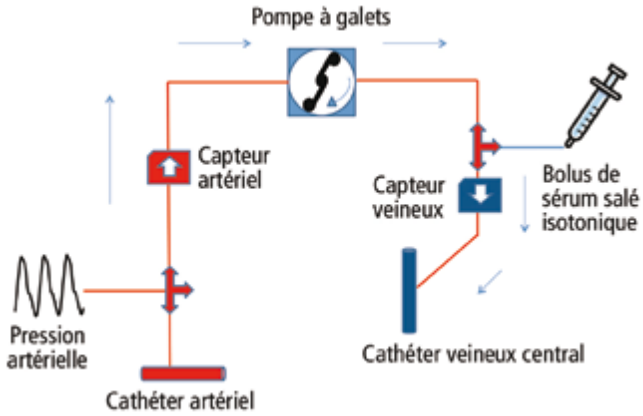


Figure 49-7 Représentation schématique du circuit du moniteur COstatus™ de mesure du débit cardiaque par dilution des ultrasons. Ce circuit comporte une boucle entre le cathéter artériel du patient et une voie veineuse centrale, un site d'injection pour les bolus de sérum physiologique et deux capteurs de temps de transit des ultrasons. Une pompe à galet assure un débit constant dans ce circuit le temps de la mesure.

salé isotonique au niveau d'un circuit extracorporel artérioveineux pour estimer le débit cardiaque. La vélocité des ultrasons dans le sang (1560-1585 m/s) est fonction de la concentration en protéines et de la température. Une injection de sérum salé isotonique à la température corporelle (vitesse ultrasonore : 1533 m/s) va réduire la vitesse ultrasonore du sang. Le moniteur (COstatus™, Transonic) va générer des courbes de dilution à partir desquelles le débit cardiaque sera estimé selon le principe de Stewart Hamilton. Le système est décrit en Figure 49-7 et comporte une tubulure (volume de 5 mL) reliant le cathéter artériel au cathéter veineux central, une pompe à galets débitant de 8 à 12 mL/min pendant le temps de la mesure (5 à 8 minutes), un capteur artériel et un capteur veineux de dilution du flux, ainsi qu'un site d'injection pour les bolus de sérum physiologique (de 0,5 à 1 mL/kg, maximum de 30 mL) situé en amont du capteur veineux. Encore balbutiante en réanimation et en anesthésie adulte [21], cette technique est plus largement répandue en pédiatrie et chez les dialyseurs qui l'utilisent pour quantifier le débit à travers les fistules artérioveineuses afin de dépister les thromboses débutantes. Des travaux de validation chez les patients de réanimation et de pédiatrie sont en cours (Clinicaltrials.gov). Très simple d'utilisation dès lors qu'il existe un abord artériel et veineux, cette technique permet des mesures itératives du débit cardiaque moyen, de façon totalement opérateur-indépendante.

Indices dynamiques de précharge-dépendance

Rationnel physiologique

Les ventricules cardiaques ont la propriété d'augmenter la force développée pendant la contraction et le volume éjecté en réponse à une augmentation de leur volume diastolique. Ce phénomène, décrit initialement par des physiologistes allemands (dont O. Frank) et énoncé par E. Starling en 1914 [22, 23], est dû à l'accroissement du nombre de ponts actine-myosine résultant de

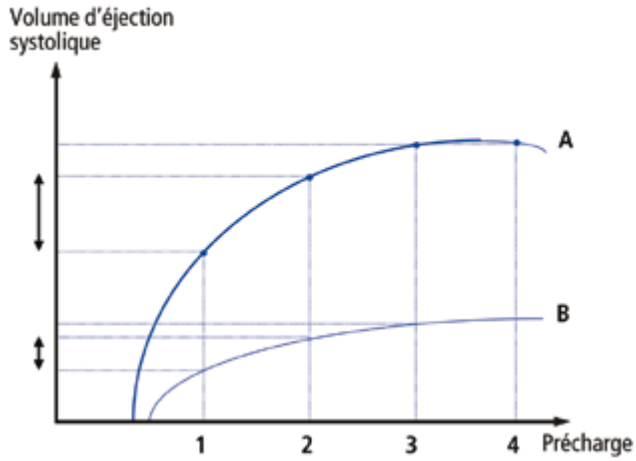


Figure 49-8 Courbe de fonction cardiovasculaire représentant la performance éjectionnelle (VES) en fonction de la précharge d'un sujet à fonction normale (courbe A) et d'un sujet à fonction altérée (courbe B). On note qu'entre les points 1 et 2, le patient A est précharge-dépendant et qu'il est capable de produire une forte augmentation de VES en réponse à l'augmentation de précharge, alors que le patient B n'a qu'une modeste augmentation de son VES. Entre les points 2 et 3, une même augmentation de précharge ne produit plus qu'une faible augmentation de VES chez le patient A, attestant que le mécanisme de Starling atteint ses limites, et presque plus d'augmentation chez le patient B dont le mécanisme de Starling ne fonctionne plus : le patients est « précharge-indépendant ». Entre les points 3 et 4 : plus aucun effet de l'augmentation de précharge, même chez le patient A.

l'étirement des myofilaments. En 1954, S. Sarnoff a montré que la courbe de fonction cardiovasculaire (travail cardiaque ou VES en fonction de la pression auriculaire gauche ou droite) s'aplatissait proportionnellement à l'altération de la fonction ventriculaire modulée par le degré d'ischémie infligé au ventricule [24]. Cette courbe de fonction cardiovasculaire (relation précharge/débit) illustre donc la performance éjectionnelle du système cardiovasculaire d'un individu donné en fonction de la précharge (Figure 49-8).

Dans la partie pentue de la courbe, le volume d'éjection systolique augmente en réponse à l'augmentation de précharge grâce au phénomène de Starling. Dans le plateau de la courbe, pas d'augmentation de VES traduisant que la limite est atteinte : un étirement supplémentaire ne crée plus de nouveaux ponts actine-myosine et n'augmente pas la performance éjectionnelle. Par conséquent, un remplissage vasculaire administré chez un patient « précharge-dépendant » aboutit au but recherché, à savoir une augmentation du volume d'éjection systolique. Mais, en revanche, le même remplissage donné à un patient « précharge-indépendant » n'améliorera pas le VES et entraînera une congestion veineuse d'amont délétère. La connaissance du statut du patient avant l'administration de remplissage pourrait donc permettre d'éviter un apport liquidien inutile. Un certain nombre d'indices dits « statiques » a longtemps été utilisé pour prédire la réponse au remplissage : pressions de remplissage droite (pression veineuse centrale) et gauche (pression d'artère pulmonaire occluse), dimension des cavités cardiaques en diastole ou encore diamètre de la veine cave inférieure en fin d'expiration. Tous ces indices sont moins performants que les indices « dynamiques » basés sur l'interprétation des interactions cœur-poumons au cours du cycle respiratoire [25]. Seuls les indices dynamiques seront abordés ici.

Chez les patients ventilés mécaniquement, l'augmentation de pression intrathoracique résultant de l'insufflation mécanique gêne transitoirement le retour veineux par écrasement des grosses veines collabables. Cette baisse insufflatoire du retour veineux responsable d'une réduction cyclique du volume d'éjection systolique du ventricule droit, laquelle se transmet avec un temps de retard (dû au temps de transit sanguin dans les poumons) au ventricule gauche. Ce phénomène est d'autant plus marqué que le sujet est précharge-dépendant (opérant dans la partie pentue de sa courbe de fonction cardiovasculaire). Or, le VES du ventricule gauche est un déterminant de la pression artérielle systolique (PAS) et de la pression pulsée (PP, différence entre la systolique et la diastolique). Dès 1987, A. Perel avait rapporté que la variabilité de la pression artérielle systolique au cours du cycle respiratoire chez des animaux ventilés mécaniquement augmentait avec la spoliation sanguine [26]. Chez un sujet normal, l'insufflation mécanique sera responsable d'une variabilité respiratoire du volume d'éjection systolique et donc de la pression artérielle (Figure 49-9A). La variabilité du VES avec le cycle respiratoire, et donc la variabilité de la PAS ou de la PP se majorent chez les

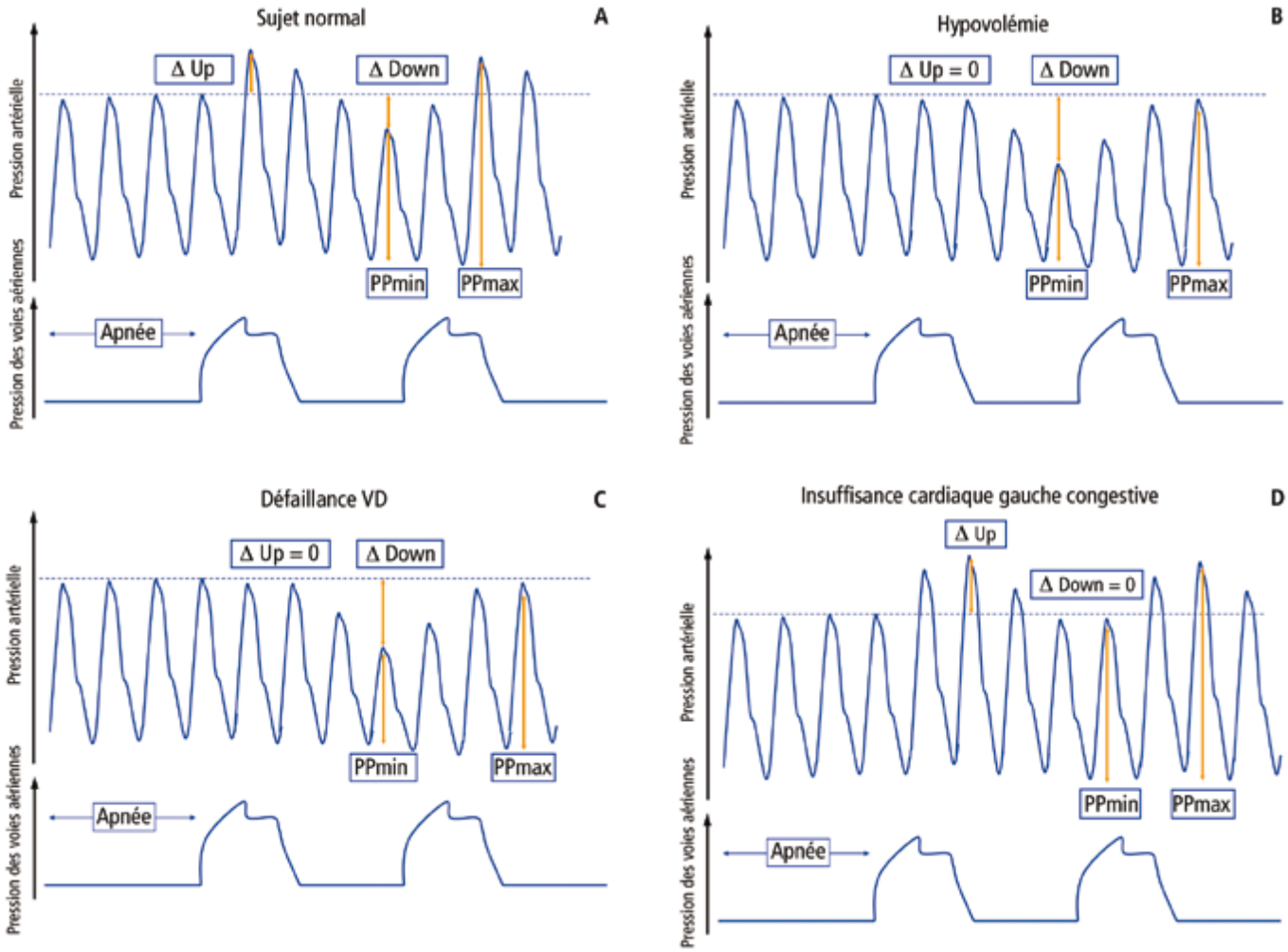


Figure 49-9 **A** : Effet de l'augmentation de pression intrathoracique sur la courbe de pression artérielle d'un sujet normal. En apnée pas de variation. À l'insufflation : augmentation transitoire (1 à 2 battements) de la PAS par rapport au niveau de l'apnée, appelée Δup par A. Perel et liée à la chasse du volume sanguin contenu dans les capillaires pulmonaires, qui va augmenter la précharge du VG. Ensuite, chute de la PAS traduisant la gêne au retour veineux vers le VD (compression veines caves) transmise après un petit délai au VG qui diminue à son tour son VES, entraînant une baisse de PAS par rapport au niveau de l'apnée (Δdown). Une autre façon de regarder cette variabilité, indépendamment de la phase du cycle respiratoire est de regarder la variation entre la valeur minimale et maximale de la pression pulsée (ΔPP).
B : Chez un sujet hypovolémique, disparition de la composante Δup, mais majoration importante de la composante Δdown et de ΔPP.
C : Chez un sujet atteint de défaillance ventriculaire droite, même aspect de la courbe de pression artérielle que chez un sujet hypovolémique. Cependant, la variabilité n'est pas due à la baisse du retour veineux mais à la gêne à l'éjection du VD par l'augmentation de pression intrathoracique. Ce faux positif est un piège car le remplissage peut être très délétère en cas de défaillance droite sévère.
D : Chez un sujet atteint de défaillance cardiaque gauche avancée, avec un VG dilaté à parois fines, l'insufflation provoque une augmentation de VES (et de PAS) en réduisant la post-charge du VG défaillant. Ceci entraîne un Δup et une variation de PP qu'il ne faut pas prendre pour de la précharge dépendance car cette situation est une contre-indication au remplissage.

animaux ou chez les patients hypovolémiques [26, 27, 28] (Figure 49-9B). Au-delà d'un seuil de variabilité respiratoire de la PP ou du VES (environ 12-13 %), les patients sont le plus souvent précharge-dépendants [25], même si une assez large zone d'incertitude (« zone grise ») existe autour de ce seuil [29]. Ainsi, en contexte d'hypotension ou d'état de choc, la constatation de cette variabilité est hautement suggestive d'un effet bénéfique du remplissage. En dehors d'un tel contexte d'hypoperfusion, la variabilité respiratoire de la pression artérielle ou du VES peut très bien être physiologique et ne justifie pas un remplissage vasculaire. Les limites de cette approche de « prédiction » de la réponse au remplissage sont qu'elle n'est applicable que si les sujets sont en rythme sinusal, en ventilation mécanique avec un volume courant au moins égal à 7 mL/kg, parfaitement adaptés au respirateur. De plus, un certain nombre de patients fragiles chez qui le remplissage est contre-indiqué peuvent présenter les critères de « précharge-dépendance » qui sont des faux positifs (Figures 49-9C et 49-9D). Il s'agit notamment des patients en situation de défaillance ventriculaire droite (HTAP sévère par exemple) chez qui l'insufflation va gêner l'éjection ventriculaire droite, non pas par réduction de la précharge, mais en augmentant une post-charge déjà élevée [30]. De plus, les patients en défaillance ventriculaire gauche peuvent eux aussi manifester une variabilité cyclique qui est en fait une augmentation du VES en rapport avec la baisse de post-charge du VG pendant l'insufflation (baisse de contrainte pariétale, d'autant plus marquée que le VG est dilaté à parois amincies). Ces faux positifs associés aux nombreux patients qui sont dans la zone grise et dont la réponse est imprévisible ou qui sont hors conditions de validité (arythmie, désadaptation du respirateur, ventilation protectrice, etc.) font que cette stratégie est, à notre avis, moins sûre que la mesure du volume d'éjection systolique pour guider le remplissage vasculaire, notamment chez les patients fragiles. Pour ceux qui redoutent d'administrer un remplissage inutile, même minime (100 mL, par exemple), on peut toujours conseiller la réalisation d'une épreuve de lever de jambe passif. Cette manœuvre réversible à 100 % représente l'équivalent d'un remplissage de 300 mL. Si elle ne s'accompagne d'aucune augmentation du VES, on peut considérer que le patient ne répond pas au remplissage et éviter de lui apporter tout remplissage inutile [25]. L'utilisation du monitorage des indices dynamiques de précharge-dépendance peut sans doute trouver une place au bloc opératoire où les conditions de validité sont souvent remplies et les risques de faux positifs moindres qu'en réanimation.

Techniques de mesure

La plupart des moniteurs multiparamètres modernes disposent d'un calcul automatisé de la variabilité de la pression pulsée calculée comme :

$$\Delta PP = (PP_{max} - PP_{min}) / [(PP_{max} + PP_{min}) / 2]$$

Où ΔPP représente la variabilité de la pression pulsée, et PP_{max} et PP_{min} les valeurs maximales et minimales de pression pulsée, respectivement, au cours d'un cycle respiratoire.

Autre indice dynamique de précharge-dépendance : la variation respiratoire du volume d'éjection systolique. En effet, le déterminant de la pression pulsée étant le volume d'éjection systolique, des variations respiratoires de PP ne sont possibles que s'il existe des variations de VES. Les nouveaux moniteurs de débit utilisant l'analyse de l'onde de pouls (PiCCO™, Pulsion ; Vigileo™, Edwards, MostCare™, Vytech) estiment donc la variabilité respiratoire du volume d'éjection systolique. Si cet indice peut aider à prédire la réponse au remplissage, on peut aussi trouver cette approche moins directe et moins sûre que celle consistant à regarder l'effet d'un lever de jambes passif sur le volume d'éjection systolique lui-même. Enfin, plus récemment, un indice entièrement non invasif dérivé de l'onde de photopléthysmographie digitale ; le *Pleth Variability Index* (PVI™, Massimo) a été proposé pour prédire la précharge-dépendance [31, 32].

Tous ces outils peuvent sans doute constituer une aide utile pour guider le remplissage de patients simples. Chez les patients à haut risque chirurgical, en raison de l'enjeu et du bénéfice lié à l'utilisation de la mesure directe du VES pour guider le remplissage, c'est encore sans doute cette stratégie qu'il faut privilégier en attendant la démonstration d'un bénéfice équivalent avec l'utilisation des indices de précharge-dépendance.

Monitorage des pressions de remplissage

Rationnel physiologique

Avant que les mesures du débit cardiaque ne soient possibles en routine en clinique, les seuls paramètres disponibles pour guider le remplissage (en dehors de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque) étaient les pressions « de remplissage », c'est-à-dire les pressions télédiastoliques des ventricules. La pression télédiastolique du ventricule dépend (entre autres) du volume de sang présent dans la cavité : une pression plus élevée suggère un volume plus grand, lequel selon la loi de Starling sera associé à une meilleure performance éjectionnelle. Les pressions de remplissage sont estimées par les pressions veineuses d'amont (pression veineuse centrale pour le VD, PAPo pour le VG), elles-mêmes très proches de la pression de l'oreillette, qui à son tour n'est pas différente de la pression du ventricule en télédiastole, juste avant la fermeture des valves auriculoventriculaires.

Cependant, ni la PVC ni la PAPo ne sont de bons indices prédictifs de la réponse au remplissage [27], même si les variations respiratoires de ces pressions sont potentiellement plus performantes que leur valeur télé-expiratoire [33].

En revanche, si le monitorage de la PVC et de la PAPo n'est pas très utile pour guider le remplissage, ces pressions sont des paramètres sensibles pour détecter un dysfonctionnement du ventricule d'aval. En l'absence d'erreur sur la mesure, une élévation brutale de PVC est très évocatrice d'une défaillance du VD [34] et une élévation isolée de la PAPo plaide en faveur d'une défaillance du VG (quels qu'en soient les mécanismes). Ces renseignements sont bien sûr très utiles pour interpréter une baisse de débit cardiaque dont on cherche à comprendre le mécanisme.

Techniques de mesure

La pression veineuse centrale (PVC) est une mesure de routine en réanimation et au bloc opératoire. Elle s'obtient comme la pression artérielle invasive au moyen d'un transducteur externe relié par une colonne liquide au cathéter veineux central ou à la lumière auriculaire droite du cathéter artériel pulmonaire. La pression d'artère pulmonaire occluse (PAPo) s'obtient aussi par un système

de colonne liquide, en gonflant le ballonnet situé à l'extrémité du cathéter artériel pulmonaire et en enregistrant la pression transmise par la lumière s'abouchant dans l'artère pulmonaire. Cette technique nécessite une grande rigueur pour la mesure car une erreur de quelques millimètres de mercure représente une proportion importante de la PVC ou de la PAPo, dont les valeurs habituelles chez les patients ventilés sont de 10 ± 5 mmHg. Les vérifications préalables à toute mesure consistent à s'assurer : 1) que la pression atmosphérique est bien le zéro de référence ; 2) que le patient est placé en décubitus dorsal strict ; 3) que le transducteur de pression est positionné précisément à la hauteur du massif auriculaire (mi-thorax) ; 4) que la colonne liquide est purgée de toute bulle ou thrombus qui amortirait la courbe de pression ; et 5) que le recueil de la valeur de pression s'effectue en fin d'expiration pour s'affranchir des variations de pression intrathoracique. L'ensemble de ces conditions est rarement vérifié et ceci peut entraîner des erreurs d'appréciation de la valeur des pressions. Il a par ailleurs été établi que de nombreux médecins travaillant en réanimation n'étaient pas capables d'identifier correctement la valeur de la PAPo à partir d'un enregistrement de pression lors d'une occlusion de l'artère pulmonaire [35].

Saturation veineuse en oxygène

Rationnel physiologique

Le débit cardiaque s'adapte normalement aux besoins en oxygène de l'organisme, lesquels varient grandement avec les circonstances physiologiques et pathologiques. Les besoins en oxygène n'étant pas facilement quantifiables en clinique, il est souvent impossible de juger du caractère adapté ou non d'une valeur de débit cardiaque (en dehors des valeurs extrêmes). De plus, l'imprécision des mesures obtenues par les méthodes utilisées en clinique est telle que la valeur mesurée elle-même est sujette à caution. La variation du débit (spontanée ou en réponse à une intervention thérapeutique) est une information beaucoup plus importante que sa valeur absolue. Cependant, il reste difficile de savoir si la variation observée est adaptée ou non à la situation du patient. Seule la mesure de la saturation veineuse en oxygène peut permettre de reconnaître les situations où le débit est grossièrement insuffisant, au point d'entraîner la mise en jeu de la réserve d'extraction d'oxygène, laquelle aboutit à une baisse de la saturation du sang veineux mêlé si elle est importante. On conçoit cependant que ce signal d'alarme est très tardif et que des territoires peu étendus puissent souffrir d'hypoperfusion sans que cela n'entraîne de baisse de saturation globale dans l'artère pulmonaire ou dans la veine cave supérieure. Le monitorage de la saturation veineuse est donc très spécifique d'hypoperfusion, en revanche, il manque de sensibilité et peut ne pas détecter une hypoperfusion localisée dont les conséquences peuvent être graves si elle est située dans un organe vital. À partir de l'équation de Fick, on peut écrire l'équation suivante, qui permet de reconnaître les déterminants de la SvO_2 :

$$SvO_2 = SaO_2 - [VO_2 / (DC \times 1{,}34 \times Hb)]$$

La SvO_2 est donc inversement proportionnelle à la SaO_2 et à la consommation en oxygène, et proportionnelle au débit cardiaque et à la concentration d'hémoglobine ; 1,34 représente le pouvoir oxyphorique de l'hémoglobine (mL d'O_2 par gramme d'Hb). En situation physiologique, l'extraction d'oxygène par l'organisme est de 25-30 %, ce qui fait que le SvO_2 a une valeur proche de 70-75 %, chez un sujet sain éveillé.

Techniques de mesure

La saturation veineuse en oxygène de référence se mesure dans l'artère pulmonaire qui contient le sang veineux mêlé. Cette mesure nécessite la présence d'un cathéter artériel pulmonaire et peut être faite de façon discontinue en réalisant des gaz du sang sur le sang veineux mêlé, ou de façon continue par spectrophotométrie de réflexion grâce à une fibre optique incorporée au cathéter artériel pulmonaire. Une approximation de la SvO_2 peut être obtenue en mesurant la saturation en oxygène du sang de la veine cave supérieure ($ScvO_2$). Ces mesures peuvent, là aussi, être ponctuelles (gaz du sang veineux) ou continues par spectrophotométrie grâce à des cathéters veineux centraux munis de fibres optiques, comme pour le cathéter artériel pulmonaire. Lorsque l'on compare ces deux mesures, la $ScvO_2$ est plus élevée que la SvO_2 de 7 % en moyenne, et leurs variations sont assez bien corrélées [36]. L'utilisation du monitorage de la $ScvO_2$ pour guider la réanimation de patients en choc septique à la phase précoce (arrivée aux urgences) a été associée à une amélioration de la survie dans une étude qui a marqué la naissance du principe de *Early Goal-Directed Therapy* [37]. Bien qu'ayant fait l'objet de critiques, cette étude fait partie des travaux qui ont montré que des interventions destinées à améliorer la perfusion tissulaire (optimisation du VES ou amélioration de la $ScvO_2$) de patients fragiles peuvent améliorer leur pronostic. Ceci place la $ScvO_2$ au rang des rares paramètres dont l'utilisation pour guider une thérapeutique a été associée à un bénéfice clinique.

Saturation cérébrale en oxygène

Rationnel physiologique

La saturation veineuse mêlée reflète l'extraction globale d'oxygène par l'organisme, mais elle ne peut en aucun cas renseigner sur l'adéquation régionale du transport en oxygène. Si le cerveau souffre d'hypoperfusion parce que son transport en oxygène est inadapté alors que les besoins du reste de l'organisme sont satisfaits, la SvO_2 peut ne pas être affectée. Un reflet de l'oxygénation cérébrale constituerait un complément de monitorage très utile chez les patients à haut risque de complications ischémiques cérébrales (chirurgie cardiaque, aortique, ou carotidienne) tant la préservation de cet organe est au premier plan de toutes les préoccupations.

Techniques de mesure

Depuis 1977, on sait que la spectrophotométrie de proche infrarouge (*Near Infra-Red Spectroscopy*, NIRS) peut être appliquée à la surveillance non invasive et continue de l'oxygénation cérébrale [38]. Comme les autres techniques d'oxymétrie colorimétrique utilisées en clinique (oxymétrie de pouls : SpO_2 ; oxymétrie

veineuse continue : SvO_2 ou $SvcO_2$), la spectrophotométrie de proche infrarouge est basée sur la loi de Beer-Lambert qui postule qu'il y a « proportionnalité entre la concentration d'une unité chimique en solution, l'absorbance de celle-ci et la longueur du trajet parcouru par la lumière dans la solution ».

La mesure obtenue par les techniques actuelles reflète ce qui se passe dans un petit volume (quelques cm^3) de tissu cortical situé sous le capteur (Figure 49-10) et est dénommée rSO_2 (*Regional Oxygen Saturation*), bien qu'elle ne reflète pas l'oxygénation de l'organe dans son ensemble. On estime que 85 % du signal concernent le tissu cérébral cortical et que 15 % viennent des tissus extracérébraux. La saturation tissulaire obtenue est un mélange de saturation veineuse (70 %) et capillaire/artériolaire (30 %). Le monitorage de l'oxygénation cérébrale par la NIRS est devenu indispensable en chirurgie cardiaque pédiatrique du fait de sa capacité à détecter instantanément une malposition de canule aortique responsable d'une asymétrie de perfusion cérébrale. La correction immédiate de l'anomalie responsable d'une asymétrie de saturation entre les deux hémisphères permet d'éviter des catastrophes lourdes de conséquences. En chirurgie de la crosse aortique ou de la carotide, un clampage mal toléré ou une perfusion cérébrale inappropriée peuvent être détectés et donner lieu à une modification précoce de la prise en charge. Certaines études ont suggéré que la profondeur et la durée des épisodes de baisse de saturation cérébrale en oxygène au cours de la chirurgie cardiaque étaient associées à une fréquence accrue d'événements neurologiques défavorables (AVC, dysfonction cognitive postopératoire), mais d'autres n'ont pas retrouvé cette association. Enfin, l'application d'un algorithme thérapeutique destiné à corriger toute baisse de NIRS chez les patients opérés de pontages aortocoronaires sous circulation extracorporelle n'a pas été associée de façon formelle à une incidence réduite des complications cérébrales [39, 40].

Plusieurs appareils de monitorage de la saturation cérébrale en oxygène basés sur la spectroscopie de proche infrarouge sont actuellement sur le marché : INVOS™, Somanetics ; Equanox™, Nonin et Foresight™, Casmed. L'appareil NIRO 200™ de Hamamatsu n'est pas approuvé pour l'utilisation diagnostique mas seulement pour l'investigation clinique. Les différences entre les moniteurs portent sur le nombre de longueurs d'ondes analysées (de 2 à 4 selon les constructeurs, la précision augmente avec le nombre de longueurs d'ondes), le type d'émetteur (LED ou LASER), le nombre de canaux de mesure (2, 4 ou 10), le caractère réutilisable ou jetable du capteur (seul NIRO™ a des capteurs réutilisables).

Saturation tissulaire en oxygène

Rationnel physiologique

La spectrophotométrie de proche infrarouge peut aussi s'appliquer aux tissus musculocutanés où elle fournit une valeur de saturation tissulaire en oxygène (StO_2). L'utilité d'un tel monitorage se conçoit en cas de perfusion précaire au niveau d'un membre (par exemple en présence d'une canule artérielle pour circulation extracorporelle) ou d'un lambeau (chirurgie reconstructrice) afin de dépister une ischémie à un stade précoce. Mais en réanimation,

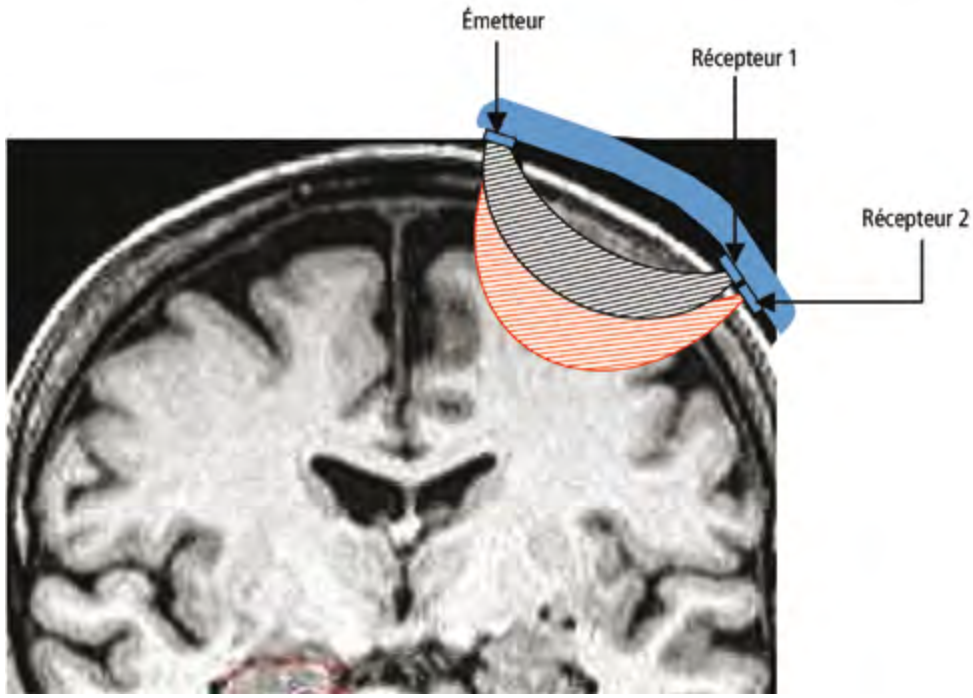


Figure 49-10 Représentation schématique d'un capteur de NIRS cérébral muni de trois optodes (1 émetteur et 2 récepteurs). Le trajet des photons dans les tissus est elliptique et d'autant plus profond que le récepteur est éloigné de la source. L'intérêt des deux récepteurs est que l'on peut soustraire le signal reçu par le récepteur le plus proche et qui représente l'absorption des tissus superficiels (osseux, cutanés, méningés) pour garder un signal dont l'origine est essentiellement le cortex cérébral.

ce sont surtout les tests dynamiques, avec occlusion transitoire du flux brachial et observation de la désaturation puis de la resaturation d'aval en oxygène dans le muscle de l'éminence thénar, qui font l'intérêt de la saturation tissulaire en oxygène (StO_2) car ils renseignent sur la fonctionnalité de la microcirculation. Pendant la phase d'occlusion, la pente descendante sera d'autant plus raide que la consommation en oxygène est importante. La pente ascendante reflète la vasoréactivité des microvaisseaux et il a été établi que celle-ci s'altère au cours du sepsis, d'autant plus que celui-ci est sévère [41, 42]. Enfin, il existe un rebond d'hyperoxie suivant la phase de resaturation, d'autant plus important que la dette en oxygène était prononcée.

Techniques de mesure

La technologie est identique à celle décrite pour le cerveau. Les fabricants (Somanetics, Nonin) proposent d'utiliser les mêmes capteurs que pour le cerveau sur les tissus musculocutanés et leurs moniteurs autorisent jusqu'à quatre canaux simultanés. Un autre fabricant s'est lui spécialisé dans la saturation tissulaire et a développé un capteur spécifique pour l'éminence thénar (InSpectra™, Hutchinson Technology). La plupart des travaux sur les patients septiques en réanimation ont été conduits avec ce dernier moniteur. Cependant, l'utilisation pratique de ces informations physiologiques pour la conduite de la réanimation n'est pas encore clairement définie et cette technique reste encore un outil de recherche clinique.

Au total

Les réanimateurs et les anesthésistes disposent actuellement d'une grande variété d'outils de monitorage hémodynamique. Ceux-ci permettent la surveillance continue de la perfusion tissulaire globale, voire régionale (cérébrale et musculocutanée). Certains outils sont à réserver aux patients les plus fragiles soit du fait de leur caractère invasif, soit du fait de leur coût. L'émergence de nouveaux moniteurs entièrement non invasifs permettra certainement d'élargir à l'avenir les indications sans risquer les accidents iatrogènes liés aux techniques vulnérantes. Cependant, ce n'est jamais l'outil de monitorage lui-même qui bénéficie au patient, mais toujours l'utilisation qui en est faite par le médecin. Un outil de monitorage est indiqué quand il a la capacité de détecter des anomalies ou des changements dans l'état physiologique du patient et quand il peut aider à guider la thérapeutique. La probabilité de survenue des anomalies ou changements recher-chés doit être suffisante pour justifier l'inconfort, le travail et le surcoût engendrés par l'outil de monitorage [43].

BIBLIOGRAPHIE

1. Gardner RM. Direct blood pressure measurement - dynamic response requirements. Anesthesiology. 1981;54:227-36.
2. Penaz J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. 10th international conference on medical and biological engineering, Dresden. 1973.
3. Eeftinck Schattenkerk DW, van Lieshout JJ, van den Meiracker AH, Wesseling KR, Blanc S, Wieling W, et al. Nexfin
4. Jeleazcov C, Krajinovic L, Munster T, Birkholz T, Fried R, Schuttler J, et al. Precision and accuracy of a new device (CNAP™) for continuous noninvasive arterial pressure monitoring: assessment during general anaesthesia. Br J Anaesth. 2010;105:264-72.
5. Ilies C, Bauer M, Berg P, Rosenberg J, Hedderich J, Bein B, et al. Investigation of the agreement of a continuous noninvasive arterial pressure device in comparison with invasive radial artery measurement. Br J Anaesth. 2012;108:202-10.
6. Marcus RH, Lang RM, Korcarz C, McCray G, Neuman A, Murphy M, et al. Noninvasive method for determination of arterial compliance using Doppler echocardiography and subclavian pulse tracings: validation and clinical application of a physiological model of the circulation. Circulation. 1994;89:2688-99.
7. Phan TD, Ismail H, Heriot AG, Ho KM. Improving perioperative outcomes: fluid optimization with the esophageal Doppler monitor, a meta-analysis and review. J Am Coll Surg. 2008;207: 935-41.
8. Pearse RM, Ackland GL. Perioperative fluid therapy. BMJ. 2012;344:e2865.
9. Ganz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJ. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. Thermodilution cardiac output determination with a single flow-directed catheter. Am J Cardiol. 1971;27:392-6.
10. Connors AF, Jr., Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr, Wagner D, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. JAMA. 1996;276:889-97.
11. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. JAMA. 2005;294:1625-33.
12. Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Barnoud D, et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;290:2713-20.
13. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA. 2005;294:1664-70.
14. Side CD, Gosling RG. Non-surgical assessment of cardiac function. Nature. 1971;232:335-6.
15. Dark PM, Singer M. The validity of trans-esophageal Doppler ultrasonography as a measure of cardiac output in critically ill adults. Intensive Care Med. 2004;30:2060-6.
16. Valtier B, Cholley BP, Belot JP, de la Coussaye JE, Mateo J, Payen D. Noninvasive monitoring of cardiac output in critically ill patients using transesophageal Doppler. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:77-83.
17. Cholley BP, Singer M. Esophageal Doppler: noninvasive cardiac output monitor. Echocardiography. 2003;20:763-9.
18. Mythen MG, Swart M, Acheson N, Crawford R, Jones K, Kuper M, et al. Perioperative fluid management: consensus statement from the enhanced recovery partnership. Perioperative Medicine. 2012;1:1-4.
19. Squara P, Denjean D, Estagnasie P, Brusset A, Dib JC, Dubois C. Noninvasive cardiac output monitoring (NICOM): a clinical validation. Intensive Care Med. 2007;33:1191-4.
20. Fellahi JL, Fischer MO, Rebet O, Massetti M, Gerard JL, Hanouz JL. A comparison of endotracheal bioimpedance cardiography and transpulmonary thermodilution in cardiac surgery patients. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2012;26:217-22.
21. Galstyan G, Bychinin M, Alexanyan M, Gorodetsky V. Comparison of cardiac output and blood volumes in intrathoracic compartments measured by ultrasound dilution and transpulmonary thermodilution methods. Intensive Care Med. 2010;36:2140-4.
22. Katz AM. Ernest Henry Starling, his predecessors, and the «law of the heart». Circulation. 2002;106:2986-92.
23. Patterson SW, Starling EH. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. J Physiol. 1914;48:357-79.

24. Sarnoff SJ, Berglund E. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. Circulation. 1954;9:706-11.
25. Teboul JL, groupe d'experts de la SRLF. SRLF experts recommendations: indicators of volume resuscitation during circulatory failure. Ann Fr Anesth Réanim. 2005;24:568-76; quiz 577-81.
26. Perel A, Pizov R, Cotev S. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. Anesthesiology 1987;67: 498-502.
27. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:134-8.
28. Michard F, Chemla D, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier Y, et al. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:935-9.
29. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot JJ, Vallet B, et al. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a 'gray zone' approach. Anesthesiology. 2011;115:231-41.
30. Mahjoub Y, Pila C, Friggeri A, Zogheib E, Lobjoie E, Tinturier F, et al. Assessing fluid responsiveness in critically ill patients: false-positive pulse pressure variation is detected by Doppler echocardiographic evaluation of the right ventricle. Crit Care Med. 2009;37:2570-5.
31. Cannesson M, Desebbe O, Rosamel P, Delannoy B, Robin J, Bastien O, et al. Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. Br J Anaesth. 2008;101:200-6.
32. Zimmermann M, Feibicke T, Keyl C, Prasser C, Moritz S, Graf BM, et al. Accuracy of stroke volume variation compared with pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing major surgery. Eur J Anaesthesiol. 2010;27:555-61.
33. Magder SA, Georgiadis G, Tuck C. Respiratory variation in right atrial pressure predicts response to fluid challenge. J Crit Care. 1992;7:76-85.
34. Magder S. More respect for the CVP. Intensive Care Med. 1998;24:651-3.
35. Gnaegi A, Feihl F, Perret C. Intensive care physicians' insufficient knowledge of right-heart catheterization at the bedside: time to act? Crit Care Med. 1997;25: 213-20.
36. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, Bredle DL. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically 2-1578 ill. Intensive Care Med. 2004;30:1572-8.
37. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001;345:1368-77.
38. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. Science. 1977;198:1264-7.
39. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. Anesth Analg. 2007;104:51-8.
40. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM, 3rd, et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2009;87:36-44;discussion 44-5.
41. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent JL. The prognostic value of muscle StO2 in septic patients. Intensive Care Med. 2007;33:1549-56.
42. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Haynes WG. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007;293:H1065-71.
43. Pierson DJ, Tobin MJ. Goals and indications for monitoring. In: Principles and practice for intensive care monitoring. New York: McGraw-Hill. 1998; p. 33-44.
44. Osypka MJ, Bernstein DP. Electrophysiologic principles and theory of stroke volume détermination by thoracic electrical bioimpedance. AACN Clin Issues. 1999;10:385-99.

EMBOLIE PULMONAIRE GRAVE

50 —

Jean-Luc DIEHL, Nicolas WEISS et Alain MERCAT

Une embolie pulmonaire grave compromet le pronostic vital à court terme du fait de son retentissement hémodynamique ou plus rarement respiratoire. Chez les sujets sans antécédents cardiorespiratoires notables, seules les formes massives (obstruant plus de 50 % du lit artériel pulmonaire) peuvent être graves. Il est néanmoins courant d'observer sur ce terrain des embolies massives sans retentissement clinique majeur. À l'opposé, chez des sujets atteints d'insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, une obstruction artérielle pulmonaire même modérée peut compromettre le pronostic vital.

Épidémiologie et pronostic

L'incidence annuelle de l'embolie aiguë semble comprise entre 60 et 69 pour 100 000 [1-2]. Elle augmente de façon importante avec l'âge [1-2].

Chez des malades peu sélectionnés, la mortalité hospitalière est de l'ordre de 8 à 10 % [3-4]. Elle atteint 16 à 22 % quand l'obstruction vasculaire est supérieure à 50 % ou s'accompagne d'hypertension artérielle pulmonaire, 25 à 32 % quand il existe un choc cardiogénique et 65 % quand survient un arrêt circulatoire [5-7]. L'incidence des formes cliniquement graves reste faible : dans le registre international ICOPER, les malades « hémodynamiquement instables » ne représentaient que 4,2 % de la population étudiée [4]. À l'inverse, des signes d'hypokinésie ventriculaire droite étaient retrouvés chez 40 % des malades qui avaient bénéficié d'une échocardiographie [4]. Finalement, 30 % des patients présentaient une estimation de l'obstruction vasculaire pulmonaire supérieure à 50 % [4]. On constatait donc qu'une obstruction anatomiquement importante se traduisait rarement par des signes cliniques de défaillance hémodynamique. La même notion a été confirmée par d'autres investigateurs [8].

Le retentissement hémodynamique clinique est le principal prédicteur de la mortalité hospitalière précoce, bien plus que l'obstruction vasculaire pulmonaire. Alpert et al. observaient ainsi une mortalité hospitalière de 5 % pour une obstruction inférieure à 50 % et de 6 % pour une obstruction supérieure à 50 % sans signe de choc ; la mortalité s'élevant à 17 % en présence de signes cliniques de défaillance cardiaque droite et à 32 % chez les malades hypotendus [5]. De même, nous observions une mortalité de 3 % chez les malades hémodynamiquement stables et de 27 % chez les patients choqués [6]. Dans le registre MAPPET ne colligeant que des patients atteints d'embolie massive, une syncope, une hypotension ou des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive ou d'insuffisance respiratoire chronique obstructive étaient également associés à une plus grande mortalité [9]. Finalement, on peut également retenir le rôle péjoratif d'une acidose métabolique associée à l'insuffisance circulatoire [10].

En ce qui concerne le pronostic à plus long terme, d'autres éléments sont à prendre en compte. Dans le registre ICOPER, les variables associées à un excès de mortalité hospitalière incluaient l'âge supérieur à 70 ans, l'insuffisance cardiaque gauche congestive, le cancer ou l'insuffisance respiratoire chronique obstructive dans les antécédents, ainsi que l'hypotension artérielle, une fréquence respiratoire inférieure à 20 par minute ou une dysfonction ventriculaire droite sur l'échocardiographie [4]. Aujesky et al. ont développé puis validé un modèle pronostique de la mortalité à 1 mois [11]. Ceci a abouti à la constitution d'un score de sévérité prenant en compte l'âge, le sexe, l'existence d'un cancer, d'une insuffisance cardiaque ou respiratoire sous-jacente, ainsi que de paramètres cliniques simples : fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, pression artérielle systolique, existence d'une hypothermie, signes neurologiques de bas débit cérébral et saturation de l'hémoglobine en O_2 inférieure à 90 % [11].

Plusieurs études ont suggéré le caractère péjoratif d'une dilatation ou d'une dyskinésie ventriculaire droite sur l'échographie [12-14]. Néanmoins, ces études incluaient des patients hémodynamiquement instables alors qu'il paraît de fait vraisemblablement plus pertinent de tenter d'établir le rôle pronostique de l'échographie cardiaque chez les patients hémodynamiquement stables. Si l'on considère les études s'étant limitées à de tels patients, la mortalité ne paraît généralement guère plus élevée chez les patients présentant des critères de cœur pulmonaire aigu [10, 15-16]. Plus récemment, Frémont et al. ont identifié, dans une série rétrospective monocentrique de vaste effectif, la dilatation cavitaire droite comme un facteur de risque indépendant de mortalité, mais avec un odds ratio nettement moindre que celui des deux autres facteurs identifiés dans cette série : hypotension artérielle et antécédent d'insuffisance cardiaque [17]. Des données similaires ont été obtenues en substituant à l'évaluation échographique une évaluation scanographique (Figure 50-1), en complément du rôle diagnostique propre à cet examen [18-20]. L'échocardiographie peut parfois également apporter d'autres informations pronostiques. Konstantinidès et al. soulignaient ainsi le mauvais pronostic des embolies associées à la réouverture d'un patent foramen ovale [21]. De même, la visualisation de thrombus intracardiaque est associée à une surmortalité franche, du moins sous traitement anticoagulant seul, en l'absence de fibrinolyse médicamenteuse ou de thrombectomie chirurgicale [22-23].

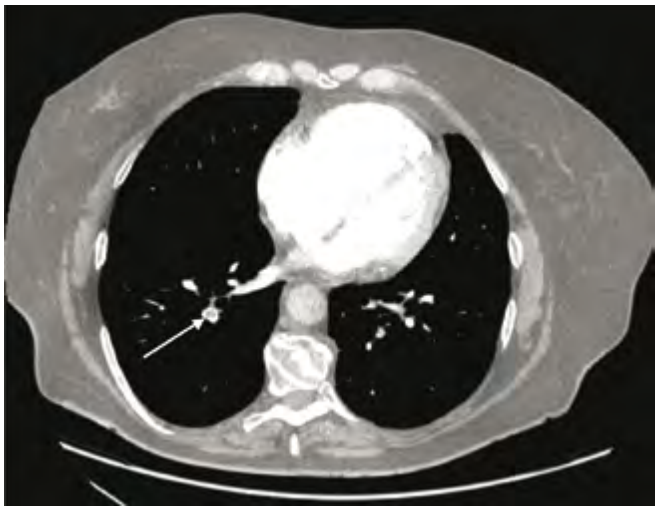


Figure 50-1 Scanner à acquisition hélicoïdale : dilatation ventriculaire droite majeure associée à une image lacunaire segmentaire (flèche) affirmant le diagnostic d'embolie pulmonaire.

Le rôle pronostique du dosage des biomarqueurs utilisés en routine clinique (BNP, partie N-terminale du proBNP, troponines) a été évalué dans de nombreuses études monocentriques qui malheureusement ne différenciaient pas toujours les patients en termes de gravité hémodynamique clinique et de retentissement échocardiographique. Par ailleurs, les dosages étaient parfois réalisés de façon retardée par rapport au diagnostic et à l'initiation du traitement, et interprétés avec des valeurs seuil différentes d'une étude à l'autre. Malgré ces limites, trois méta-analyses suggèrent un intérêt potentiel de ces biomarqueurs pour identifier un groupe de patients hémodynamiquement stables de sévérité particulière, qui pourrait potentiellement justifier d'une approche thérapeutique spécifique [24-26]. Une étude multicentrique a spécifiquement évalué une approche pronostique combinant l'évaluation échocardiographique et le dosage des biomarqueurs [27]. Les résultats suggèrent un intérêt complémentaire du dosage du BNP et de l'évaluation échocardiographique pour apprécier le pronostic à 30 jours.

Physiopathologie

Retentissement hémodynamique

L'embolie pulmonaire massive réalise une brutale augmentation de la post-charge ventriculaire droite principalement liée à l'obstacle mécanique formé par les thrombus, la vasoconstriction artérielle pulmonaire ne jouant qu'un rôle très accessoire [28]. La mesure de l'impédance vasculaire pulmonaire, qui prend en compte la pulsatilité de la circulation et dépend de l'interaction entre résistance, élastance et onde réfléchie, reflète au mieux cette augmentation de la post-charge ventriculaire droite alors que le calcul des résistances vasculaires pulmonaires, qui ne prend pas en compte le caractère pulsatile de la circulation, sous-estime l'impact des embolies proximales sur la post-charge ventriculaire droite [29]. Les conséquences de cette brutale augmentation de la post-charge ventriculaire droite sont multiples [30,31]. On note ainsi une élévation de la pression et du volume télédiastoliques du ventricule droit, une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire droite, un volume d'éjection systolique ventriculaire droit initialement conservé puis secondairement diminué dans les formes les plus graves, à l'origine d'une diminution de la précharge ventriculaire gauche. Le débit cardiaque est longtemps normal, voire augmenté du fait de la tachycardie, puis secondairement diminué dans les formes les plus graves [32, 33]. Fait important, la pression artérielle systémique est longtemps préservée, même en cas de bas débit cardiaque, du fait de la vasoconstriction périphérique. On note également une augmentation de l'extraction périphérique de l'oxygène, à l'origine d'une diminution de la pression veineuse mélée en O_2 qui participe à l'hypoxémie artérielle des embolies pulmonaires graves [34-35]. Le débit coronaire droit est initialement majoré, en réponse à l'augmentation de la demande myocardique en oxygène. Le débit coronaire droit peut néanmoins secondairement diminuer du fait de la baisse du gradient de pression de perfusion coronaire droite en rapport avec une hypotension artérielle systémique ainsi qu'avec une élévation de la pression télédiastolique ventriculaire droite. Il peut en résulter une ischémie myocardique qui participe à la défaillance ventriculaire droite [30, 36]. On peut également observer une dysfonction diastolique ventriculaire gauche secondaire au phénomène d'interdépendance ventriculaire. En effet, la dilatation ventriculaire droite peut s'accompagner d'un bombement septal vers la gauche et d'une augmentation de la pression intrapéricardique ; ces deux phénomènes étant à l'origine d'une diminution de la précharge ventriculaire gauche malgré une pression de remplissage conservée [37, 38].

Les deux paramètres fondamentaux qui déterminent le retentissement hémodynamique de l'embolie pulmonaire sont l'importance de l'obstruction artérielle pulmonaire d'une part et l'état cardiaque et respiratoire antérieur d'autre part [28, 33]. En l'absence de pathologie cardiorespiratoire sous-jacente, il existe une corrélation très significative mais non linéaire entre le degré d'obstruction artérielle pulmonaire et les résistances artérielles pulmonaires (RAP). Jusqu'à 50 % d'obstruction vasculaire, les RAP augmentent peu, alors qu'au-delà de 60 %, elles augmentent très rapidement. Chez ces patients, la pression artérielle pulmonaire moyenne ne dépasse jamais 40 mmHg, pression maximale que puisse générer un ventricule droit antérieurement normal en présence d'une brutale augmentation de post-charge [28]. À l'opposé, chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chronique préalable à l'épisode embolique, il n'existe pas de relation entre l'importance de l'obstruction vasculaire et son retentissement hémodynamique, une obstruction minime étant à même de générer une augmentation importante des résistances artérielles pulmonaires [28].

Échanges gazeux

Les mécanismes à l'origine des perturbations des échanges gazeux sont complexes, variables d'un patient à l'autre et au cours de l'évolution chez un même malade [34, 39-41].

Les territoires intéressés par le processus embolique sont directement à l'origine d'une augmentation de l'espace mort alvéolaire (territoires ventilés et non perfusés) en cas d'obstruction complète ainsi que de zones à haut rapport ventilation/perfusion (Va/Q) en cas d'obstruction incomplète. L'hypocapnie alvéolaire des

territoires non ou mal perfusés est responsable, au moins en partie, du phénomène de bronchopneumoconstriction locale qui permet de redistribuer la ventilation vers les territoires pulmonaires perfusés. Fait important, ce phénomène peut s'étendre au-delà des territoires embolisés. Le débit cardiaque est quant à lui redistribué vers les territoires non occlus. Il résulte de l'ensemble de ces phénomènes une grande hétérogénéité de distribution des rapports Va/Q avec coexistence de territoires à haut et bas rapport Va/Q. L'hypoxémie qui en résulte est le plus souvent aisément corrigée par l'augmentation de la fraction inspirée en O_2. En effet, à la phase aiguë, le shunt vrai intrapulmonaire est le plus souvent minime [34]. Néanmoins, un shunt significatif peut être observé en cas d'atélectasie [42]. L'HTAP compliquant les formes graves peut également, par inversion du gradient de pression physiologique entre les oreillettes droite et gauche, provoquer la survenue d'un shunt droit-gauche intracardiaque par ouverture d'un patent foramen ovale [43].

Dans les formes les plus graves, compliquées d'état de choc, la diminution du débit cardiaque est compensée au niveau tissulaire par une augmentation de l'extraction périphérique de l'oxygène. Il en résulte une diminution de la pression veineuse en oxygène (PvO_2) qui, du fait de l'existence de territoires à bas Va/Q, participe à l'aggravation de l'hypoxémie [34, 40].

Une augmentation de la ventilation minute, responsable d'une hypocapnie, est fréquemment constatée en ventilation spontanée chez les patients présentant une embolie pulmonaire. Cette augmentation reste mal expliquée [44]. À l'inverse, chez les patients placés en ventilation contrôlée, l'embolie pulmonaire se traduit non pas par une hypocapnie mais par une augmentation de la $PaCO_2$ liée à l'augmentation de l'espace mort alvéolaire [44].

Diagnostic

En cas d'embolie pulmonaire grave, le décès peut survenir en quelques heures en l'absence de traitement [45]. Ceci impose donc un diagnostic rapide. D'autre part, les patients les plus sévères et jugés intransportables ne devraient bénéficier que d'examens complémentaires non invasifs ou semi-invasifs ne nécessitant pas de transport intra-hospitalier. Enfin, les complications de la fibrinolyse et le pronostic particulièrement sombre de l'embolectomie effectuée à tort chez un malade indemne d'embolie justifient une certitude diagnostique [46]. La démarche diagnostique de l'embolie pulmonaire grave doit donc répondre à ces trois enjeux, en utilisant différents moyens que nous détaillons ici.

Scores cliniques

L'estimation de la probabilité clinique, au mieux par le calcul d'un score, s'effectue à l'aide de données cliniques et issues d'examens complémentaires de débrouillage. L'attribution d'une probabilité clinique ne permet en aucun cas de récuser ou d'affirmer une embolie pulmonaire. Néanmoins, cette probabilité clinique permettra d'interpréter au mieux les examens complémentaires ultérieurement réalisés selon le théorème de Bayes. Parmi les différents scores proposés, le score de Wicki, éventuellement selon sa version modifiée, est bien adapté aux patients consultant aux urgences [47]. Le score de Wells appliqué à l'embolie pulmonaire est utilisable chez les patients de réanimation, quoiqu'il n'ait pas été spécifiquement validé dans cette circonstance [48].

Dosage plasmatique des D-dimères

Un résultat de dosage plasmatique des D-dimères inférieur à 500 mg/L, par une technique de mesure de type ELISA ou équivalente, a une excellente valeur prédictive négative à condition que la probabilité clinique ne soit pas forte [49]. À l'inverse, la spécificité du test est médiocre. Aux urgences, le dosage permet d'exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire chez 30 % des patients suspects. À l'opposé, ce pourcentage s'abaisse jusqu'à moins de 7 % chez les patients âgés, cancéreux, infectés, en phase postopératoire ou après un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral et plus généralement chez les patients déjà hospitalisés [50]. Dans le cadre de l'embolie pulmonaire grave, le dosage des D-dimères n'a aucun intérêt diagnostique du fait de la nature des diagnostics différentiels des états de choc et des insuffisances respiratoires aiguës.

Échocardiographie

À partir d'une série monocentrique de 104 patients sans antécédent cardiaque ou respiratoire cliniquement suspects d'embolie massive, Jardin et al. ont estimé la sensibilité de l'aspect de cœur pulmonaire aigu à 100 % et la spécificité à 96 % [51]. Deux autres séries confortent globalement ces données [52-53]. Les rares faux positifs mentionnés dans la littérature sont associés à des pathologies comme le choc septique, la décompensation d'insuffisance respiratoire chronique obstructive, le syndrome de détresse respiratoire aigu et l'infarctus ventriculaire droit. Quand l'échographie est réalisée chez des patients non sélectionnés sur leur gravité, la sensibilité de la technique est bien moindre, inférieure à 50 %. La mise en évidence de thrombus intracardiaques à l'échographie transthoracique a une grande valeur diagnostique mais est exceptionnelle. La voie transœsophagienne, semi-invasive, permet la visualisation de thrombus proximaux, notamment à droite, quoique avec des valeurs opérationnelles moindres que le scanner spiralé [54]. Sa mise en œuvre paraît donc pertinente chez des patients de réanimation suspects d'embolie pulmonaire grave et jugés intransportables, en particulier quand l'échographie transthoracique montre un aspect de cœur pulmonaire aigu en présence d'antécédents cardiorespiratoires.

Scanner spiralé

Le scanner spiralé a grandement simplifié et sécurisé la procédure diagnostique de l'embolie pulmonaire. Une étude pragmatique récente a précisé les valeurs opérationnelles de cet examen dans une stratégie diagnostique simplifiée reposant sur la détermination de la probabilité clinique, le dosage des D-dimères et l'angioscanner [55]. Ainsi, la mise en évidence d'une lacune intravasculaire dans une artère segmentaire ou plus proximale permet d'affirmer le diagnostic d'embolie pulmonaire. Chez un patient sans antécédents cardiorespiratoires notables, l'embolie pulmonaire grave se manifeste au scanner par des emboles proximaux aisément mis en évidence. Le scanner permet également d'apprécier, dans cette circonstance, l'existence d'une dilation cavitaire droite (*voir* Figure 50-1). L'intérêt du scanner s'étend enfin au diagnostic différentiel de l'embolie pulmonaire, ainsi qu'à la

réalisation éventuelle d'un phléboscanner pour le diagnostic de thrombose veineuse profonde. Ainsi, en cas de suspicion de forme grave, si le patient est jugé transportable et en l'absence de contre-indication, le scanner spiralé représente l'examen de choix.

Scintigraphie

Les performances diagnostiques de la scintigraphie pulmonaire ont été établies de façon rigoureuse par différentes études [56,57]. L'intérêt de coupler l'étude de la ventilation à la simple scintigraphie pulmonaire de perfusion est limité chez les patients indemnes d'antécédents respiratoires majeurs [58]. Néanmoins, en raison notamment d'une moindre accessibilité que le scanner à acquisition hélicoïdale, l'utilisation de la scintigraphie à visée diagnostique est actuellement en recul. Si le scanner est contre-indiqué, la scintigraphie représente une alternative tout à fait valide.

Exploration veineuse non invasive

Chez les patients suspects d'embolie pulmonaire grave et jugés intransportables vers le service de radiologie du fait de la gravité de leur état hémodynamique, l'échographie veineuse des membres inférieurs peut permettre de mettre en évidence une thrombose veineuse profonde proximale, autorisant ainsi ou confortant la mise en route des traitements spécifiques de la maladie thrombo-embolique d'origine veineuse. Si la sensibilité de l'examen est excellente en cas de signes cliniques de thrombose veineuse profonde, elle est néanmoins bien moindre en leur absence. Ainsi, un examen négatif chez un patient asymptomatique (au niveau des membres inférieurs) ne permettra en aucun cas de récuser le diagnostic d'embolie pulmonaire.

Angiographie pulmonaire

Longtemps considérée comme l'examen de référence du diagnostic d'embolie pulmonaire, l'angiographie pulmonaire a été totalement supplantée par les techniques diagnostiques précédentes. Dans le cas spécifique de l'embolie pulmonaire grave, on notait une incidence particulièrement élevée des complications fatales et non fatales de l'angiographie [59-61].

Synthèse : quelle stratégie diagnostique devant une suspicion d'embolie pulmonaire grave ?

Le scanner spiralé est l'examen le plus utile en première intention face à une suspicion d'embolie massive. Quand le patient est jugé intransportable, la constatation d'un cœur pulmonaire aigu par l'échocardiographie transthoracique peut suffire pour débuter le traitement à condition que le tableau clinique soit compatible chez un malade sans antécédent cardiaque ou respiratoire majeur. Dans les autres cas, l'échographie transœsophagienne peut permettre la visualisation de caillots proximaux et l'échographie veineuse peut permettre de mettre en évidence une thrombose veineuse profonde.

Traitements

Anticoagulants

Le traitement anticoagulant vise essentiellement à prévenir les récidives dont les conséquences peuvent être fatales en cas d'embolie pulmonaire grave. Ses modalités sont bien codifiées [62-63]. La plus grande maniabilité de l'héparine non fractionnée administrée par voie intraveineuse continue ainsi que la possibilité d'une neutralisation complète par le sulfate de protamine font qu'elle est préférée aux héparines de bas poids moléculaire ainsi qu'au fondaparinux. Le relais par les antivitamines K est généralement différé jusqu'à la sortie de réanimation. S'il est vraisemblable que les nouveaux antithrombotiques oraux à activité anti-IIa (dabigatran) ou anti-Xa (rivoraxaban, apixaban) puissent profondément transformer la prise en charge générale de la maladie thrombo-embolique veineuse, ils ne doivent pas être utilisés dans les formes graves du fait des aléas d'utilisation initiale de la voie entérale chez les patients choqués, de l'absence d'antidote spécifique et plus généralement de l'absence d'évaluation dans cette circonstance.

Traitements symptomatiques

Traitement symptomatique à visée respiratoire

L'oxygénothérapie à débits intermédiaires corrige facilement l'hypoxémie. En cas d'inefficacité de celle-ci, il faut suspecter devant une forme grave un shunt droit-gauche intracardiaque par réouverture d'un patent foramen ovale [43]. La ventilation mécanique invasive est impérative en cas d'arrêt cardiaque et d'état de choc sévère, compliqué notamment de troubles de conscience. Elle permet d'assurer une oxygénation satisfaisante et de mettre au repos les muscles respiratoires, mais au risque d'une baisse du débit cardiaque. Afin d'éviter cette conséquence, le volume courant doit être limité (7 mL/kg) et l'on ne doit pas utiliser de pression expiratoire positive [64].

Traitement symptomatique à visée hémodynamique

EXPANSION VOLÉMIQUE

En cas d'embolie pulmonaire grave, l'on peut attendre, du fait de l'application de la loi de Starling au ventricule droit, un effet bénéfique de l'expansion volémique. Néanmoins, cet effet bénéfique peut être contrebalancé par les phénomènes d'interdépendance ventriculaire et d'ischémie ventriculaire droite, en particulier en cas d'hypotension artérielle systémique sévère. En effet, la perfusion coronaire droite est susceptible de s'effondrer en cas d'augmentation disproportionnée de la pression téléventriculaire droite (par exemple sous l'effet du remplissage vasculaire) sans augmentation parallèle de la pression systémique. Si les données expérimentales sur ce point sont contradictoires, deux études cliniques ont établi l'effet bénéfique d'une expansion volémique par 500 mL de colloïde artificiel chez des patients atteints d'embolie pulmonaire grave [64-65].

CATÉCHOLAMINES

La dobutamine améliore le débit cardiaque en cas d'embolie pulmonaire grave, du fait d'une augmentation du volume d'éjection systolique [66]. En cas d'hypotension artérielle profonde, le

recours d'emblée à la noradrénaline est concevable, l'enjeu étant de restaurer au plus vite une pression de perfusion ventriculaire droite efficace. Des données expérimentales animales, plus que cliniques, sous-tendent cette attitude. En cas d'inefficacité de la dobutamine, le recours secondaire à la noradrénaline (ou à l'adrénaline, pour qui les données sont néanmoins encore plus parcellaires) s'impose.

VASODILATATEURS

Leur place est nécessairement très restreinte du fait du rôle très accessoire de la vasoconstriction artérielle pulmonaire en cas d'embolie pulmonaire grave. Les données cliniques concernant le NO inhalé sont trop restreintes pour que des recommandations puissent être émises [67-68].

Désobstruction artérielle pulmonaire

Fibrinolyse médicamenteuse

Le traitement fibrinolytique est à même de restaurer rapidement le débit cardiaque tout en abaissant les pressions artérielles pulmonaires ; au prix d'une majoration du risque hémorragique au regard du simple traitement anticoagulant. Même si les données sur la mortalité hospitalière ne sont pas définitives, il est admis de façon consensuelle que ce traitement doit être administré, en l'absence de contre-indication, aux patients présentant une embolie pulmonaire grave définie par un état de choc [62-63]. L'administration intraveineuse périphérique est équivalente à la voie intra-artérielle pulmonaire. Il faut privilégier les protocoles d'administration courts (de 2 heures ou moins). À titre d'exemple, on peut recommander l'altéplase à la posologie de 100 mg en 2 heures [69]. L'efficacité hémodynamique du traitement fibrinolytique doit être évaluée précocement, en règle dans les 2 heures suivant le début de son administration. En cas d'échec, l'embolectomie chirurgicale, quand elle est possible, pourrait être une solution préférable à une nouvelle thrombolyse médicamenteuse [70]. Enfin, l'extension des indications du traitement fibrinolytique aux embolies pulmonaires de sévérité intermédiaire reste du domaine de la recherche clinique.

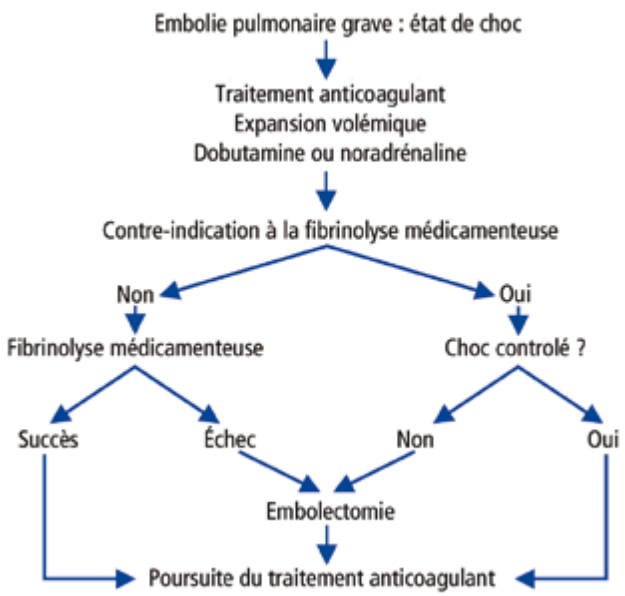


Figure 50-2 Proposition indicative d'approche synthétique du traitement de l'embolie pulmonaire grave.

Embolectomie chirurgicale et par cathéter

L'embolectomie chirurgicale sous circulation extracorporelle doit être discutée en présence d'un état de choc sévère s'aggravant malgré le traitement symptomatique et la fibrinolyse médicamenteuse, ou en cas de contre-indication de cette dernière. Les données disponibles concernant l'embolectomie par cathéter sont trop parcellaires pour en préciser la place exacte.

Interruption de veine cave inférieure

L'embolie pulmonaire grave ne constitue pas en soi une indication à l'interruption de veine cave inférieure. Celle-ci ne devra être discutée qu'en cas de contre-indication (le plus souvent secondaire) au traitement anticoagulant et en cas de récidive embolique documentée sous traitement anticoagulant bien conduit.

Synthèse

La Figure 50-2 présente une proposition d'approche synthétique du traitement de l'embolie pulmonaire grave.

Conclusion

L'embolie pulmonaire grave est définie par l'existence d'un état de choc et/ou d'une hypotension artérielle persistante. Les patients concernés doivent bénéficier d'une approche diagnostique et thérapeutique maintenant bien codifiée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Arch Intern Med. 1998;158:585-93.
2. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'étude de la thrombose de Bretagne occidentale.Thromb Haemost. 2000;83:657-60.
3. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. N Engl J Med. 1992;326:1240-5.
4. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (Icoper). Lancet. 1999;353:1386-9.
5. Alpert JS, Smith R, Carlson J, et al. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. JAMA. 1976;236:1477-80.
6. Diehl JL, Meyer G, Igual J, et al. Effectiveness and safety of bolus administration of alteplase in massive pulmonary embolism. Am J Cardiol. 1992;70:1477-80.
7. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. J Amer Coll Cardiol. 1997;30:1165-71.
8. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. N Engl J Med. 1997;337:663-9.
9. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. Circulation. 1997;96:882-8.

10. Vieillard-Baron A, Page B, Augarde R, et al. Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism: incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate. Intensive Care Med. 2001;27:1481-6.
11. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:1041-6.
12. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet. 1993;341:507-11.
13. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Heart. 1997;77:346-9.
14. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. Amer Heart J. 1997;134:479-87.
15. Grifoni, Olivotto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. Circulation. 2000;101:2817-22.
16. Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, et al. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation: results from a 128 patient monocenter registry. Chest. 2001;120:120-5.
17. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. Chest. 2008;133:358-62.
18. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmueller F, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. Circulation. 2004;110:3276-80.
19. van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. Radiology. 2005;235:798-803.
20. A Ghuysen, B Ghaye, V Willems, et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. Thorax. 2005;60:956-61.
21. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. Circulation. 1998;97:1946-51.
22. Hunter JJ, Johnson KR, Karagianes TG, et al. Detection of massive pulmonary embolus-in-transit by transesophageal echocardiography. Chest. 1991;100:1210-4.
23. Chartier L, Bera J, Delomez M, et al. Free-floating thrombi in the right-heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. Circulation. 1999;99:2779-83.
24. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. Eur Heart J. 2008;29:1569-77.
25. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178:425-30.
26. Lega JC, Lacasse Y, Lakhal L, Provencher S. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta-analysis. Thorax. 2009;64:869-75.
27. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:168-73.
28. Sharma GVRK, McIntyre KM, Sharma S, et al. Clinical and hemodynamic correlates in pulmonary embolism. Clin Chest Med. 1984;5:421-37.
29. Naeije R. Physiopathologie de la défaillance hémodynamique de l'embolie pulmonaire grave. In: Diehl JL, Meyer G, Perrier A (éd). Embolie pulmonaire; 2005. p. 41-50.
30. Rattes M, Calvin JE. Acute pulmonary hypertension. In: Pinsky MR, Dhainaut JF (ed). Pathophysiologic foundations of critical care. Baltimore: Williams and Wilkins; 1993. p. 312-36.
31. Sibbald WJ, Driedger AA. Right ventricular function in acute diseases states: pathophysiologic considerations. Crit Care Med. 1983;11:339-45.
32. Safran D, Reynaud P, Dennewald G, et al. Hémodynamique et échanges gazeux dans l'embolie pulmonaire, à propos de 150 cas. In: Goulon M, Rapin M (éd). Réanimation et médecine d'urgence. Paris: Expansion scientifique française; 1981. p. 195-204.
33. McIntyre KM, Sasahara AA. Determinants of right ventricular function and hemodynamics after pulmonary embolism. Chest. 1974;65:534-43.
34. Manier G, Castaing Y, Guénard H. Determinants of hypoxemia during the acute phase of pulmonary embolism in humans. Amer Rev Respir Dis. 1985;132:332-8.
35. Michard F, Meyer G, Wysocki M, et al. Cardiorespiratory efficacy of thrombolytic therapy in acute massive pulmonary embolism: identification of predictive factors. Eur Respir J. 1999;13:610-5.
36. Vlahakes GJ, Turley K, Hoffman JIE. The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: hemodynamic and biochemical correlation. Circulation. 1981;63:87-95.
37. Belenkie I, Dani R, Smith ER, et al. Ventricular interaction during experimental acute pulmonary embolism. Circulation. 1988;78:761-8.
38. Jardin F, Dubourg O, Guéret P, et al. Quantitative two-dimentional echocardiography in massive pulmonary embolism: emphasis on ventricular interdependance and leftward septal displacement. J Amer Coll Cardiol. 1987;10:1201-6.
39. D'Alonzo GR, Dantzker DR. Gas exchange alteration following pulmonary embolism. Clin Chest Med. 1984;5:411-9.
40. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. Am Rev Respir Dis. 1992;145:130-6.
41. Santolicandro A, Prediletto R, Fornai E, et al. Mechanisms of hypoxemia and hypocapnia in pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152:336-47.
42. Huet YF, Lemaire F, Brun-Buisson C, et al. Hypoxemia in acute pulmonary embolism. Chest. 1985;88:829-36.
43. Hervé P, Petitpretz P, Simonneau G, et al. The mechanisms of abnormal gas exchange in acute massive pulmonary embolism. Am Rev Resp Dis. 1983;128:1101-2.
44. Feihl F. Embolie pulmonaire : physiopathologie des échanges gazeux. In: Diehl JL, Meyer G, Perrier A (ed). Embolie pulmonaire; 2005. p. 51-64.
45. Turnier E, Hill JD, Kerth WJ, Gerbode F. Massive pulmonary embolism. Am J Surg. 1973;125:611-21.
46. Clarke DB, Abrams LD. Pulmonary embolectomy: a 25 year experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 1986;92:442-5.
47. Wicki J, Perngeger TV, Junod A, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. Arch Intern Med. 2001;161:92-7.
48. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med. 1998;129:997-1005.
49. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. Thromb Haemost. 2009;101:886-92.
50. Righini M, Bounameaux H. Place des D-dimères dans la prise en charge de l'embolie pulmonaire. In: Diehl JL, Meyer G, Perrier A (ed). Embolie pulmonaire; 2005. p. 78-98.
51. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echographic pattern of acute cor pulmonale. Chest. 1997;111:209-17.

52. Kasper W, Geibel A, Tiede N, et al. Distinguishing between acute and subacute massive pulmonary embolism by conventional and Doppler echocardiography. Brit Heart J. 1993;70:352-6.
53. Krivec B, Voga G, Zuran I, et al. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism. Chest. 1997;112:1310-6.
54. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. Intensive Care Med. 1998;24:429-33.
55. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2008;371:1343-52.
56. The PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis. JAMA. 1990;263:2753-9.
57. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the prospective investigative study of acute pulmonary embolism diagnosis (PISA-PED). Am J Respir Crit Care Med. 1996;154:1387-93.
58. Stein PD, Terrin ML, Gottschalk A, Alavi A. Henry JW. Value of ventilation/perfusion scans versus perfusion scans alone in acute pulmonary embolism. Am J Cardiol. 1992;69:1239-41.
59. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. Circulation. 1992;85:462-8.
60. Hudson ER, Smith TP, McDermott VG, et al. Pulmonary angiography performed with iopamidol: complications in 1,434 patients. Radiology. 1996;198:61-5.
61. Meyer G, Gisselbrecht M, Diehl JL, Journois D, Sors H. Incidence and predictors of major hemorrhagic complications from thrombolytic therapy in patients with massive pulmonary embolism. Am J Med. 1998;105:472-7.
62. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European society of cardiology (ESC). Eur Heart J. 2008;18:2276-315.
63. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines, 8th edition. Chest. 2008;133:454S-545S.
64. Ozier Y, Dubourg O, Farcot JC, et al. Circulatory failure in acute pulmonary embolism. Intensive Care Med. 1984;10:91-7.
65. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, et al. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. Crit Care Med. 1999;27:540-4.
66. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, et al. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. Crit Care Med. 1985;13:1009-12.
67. Estagnasié P, Le Bourdellès G, Mier L, et al. Use of inhaled nitric oxide to reverse flow through a patent foramen ovale during pulmonary embolism. Ann Intern Med. 1994;120:757-9.
68. Capellier G, Jacques T, Balay P, et al. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. Intensive Care Med. 1997;23:1089-92.
69. Capstick T, Henry MT. Efficacy of thrombolytic agents in the treatment of pulmonary embolism. Eur Respir J. 2005;26:864-74.
70. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. Chest. 2006;129:1043-50.

51 ÉCHOCARDIOGRAPHIE CARDIAQUE ET PULMONAIRE

Bernard CHOLLEY, Alix LAGRANGE et Mario RIENZO

Si les techniques ultrasonores ont « envahi » le quotidien des réanimateurs et des anesthésistes au cours des deux dernières décennies, c'est avant tout parce que l'échocardiographie s'est imposée comme l'outil le plus adapté pour débrouiller les situations aiguës et les états de chocs. En effet, des études anciennes avaient déjà souligné que même les meilleurs experts étaient fréquemment dans l'erreur quand ils essayaient de deviner le statut hémodynamique d'un patient instable, sur la base de leur seul examen clinique [1, 2]. À la suite des travaux pionniers de François Jardin dans les années 1980 [3], l'échocardiographie a progressivement démontré sa capacité à fournir de façon non invasive des informations susceptibles de changer la prise en charge de patients en état critique [4, 5, 6]. Comme souvent, c'est l'accumulation d'évidences (plutôt que des comparaisons formelles sous forme d'essais randomisés) qui a rapidement emporté la conviction des utilisateurs. Grâce à l'échocardiographie, le diagnostic étiologique d'une situation critique pouvait être fait plus vite et à moindre risque pour le patient, donc un traitement adapté pouvait être initié de façon plus précoce et plus sûre [7].

Une fois la machine d'échographie en réanimation, les médecins ont vite compris le parti qu'ils pouvaient tirer de l'utilisation des ultrasons dans tous les domaines de leur pratique quotidienne. Ils se sont appropriés les rudiments d'échographie abdominale, de Doppler transcrânien, d'écho-Doppler vasculaire qui pouvaient être utiles à leur pratique auprès de collègues radiologues, neurologues ou angiologues. Mais surtout, il leur revient le mérite d'avoir appliqué l'échographie à l'exploration d'un organe que l'on pensait inaccessible aux ultrasons : le poumon.

Dans ce chapitre, nous allons dresser un rapide tableau des domaines d'utilisation des techniques ultrasonores en réanimation. Puis, nous décrirons les compétences en matière de techniques ultrasonores que l'on est en droit d'attendre d'un médecin travaillant en réanimation. Nous évoquerons enfin le processus de formation nécessaire pour acquérir ces compétences.

Techniques ultrasonores en anesthésie-réanimation

Les techniques ultrasonores sont d'un apport considérable dans un grand nombre de situations de réanimation. Il est impossible d'être exhaustif, mais nous essayerons d'illustrer les utilisations les plus fréquentes.

Échocardiographie

Échocardiographie pour le diagnostic étiologique d'un état de choc

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction, l'échocardiographie est l'outil diagnostique de première intention devant tout patient en état de choc. Non seulement la technique est non invasive et réalisable au lit du malade, mais son apport diagnostique est considérable et influence largement la prise en charge des patients [4, 5, 6]. Elle permet facilement de reconnaître les chocs liés à une atteinte myocardique, péricardique, valvulaire, ou ceux pour lesquels le cœur n'est pas en cause.

ATTEINTES MYOCARDIQUES

Infarctus du myocarde L'infarctus est la première cause de choc cardiogénique et l'échocardiographie est d'une aide précieuse pour orienter le diagnostic avant toute autre exploration complémentaire. L'ischémie est responsable d'une absence d'épaississement du myocarde et d'une perte du déplacement endocardique dans le territoire de l'artère coronaire qui n'est plus perfusée. Le caractère segmentaire des anomalies de cinétique contractile en rapport avec un territoire vasculaire est hautement évocateur de l'origine coronarienne. L'échocardiographie pourra préciser la localisation et l'étendue de la zone ischémique ou de la séquelle d'infarctus (zone amincie, hyperéchogène et akinétique) (Figure 51-1). Elle est en outre la technique la plus adaptée pour reconnaître les complications mécaniques de l'infarctus (rupture de pilier mitral, CIV ischémique ou rupture de paroi libre), lesquelles sont très souvent responsables d'état de choc.

Choc septique Le choc septique est une des causes de défaillances circulatoires aiguës les plus fréquentes en réanimation. Le plus souvent, c'est la défaillance vasculaire périphérique qui domine le tableau caractérisé par une hypotension artérielle avec débit cardiaque élevé (quand le patient a reçu du remplissage). L'atteinte myocardique, bien que constante, est souvent peu apparente car la post-charge du ventricule gauche est tellement réduite du fait de la vasoplégie périphérique que la baisse de contractilité n'empêche pas l'hyperdébit. Cependant, chez une fraction de patients septiques, la baisse de contractilité est au premier plan du tableau clinique. Cette hypokinésie (souvent globale) est facilement reconnue par l'échocardiographie et permet alors la mise en route du traitement inotrope, indispensable jusqu'à la récupération d'une contractilité suffisante.

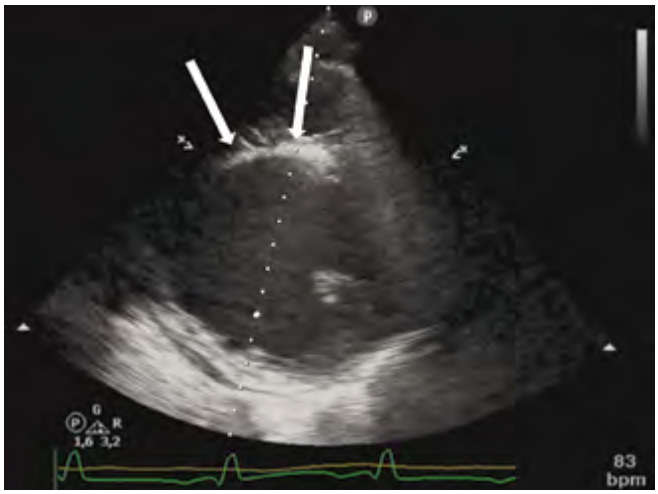


Figure 51-1 Coupe parasternale petit axe en échocardiographie transthoracique montrant un VG dilaté (diamètre télédiastolique : 80 mm) avec une séquelle d'infarctus (flèches) reconnaissable à son caractère aminci, hyperéchogène (= fibrose) et akinétique. Un tel aspect est très évocateur de cardiopathie ischémique très évoluée.

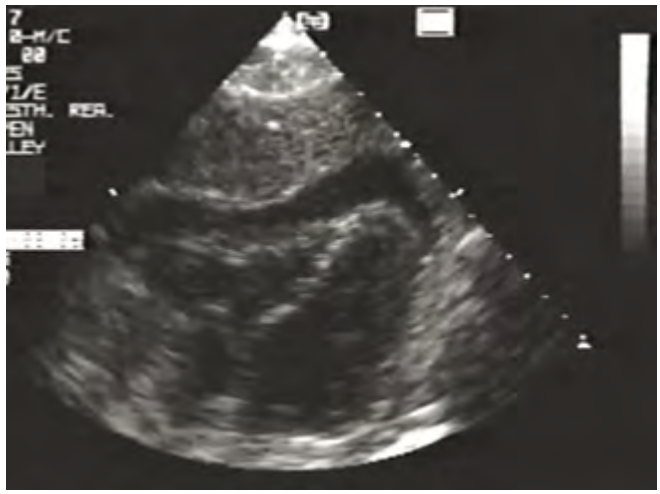


Figure 51-2 Coupe sous-costale 4 cavités en échocardiographie transthoracique obtenue chez une jeune femme victime d'une plaie par arme blanche dont le point de pénétration était l'hypochondre gauche. La présence d'un épanchement péricardique témoigne d'un hémopéricarde en rapport avec une plaie du cœur.

Traumatismes fermés ou pénétrants L'échocardiographie est un outil de débrouillage indispensable à l'accueil des polytraumatisés ou des patients victimes de plaies pénétrantes. Dans ces deux situations très différentes, l'atteinte cardiaque est possible. Les traumatismes non pénétrants peuvent être compliqués de contusion myocardique, ce qui réalise une zone d'hypokinésie segmentaire, habituellement sans rapport avec un territoire coronaire et siégeant le plus fréquemment sur la paroi libre du ventricule droit (celle qui s'impacte sur le sternum) et l'apex du cœur. L'hyperpression d'un traumatisme fermé entraîne parfois des lésions valvulaires (déchirure de valve ou rupture de cordage mitral ou tricuspide). En cas de traumatisme pénétrant pouvant potentiellement intéresser la région cardiaque, il faudra rechercher un épanchement péricardique témoin d'une plaie du cœur (Figure 51-2). En cas d'examen initial normal, il ne faut pas écarter le diagnostic de plaie du cœur car l'épanchement et la tamponnade peuvent se révéler de façon retardée. Il faut donc garder ces patients en milieu de soins intensifs au moins 24 heures et répéter l'échocardiographie au moindre doute.

Embolie pulmonaire L'embolie pulmonaire grave, responsable d'un état de choc, est quasiment systématiquement associée à un tableau de cœur pulmonaire aigu (dilatation du ventricule droit et septum paradoxal télésystolique) (Figure 51-3), reflet indirect de la sévérité de l'obstruction artérielle pulmonaire. En l'absence de maladie pulmonaire connue, l'association d'un état de choc et d'un cœur pulmonaire aigu à l'échocardiographie est synonyme d'embolie pulmonaire grave et permet d'initier le traitement spécifique sans attendre d'autres examens d'imagerie souvent dangereux à cette phase [8].

Atteintes myocardiques diverses De nombreuses atteintes myocardiques primitives ou secondaires peuvent donner des états de chocs et conduire les patients en réanimation. Citons les décompensations de cardiomyopathies primitives, les intoxications par les médicaments stabilisants de membrane ou cardiodépresseurs, les anomalies métaboliques profondes (hypophosphorémie, hypocalcémie, béri-béri...), les dysfonctions transitoires ventriculaires gauches (Tako Tsubo) qui se voient dans un grand nombre de situations fréquentes en réanimation [9]. La topographie de l'atteinte à l'échocardiographie est souvent typique dans les Tako Tsubo (ballonisation apicale akinétique et collerette basale contractile) (Figure 51-4) et souvent globale dans les autres cas. L'échocardiographie confirme l'origine myocardique de l'insuffisance circulatoire aiguë et permet souvent d'écarter l'étiologie ischémique quand l'atteinte contractile n'a pas de caractère segmentaire en rapport avec un territoire coronaire. Elle permet donc de conforter les choix thérapeutiques destinés à renforcer la contractilité myocardique afin de restaurer au plus vite la perfusion tissulaire compromise.



Figure 51-3 Coupe parasternale petit axe en échocardiographie transthoracique montrant un VD dilaté et un septum paradoxal chez une jeune femme en postopératoire de chirurgie gynécologique. En l'absence d'antécédent pulmonaire, cet aspect de cœur pulmonaire aigu est pathognomonique d'embolie pulmonaire.

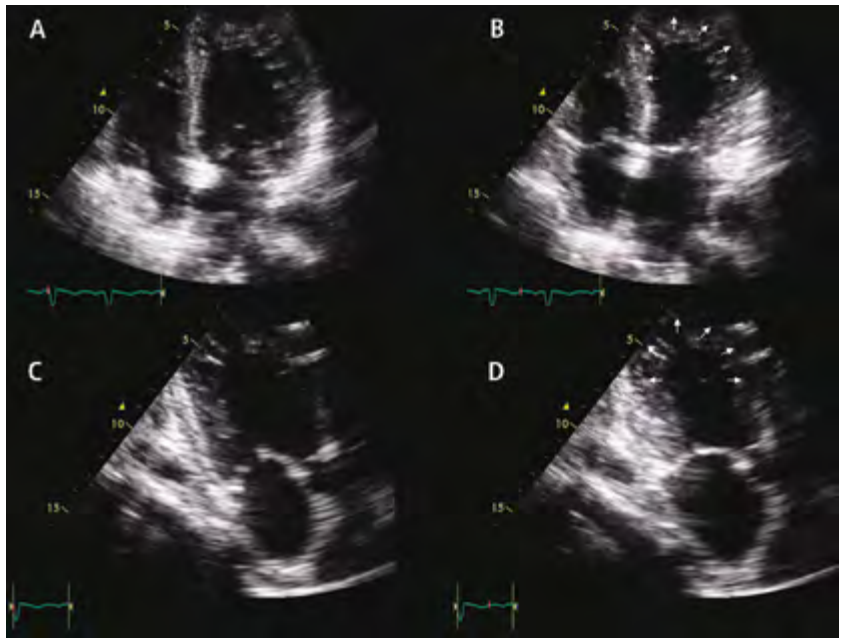


Figure 51-4 Images écho-transthoraciques obtenues à la phase aiguë d'une dysfonction VG aiguë transitoire (tako-tsubo) en vues apicale 4 cavités (A et B) et apicale 2 cavités (C et D), en télédiastole (A et C) et systole (B et D). Les flèches indiquent la région apexienne akinétique en télésystole (d'après [23]).

TAMPONNADE

La tamponnade cardiaque est un diagnostic pour lequel l'échocardiographie est essentielle et incontournable [10]. Le caractère compressif d'un épanchement n'est pas toujours simple à affirmer, en revanche, devant un tableau de choc avec signes droits, la découverte d'un épanchement péricardique permet de pousser sans hésitation le patient au bloc opératoire pour drainage. En cas d'urgence vitale immédiate, l'échocardiographie peut servir à guider la ponction évacuatrice d'un épanchement liquidien au lit du patient, geste risqué mais potentiellement salvateur. En postopératoire de chirurgie cardiaque, la tamponnade est plus souvent le fait d'un thrombus rétro-auriculaire que d'un épanchement liquidien de la grande cavité [11]. L'échocardiographie transœsophagienne est irremplaçable dans cette situation où la voie transthoracique est souvent peu performante (Figure 51-5).

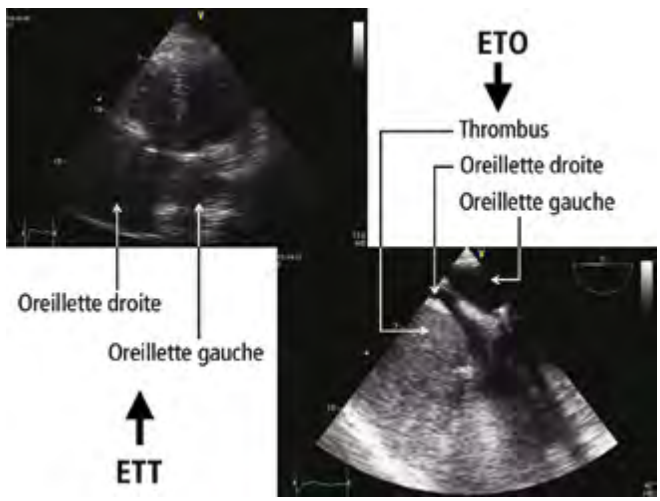


Figure 51-5 Vue apicale 4 cavités en ETT ne mettant pas en évidence le thrombus rétro-auriculaire gauche, contrastant avec l'image évidente en ETO et qui montre une collection échogène (thrombus) qui lamine l'oreillette droite, chez un patient en postopératoire de chirurgie cardiaque.

CHOCS D'ORIGINE EXTRACARDIAQUE

Au cours de l'hypovolémie, vraie ou relative par vasoplégie, l'hypoperfusion n'est pas la conséquence d'une anomalie liée à la pompe cardiaque. Dans ce cas, l'échocardiographie fournit encore une information capitale en reconnaissant un cœur hyperkinétique dont les cavités sont mal remplies en diastole et virtuelles en télésystole (Figure 51-6). En contexte de choc, une telle constatation est une indication formelle au remplissage. Il n'est pas exceptionnel que l'échocardiographie fasse le diagnostic d'hypovolémie sévère, car le contexte clinique est parfois trompeur. Une erreur thérapeutique dans ce contexte (par exemple : médicaments inotropes) est susceptible d'aggraver considérablement la situation.

Échocardiographie pour estimer la fonction ventriculaire (systolique et diastolique) et le débit cardiaque

La réanimation cardiovasculaire est facilitée si l'on connaît la réserve de fonction pompe du patient. Une fonction systolique médiocre, reflétée par une fraction d'éjection altérée, est une information utile dans l'évaluation du pronostic et permet d'orienter les choix thérapeutiques. Une notion de dysfonction diastolique isolée aura aussi un impact sur la prise en charge, notamment dans la gestion des apports liquidiens puisque de tels patients ont, eux aussi, une intolérance aux excès de remplissage. Enfin, la clé de la quantification de toute thérapeutique à action cardiovasculaire est la mesure du volume d'éjection systolique (VES) en conjonction avec la mesure de la pression artérielle moyenne (PAM). L'objectif de ces thérapeutiques étant d'améliorer la perfusion des organes, VES et PAM en sont les deux déterminants hémodynamiques incontournables à monitorer (Figure 51-7).

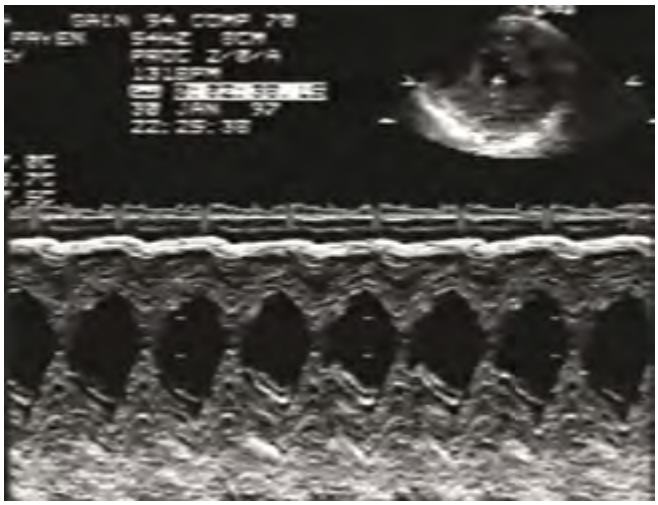


Figure 51-6 Échocardiographie temps-mouvement du petit axe ventriculaire gauche en ETT et qui montre une cavité de très petite taille, hyperkinétique, dont les parois se touchent en télésystole. Cet aspect signe une hypovolémie (vraie ou relative par vasoplégie) sévère.

Échocardiographie à la recherche d'un shunt devant une hypoxémie non expliquée sous respirateur

En réanimation, il n'est pas exceptionnel de se trouver devant un patient hypoxémique sous respirateur sans cause pulmonaire évidente. Ceci justifie la recherche d'un shunt intracardiaque, *patent foramen ovale* le plus souvent, mais aussi communication interauriculaire d'autre origine, ou encore d'un shunt intrapulmonaire. Ce type d'anomalie peut aussi contribuer à aggraver l'hypoxémie d'un patient atteint de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) et doit être recherché car cela amènera à modifier les réglages du ventilateur pour réduire au maximum la pression intrathoracique [12]. Une épreuve d'injection intraveineuse de contraste échographique (le plus souvent des microbulles produites en extemporané au lit du patient en mixant 0,5 cc d'air et 9,5 cc de sérum salé ou de Plasmion®) permet de détecter un passage anormal dans les cavités gauches et d'affirmer l'existence du shunt (Figure 51-8). Si le passage se produit avant la 3e systole suivant son arrivée dans les cavités droites, le shunt est intracardiaque. S'il se produit au-delà, le shunt est vraisemblablement intrapulmonaire.

Échocardiographie à la recherche d'un retentissement cardiaque droit chez un patient ventilé

Un patient dont le poumon est très gravement atteint (SDRA par exemple) est souvent ventilé avec des pressions de plateau élevées, lesquelles augmentent l'impédance à l'éjection du ventricule droit en écrasant les capillaires péri-alvéolaires pendant l'insufflation. Une telle augmentation de post-charge peut parfois entraîner (ou aggraver) un tableau de cœur pulmonaire aigu [13]. En l'absence d'une modification de la stratégie de ventilation visant à abaisser à tout prix les pressions de plateau, une telle situation peut aboutir à une défaillance cardiaque droite et un collapsus cardiovasculaire. Il est donc fondamental de surveiller par échocardiographie les patients en insuffisance respiratoire aiguë ventilés afin de dépister toute dilatation ventriculaire droite, témoin d'une post-charge trop élevée.

Échocardiographie à la recherche d'une endocardite

La fièvre et les hémocultures positives chez un patient de réanimation amènent souvent à vouloir éliminer le diagnostic d'endocardite, quand aucune des causes « banales » n'a fait ses preuves. Même si l'aide du cardiologue reste souvent fondamentale pour confirmer ce diagnostic parfois difficile, l'échocardiographie de débrouillage du réanimateur permettra de dépister les lésions évidentes et de justifier l'appel du cardiologue en cas de doute.

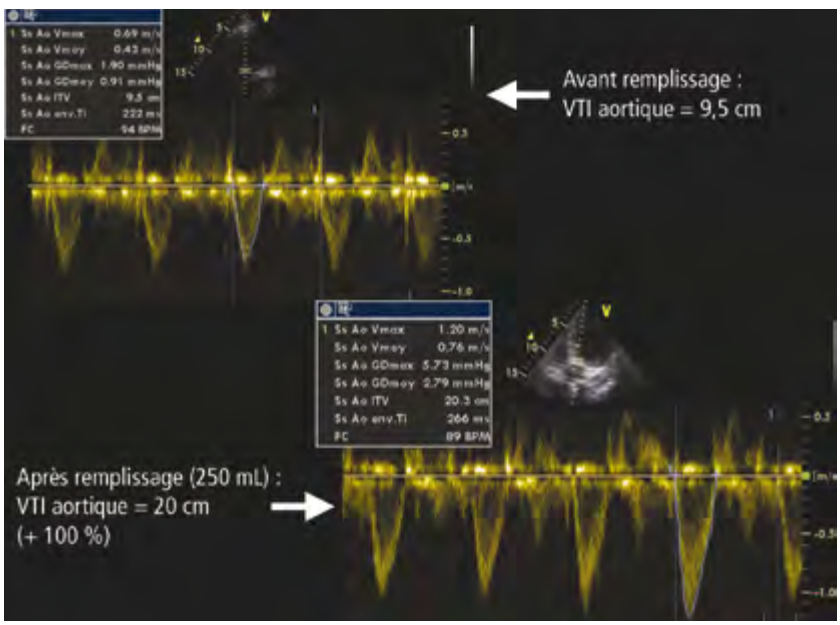


Figure 51-7 Exemple d'évaluation de l'effet d'un remplissage grâce à la mesure Doppler pulsé transthoracique de la vitesse du sang dans la chambre de chasse du VG. L'intégrale temps-vitesse (aire sous la courbe) est directement proportionnelle au volume d'éjection systolique (VES). On constate une augmentation de 100 % du VES après un apport de seulement 250 mL de Plasmion®.

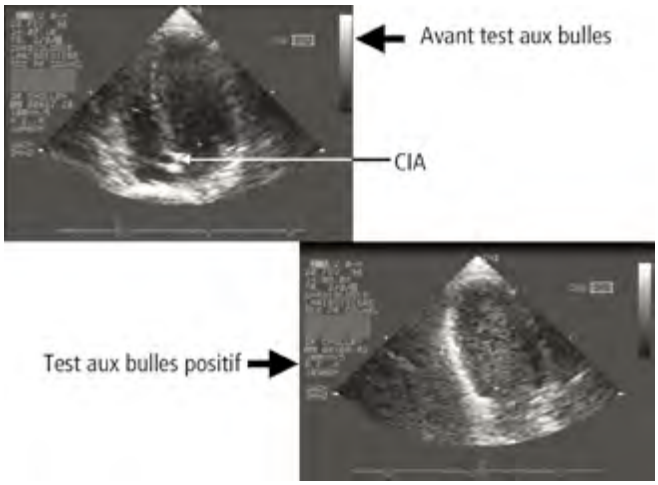


Figure 51-8 Test aux bulles positif révélant une CIA chez un patient qui avait présenté une embolie paradoxale.

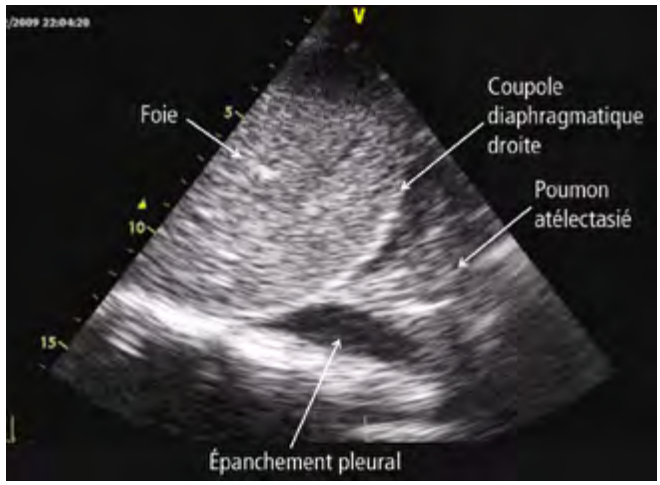


Figure 51-9 Exemple de vue latérothoracique montrant à la fois le cul-de-sac pleural (ici siège d'un épanchement minime), la condensation de la base pulmonaire, et la coupole diaphragmatique, dont on peut examiner la cinétique en temps réel, à la recherche d'une dysfonction du principal muscle respiratoire.

Échographie pleuropulmonaire et diaphragmatique

Échographie pleurale

L'examen ultrasonore des plèvres des patients de réanimation est souvent très informatif et beaucoup plus précis que la simple radiographie standard (et non irradiant !). Là où la radio au lit ne fait pas la différence entre condensation des bases et épanchement, l'échographie répond immédiatement et informe sur l'abondance du liquide (Figure 51-9) [14]. Elle permet en outre de localiser un point d'accès sûr au cas où le drainage de l'épanchement est envisagé. L'échographie est aussi un bon moyen d'écarter le diagnostic de pneumothorax, exclu en cas de visualisation du glissement pleural. À l'inverse, le diagnostic positif de pneumothorax est parfois plus difficile et exige un certain entraînement. La recherche de décollements pleuraux antérieurs, non visibles sur une radiographie de face, est souvent très utile chez les patients ventilés pour un SDRA et dont l'état se dégrade de façon inexpliquée [15]. Entre des mains entraînées, la sensibilité et la spécificité sont excellentes.

Échographie pulmonaire

L'examen du poumon lui-même est possible avec les ultrasons : la sémiologie initiale de cette exploration a en grande partie été décrite par le Dr Lichtenstein. Une « absence d'image » caractérise le poumon normalement aéré. Des images en « queue de comète » ou lignes « B » partant de la plèvre traduisent la présence d'une interface air-eau en cas d'œdème interstitiel, voire parfois un aspect échogène ou « hépatisé » du poumon condensé chez les patients en œdème aigu pulmonaire [16]. La sémiologie permettant de distinguer une pneumopathie d'une atélectasie est elle aussi accessible à des médecins entraînés à cette pratique [17, 18, 19].

Échographie diaphragmatique

L'échographie permet très facilement de visualiser l'excursion (ou l'absence d'excursion) des coupoles diaphragmatiques chez un patient en ventilation spontanée. Cet examen est très utile en cas de difficulté de sevrage du respirateur car il permet parfois d'objectiver un dysfonctionnement suspecté (ou non) du diaphragme au vu de la physionomie de la respiration du patient [20, 21].

Échographie abdominale et vasculaire

Pour un anesthésiste-réanimateur, les objectifs de l'échographie abdominale sont limités à des recherches simples, permettant des diagnostics rapides de situations urgentes. Les investigations sophistiquées sont du ressort de radiologues spécialistes, mais les situations caricaturales urgentes sont reconnaissables par des opérateurs moins entraînés. En tout premier lieu : la recherche d'un hémopéritoine abondant à l'accueil d'un polytraumatisé est un geste systématique qui peut amener à proposer une laparotomie immédiate en cas d'instabilité hémodynamique associée. L'examen des reins et de la vessie est aussi d'un grand intérêt pour notre pratique en reconnaissant les causes obstructives d'anurie (globe vésical, dilatation des cavités pyélocalicielles uni- ou bilatérales). La perfusion du parenchyme rénal peut aussi s'apprécier grâce à la vélocimétrie Doppler appliquée aux artères rénales ou interlobaires et à la mesure de leur index de résistance (IR) :

$$IR = V_{syst} - V_{diast}/V_{syst}$$

L'échographie-Doppler des gros troncs vasculaires permet de rechercher des thromboses veineuses proximales, ce qui peut conforter un diagnostic de maladie thrombo-embolique chez un patient pour lequel d'autres formes d'imagerie seraient irréalisables en raison de son état clinique (Figure 51-10).

Doppler transcrânien

La vélocimétrie Doppler appliquée aux artères cérébrales (principalement l'artère cérébrale moyenne) est un outil majeur aux mains de tout anesthésiste-réanimateur en charge de patients cérébrolésés. Cela inclut les traumatisés crâniens, les victimes d'accidents vasculaires cérébraux quelle qu'en soit la cause, et les patients en état de mort encéphalique. L'index de pulsatilité ($IP = V_{syst} - V_{diast}/V_{moy}$) reflétant la résistance (comme l'IR, mais plus fréquemment utilisé que ce dernier par les neuroréanimateurs) est un moyen de surveillance de la circulation cérébrale qui occupe une place majeure dans le monitorage multiparamétrique que l'on propose à ces patients afin d'optimiser la perfusion du tissu cérébral (Figure 51-11).

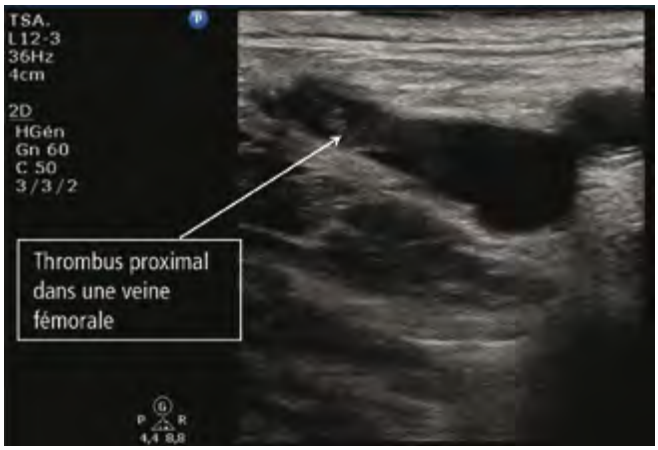


Figure 51-10 Exemple de thrombus veineux proximal dans une veine fémorale dépisté chez une patiente admise pour suspicion d'embolie pulmonaire.

Échographie pour guider la pose des voies veineuses et artérielles

La pose des voies veineuse centrales est grandement facilitée par l'utilisation de l'échographie. Même pour des opérateurs entraînés, la visualisation du vaisseau cible augmente le taux de succès lors de la première ponction et réduit l'incidence des complications [22]. Certains pays (Grande-Bretagne, Irlande) ont rendu l'usage de l'échographie obligatoire pour de telles procédures en raison du bénéfice établi. En France, les praticiens restent réticents mais une bonne pratique serait de recourir à l'échographie dès que l'on échoue à une première tentative de ponction afin de ne pas risquer des accidents liés à la piqûre artérielle (Figure 51-12), une effraction pleurale, ou la blessure de toute autre structure anatomique cervicale.

Les voies artérielles sont parfois difficiles (pouls mal perçus, patients obèses, etc.) et l'échographie peut, là aussi, être d'une aide précieuse.

Même les voies veineuses périphériques peuvent être posées sous échographie quand il s'agit de cas difficiles chez des patients n'ayant pas de veines apparentes. En tout état de cause, ce geste nécessite une formation et un entraînement spécifiques.

Objectifs de compétence et cursus de formation

La liste des compétences spécifiques en matière de techniques ultrasonores que doit acquérir un médecin travaillant en réanimation a été établie par un groupe d'experts en 2009 [23]. Il faut connaître : 1) les principes élémentaires de la physique des ultrasons ; 2) les réglages de base de la machine d'échographie ; 3) l'acquisition des principales vues échographiques ; 4) la sonoanatomie élémentaire et l'interprétation des images anormales. Deux niveaux de compétence ont été individualisés pour l'échocardiographie : basique et avancé, alors que l'échographie générale (abdominale, pleurale, vasculaire) ne relève que du niveau basique. Les objectifs du niveau basique sont la reconnaissance d'anomalies caricaturales correspondant à des situations aiguës critiques [24]. On attend que l'opérateur soit capable de reconnaître une dysfonction sévère du ventricule gauche (hypo- ou hyperkinésie), une dysfonction sévère du ventricule droit (aspect de cœur pulmonaire aigu), un épanchement péricardique abondant et de mesurer la veine cave inférieure. Il semble qu'une formation minimale de quelques heures associée à un peu de pratique suffise pour atteindre ces objectifs [25].

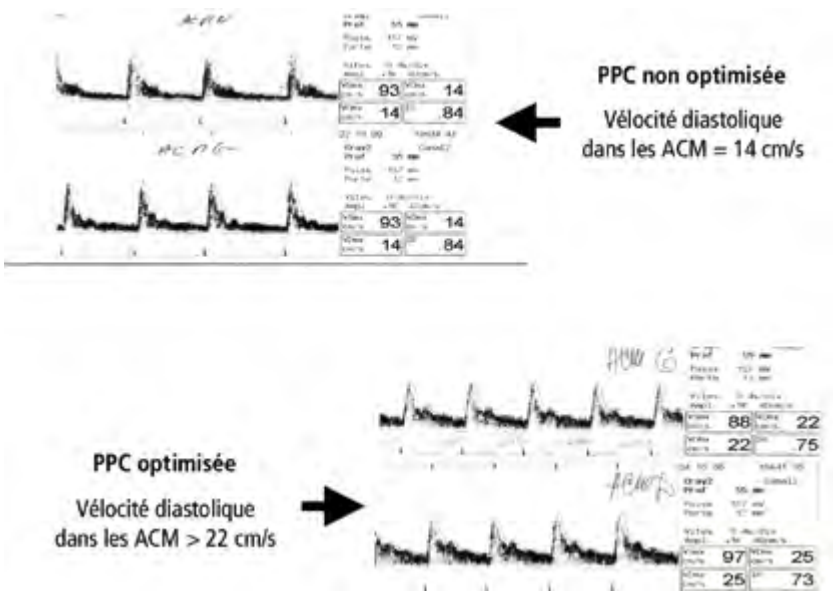


Figure 51-11 Exemple de tracé Doppler transcrânien, montrant la vélocité des artères cérébrales moyennes droites et gauches recueillie chez un polytraumatisé. Le tracé du haut est très évocateur de perfusion cérébrale inadéquate avec des vélocités diastoliques très basses (14 cm/s). Une infusion de noradrénaline a permis de remonter la pression artérielle moyenne et donc la pression de perfusion cérébrale, restaurant ainsi des vélocités diastoliques supérieures à 22 cm/s, plus compatibles avec une perfusion cérébrale satisfaisante.

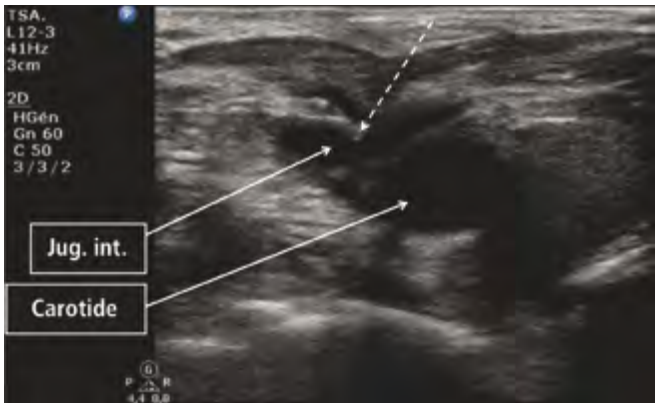


Figure 51-12 Pose de voie veineuse centrale jugulaire échoguidée. Le trajet de l'aiguille (trait pointillé) a pu être dévié par l'opérateur pour éviter de ponctionner la carotide interne située juste sous la veine.

Le cursus recommandé pour atteindre chacun de ces niveaux a été proposé dans une autre conférence d'experts [26]. Un des messages forts de cette conférence est que l'apprentissage des techniques ultrasonores au niveau basique doit désormais faire partie de la formation de tout réanimateur, ce qui implique des changements dans l'arrêté qui définit la formation des DESAR. En revanche, le niveau avancé reste une composante optionnelle de la formation, mais il est souhaitable que plusieurs médecins par unité atteignent ce niveau afin d'encadrer les autres.

Au total

Les techniques ultrasonores occupent de nos jours une place primordiale dans de nombreux aspects de la pratique d'anesthésie-réanimation. Pour certaines indications vitales (diagnostic des états de choc), elle est irremplaçable. Pour d'autres domaines d'application, comme la pose de voies veineuses centrales, on dispose même de preuves d'un bénéfice pour le patient. Les informations fournies touchent la plupart des domaines de la réanimation. Pour ces raisons, la formation à l'échographie est désormais indispensable pour les médecins qui exercent en réanimation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Connors AF, Jr, McCaffree DR, Gray BA. Evaluation of right-heart catheterization in the critically ill patient without acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1983;308:263-7.
2. Eisenberg PR, Jaffe AS, Schuster DP. Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients. Crit Care Med. 1984;12:549-53.
3. Ozier Y, Gueret P, Jardin F, Farcot JC, Bourdarias JP, Margairaz A. Two-dimensional echocardiographic demonstration of acute myocardial depression in septic shock. Crit Care Med. 1984;12:596-9.
4. Alam M. Transesophageal echocardiography in critical care units: Henry Ford Hospital experience and review of the literature. Prog Cardiovasc Dis. 1996;38:315-28.
5. Heidenreich PA, Stainback RF, Redberg RF, Schiller NB, Cohen NH, Foster E. Transesophageal echocardiography predicts mortality in critically ill patients with unexplained hypotension. J Am Coll Cardiol. 1995;26:152-8.
6. Sohn DW, Shin GJ, Oh JK, Tajik AJ, Click RL, Miller FA, et al. Role of transesophageal echocardiography in hemodynamically unstable patients. Mayo Clin Proc. 1995;70:925-31.
7. Kaul S, Stratienko AA, Pollock SG, Marieb MA, Keller MW, Sabia PJ. Value of two-dimensional echocardiography for determining the basis of hemodynamic compromise in critically ill patients: a prospective study. J Am Soc Echocardiogr. 1994;7:598-606.
8. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. J Am Coll Cardiol. 1997;30:1165-71.
9. Vergez M, Pirracchio R, Mateo J, Payen D, Cholley B. Tako Tsubo cardiomyopathy in a patient with multiple trauma. Resuscitation. 2009;80:1074-7.
10. 10. Fowler NO. Cardiac tamponade. A clinical or an echocardiographic diagnosis? Circulation. 1993;87:1738-41.
11. Schoebrechts B, Herregods MC, Van de Werf F, De Geest H. Usefulness of transesophageal echocardiography in patients with hemodynamic deterioration late after cardiac surgery. Chest. 1993;104:1631-2.
12. Mekontso Dessap A, Boissier F, Leon R, Carreira S, Campo FR, Lemaire F, et al. Prevalence and prognosis of shunting across patent foramen ovale during acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2010;38:1786-92.
13. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R, Fellahi JL, Prin S, Page B, et al. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. Crit Care Med. 2001;29:1551-5.
14. Vignon P, Chastagner C, Berkane V, Chardac E, Francois B, Normand S, et al. Quantitative assessment of pleural effusion in critically ill patients by means of ultrasonography. Crit Care Med. 2005;33:1757-63.
15. Lichtenstein DA, Meziere G, Lascols N, Biderman P, Courret JP, Gepner A, et al. Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. Crit Care Med. 2005;33:1231-8.
16. Lichtenstein DA, Meziere GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. Chest. 2008;134:117-25.
17. Bouhemad B, Liu ZH, Arbelot C, Zhang M, Ferarri F, Le-Guen M, et al. Ultrasound assessment of antibiotic-induced pulmonary reaeration in ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med. 2010;38:84-92.
18. Lichtenstein D, Meziere G, Seitz J. The dynamic air bronchogram. A lung ultrasound sign of alveolar consolidation ruling out atelectasis. Chest. 2009;135:1421-5.
19. Lichtenstein DA, Lascols N, Meziere G, Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. Intensive Care Med. 2004;30:276-81.
20. Lerolle N, Diehl JL. Ultrasonographic evaluation of diaphragmatic function. Crit Care Med. 2011;39:2760-1.
21. Lerolle N, Guerot E, Dimassi S, Zegdi R, Faisy C, Fagon JY, et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. Chest. 2009;135:401-7.
22. Hind D, Calvert N, McWilliams R, Davidson A, Paisley S, Beverley C, et al. Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis. BMJ. 2003;327:361.
23. Mayo PH, Beaulieu Y, Doelken P, Feller-Kopman D, Harrod C, Kaplan A, et al. American college of chest physicians/la Société de réanimation de langue française statement on competence in critical care ultrasonography. Chest. 2009;135:1050-60.
24. Cholley BP, Vieillard-Baron A, Mebazaa A. Echocardiography in the ICU: time for widespread use! Intensive Care Med. 2006;32:9-10.
25. Vignon P, Mucke F, Bellec F, Marin B, Croce J, Brouqui T, et al. Basic critical care echocardiography: validation of a curriculum dedicated to noncardiologist residents. Crit Care Med. 2011;39:636-42.
26. ICU, ERToUi. International expert statement on training standards for critical care ultrasonography. Intensive Care Med. 2011;37:1077-83.

ASSISTANCE CIRCULATOIRE DE COURTE DURÉE

52 —

Joachim CALDERON, Laurent BARANDON, Gérard JANVIER et Alexandre OUATTARA

Définition

Une assistance circulatoire peut se définir comme un dispositif mis en place dans le système cardiovasculaire afin d'en permettre sa suppléance de façon plus ou moins prolongée. Ce système est le plus souvent extracorporel mais la miniaturisation de certains dispositifs permet, de nos jours, une implantation plus ou moins complète notamment pour les assistances de longue durée. La terminologie des assistances doit donc être plus en relation avec sa fonction qu'au matériel lui-même et il est probable que de nouvelles terminologies apparaîtront aux grés des futurs progrès technologiques. Seules les assistances circulatoires et/ou respiratoires de courte durée sont abordées dans ce chapitre. Le Tableau 52-I décrit les acronymes classiquement utilisés bien que, par vulgarisation, « l'ECMO » soit le terme le plus souvent utilisé pour désigner l'assistance circulatoire et/ou respiratoire de courte durée. Si la première assistance menée avec succès chez l'homme date de 1972 [1], la première série publiée d'assistance respiratoire par circuit extracorporel sept ans plus tard fut un échec, avec un taux de survie de 9,5 % dans le groupe ECMO versus 8,5 % chez les patients ayant reçu une stratégie médicale conventionnelle [2]. L'hypothèse avancée par les auteurs était avant tout une mauvaise sélection des patients. Toutefois, ces résultats négatifs limiteront pendant quelques années l'ECMO au traitement des détresses respiratoires des nouveaux-nés chez qui de meilleurs résultats ont été observés. En revanche, en 1986 Gattinoni et al. ont introduit la notion de l'assistance avec ventilation protectrice définie par la dissociation de l'oxygénation (assurée par la ventilation) et de la décarboxylation (assurée par l'assistance). L'assistance permit la survie de plus de 48 % des patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dont la mortalité prédite était de plus de 90 % [3]. Ces deux exemples de la littérature illustrent les impératifs de l'assistance circulatoire et/ou respiratoire quelles que soient ses indications : le respect de la sélection des patients et le maintien d'un traitement médical optimisé. L'observation d'une baisse du nombre d'assistances dans le registre ELSO dans la période 1995-2005 est d'ailleurs en rapport avec une amélioration de la prise en charge médicale [4]. Au cours de la dernière décennie, les indications des assistances ont donc évolué vers des situations où la prise en charge médicale trouve ses limites, mais avant l'apparition d'un syndrome de défaillance multiviscérale. À l'opposé, la mise en assistance expose à de possibles complications qui sont toutefois en nette diminution par rapport aux séries initiales. La réduction des complications hémorragiques s'explique aisément par une moindre anticoagulation rendue possible grâce aux traitements de surface des matériaux et à la miniaturisation des dispositifs.

Matériels d'assistance

On distingue les assistances circulatoires (ou *extracorporeal life support* pour ECLS) qui nécessitent obligatoirement une reperfusion dans le compartiment artériel (avec ou sans oxygénateur), des assistances respiratoires qui comportent une reperfusion artérielle ou veineuse (mais obligatoirement avec un oxygénateur). L'association d'un oxygénateur et d'une reperfusion artérielle permet d'assurer à la fois une assistance cardiaque et respiratoire si le drainage est en position veineuse.

Tableau 52-I Acronymes souvent utilisés pour désigner une assistance selon son indication thérapeutique.

Indication respiratoire	*Indication hémodynamique*
ECMO : *extracorporeal membrane oxygenation*	**CPB*** : *cardiopulmonary bypass*
ECLA : *extracorporeal lung assist*	**ECLS** : *extracorporeal life support*
ECCOR : *extracorporeal CO_2 removal*	**CPS** : *cardiopulmonary support*
	ECPR : *extracorporeal cardiopulmonary resuscitation*
	LVAD*/RVAD*/BIVAD* : *left/right/bi ventricular assist devices*
EISOR : *extracorporeal interval support for organ retrieval*	

* Termes plus souvent utilisés pour des assistances circulatoires de longue durée, d'implantation centrale ou pour un acte de chirurgie cardiaque.

Circuits à pompes centrifuges et occlusives

Ces circuits associent en série une pompe et un oxygénateur réliés par des lignes de tubulures. Ils peuvent donc assurer à la fois la fonction circulatoire et respiratoire jusqu'à 5 ou 6 L/min selon la performance de la pompe. La présence de l'oxygénateur n'est nécessaire que lorsqu'une fonction d'hématose est recherchée (oxygénation et/ou décarboxylation) ou si un shunt droite-gauche est créé par le circuit. Ces circuits sont implantés dans les vaisseaux sanguins périphériques (on parle d'assistances périphériques) mais peuvent aussi être insérés directement dans les cavités cardiaques ou les gros vaisseaux (on parle d'assistance centrale), nécessitant alors une thoracotomie ou une sternotomie. L'implantation se fait au moyen de canules dont les caractéristiques sont fonctions de la morphologie du patient mais aussi de l'indication. L'insertion dans les vaisseaux périphériques peut se faire par voie percutanée, à l'aide de « kits » spécifiques, mais elle requière toutefois une certaine expertise. Une lésion vasculaire étant toujours possible, il est donc préférable que l'insertion se fasse à proximité d'un bloc de chirurgie cardiovasculaire. L'insertion « centrale » fait appel à un chirurgien cardiaque.

La plupart des pompes utilisées de nos jours en Europe sont de type centrifuge non occlusives tandis qu'elles restent principalement occlusives dans les séries anglosaxonnes et notamment en néonatologie [5]. Le principe de fonctionnement d'une pompe centrifuge est basé sur l'effet « vortex » de la rotation rapide d'un disque induite par des forces électromagnétiques, entraînant par couche successive le liquide à son contact. L'axe de rotation est éliminé par sustentation magnétique réduisant les forces de frottement et les débris liés à l'échauffement de l'axe. Le débit généré par une pompe centrifuge dépend des conditions de charge et impose une mesure par effet Doppler du débit à la sortie de la pompe. Une anticoagulation modérée est nécessaire, la principale complication étant une hémolyse et/ou une thrombopénie la plupart du temps modérées.

Les pompes dites « occlusives » ou « à galets » assurent une propulsion du liquide par écrasement puis déplacement d'un galet roulant à la surface du tuyau. Ainsi, en l'absence d'une précharge satisfaisante, une pompe occlusive génère une telle dépression qu'elle entraîne la formation de bulle d'air dans le sang (phénomène de « cavitation »). La cavitation peut aussi se produire sur une pompe centrifuge mais de façon moins intense et rapide. Si un obstacle se produit en aval de la pompe (une thrombose de l'oxygénateur ou une coudure des tuyaux), la pompe occlusive entraîne une hémolyse voire une rupture du circuit par hyperpression. La sécurité d'un circuit à pompe occlusive nécessite un asservissement de la pompe, à la précharge et à la post-charge, capable d'arrêter la pompe en cas d'anomalie. Cette contrainte explique pourquoi les pompes occlusives ont été progressivement

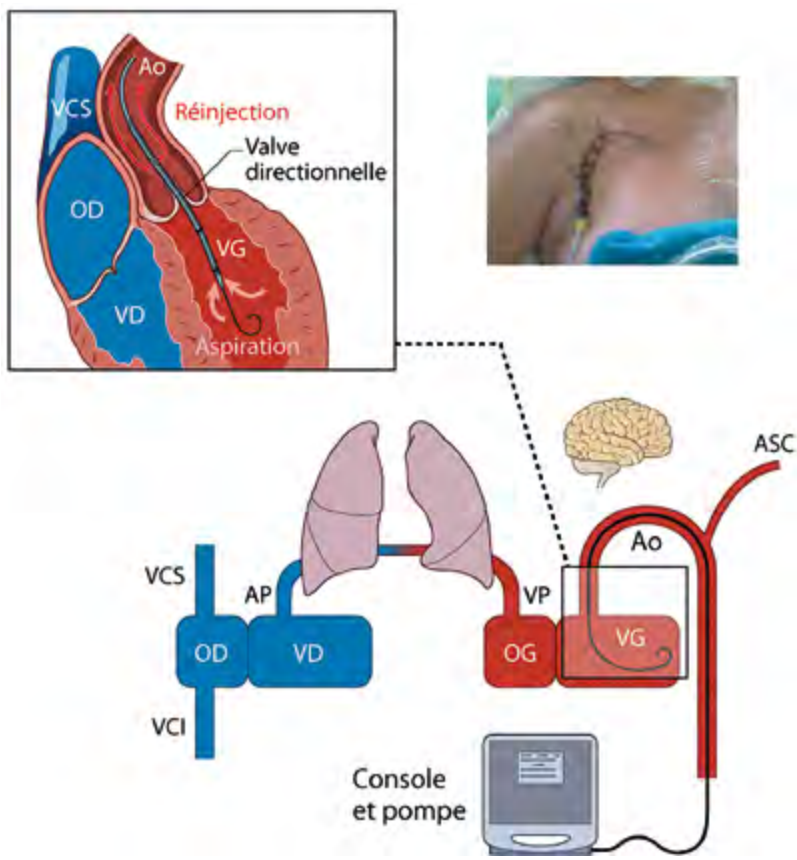


Figure 52-1 Impella™ insérée par voie fémorale ou axillaire (image de droite).
AO : aorte ; AP : artère pulmonaire ; ASC : artère sous-clavière ; OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; VCI : veine cave inférieure ; VCS : veine cave supérieure ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; VP : veine pulmonaire.

abandonnées au profit des pompes centrifuges. Toutefois, lorsque les diamètres et les longueurs des tubulures imposent d'importantes contraintes à l'écoulement du sang, les pompes occlusives restent indiquées. C'est le cas des assistances circulatoires utilisées chez les nouveau-nés où le diamètre des canules oppose une importante résistance à l'écoulement sanguin.

Les oxygénateurs utilisés sont à présent de type « membrane pleine » la plupart du temps siliconées. Les oxygénateurs les plus performants n'opposent que 20 à 30 mmHg de résistance pour un débit de 5 L/min (cette résistance constitue d'ailleurs un élément de surveillance prépondérant). L'oxygénateur permet aussi le réchauffement ou le refroidissement du sang par un circuit. Une anticoagulation modérée est souvent nécessaire et d'autant plus importante que le débit sanguin est faible.

Pompe axiale type Impella™

Ces pompes axiales à énergie électrique génèrent un débit systémique dans le torrent artériel aortique par aspiration du sang dans le ventricule gauche à l'origine d'une décharge en volume et en pression de ce dernier. Ce dispositif, d'un diamètre de 12 Fr (4 mm), peut être inséré de façon percutanée dans une artère fémorale ou axillaire au moyen d'un introducteur de 13 Fr. L'extrémité du dispositif est placée dans le ventricule gauche au travers de la valve aortique sous échographie transœsophagienne ou par scopie (Figure 52-1). Cette pompe axiale permet en théorie d'assurer un débit de 2,5 L/min, sans effet sur l'hématose. Une pompe d'un diamètre supérieur de 21 Fr (7 mm) générant un débit maximal de 5 L/minest également disponible et peut être implantée dans l'artère fémorale ou axillaire par un abord chirurgical nécessitant une suture d'une prothèse sur le vaisseau. Son positionnement se fait selon les mêmes modalités que pour la pompe de 12 Fr mais les complications sont en relation avec l'acte chirurgical et le diamètre plus gros de la pompe exposant le patient à un risque hémorragique et d'ischémie de membre plus important. Le positionnement intraventriculaire expose aux risques de lésions valvulaire et sous valvulaires et de perforation. L'hémolyse est un effet indésirable qui peut survenir tout particulièrement lorsque des vitesses élevées sont utilisées (Impella™ 2,5 et 3,5). Ce type d'assistance, en permettant une décharge ventriculaire gauche, contribue à diminuer la tension pariétale, la consommation myocardique en oxygène et à améliorer le gradient de perfusion endopéricardique. Tous ces éléments constituent une aide précieuse à la récupération myocardique quand celle-ci est bien sûr envisageable.

Pompes de contrepulsion

Les pompes de contrepulsion sont des systèmes à énergie pneumatique qui exercent un déplacement de sang proportionnel au volume gonflé dans un ballon. Dans sa configuration classique, la contrepulsion se fait à l'aide d'un ballon intra-aortique (BCPIA) assurant une assistance circulatoire de 0,5 à 1 L/min. À l'inverse, la contrepulsion peut être externe permettant une décharge intraventriculaire (iVAC 3L™ PulseCath™, Pulsecath BV) par un jeu astucieux de valve unidirectionnelle permettant une assistance de 2,5 à 3 L/min (Figure 52-2). D'autres systèmes de contrepulsion externe sont disponibles mais peu utilisés en France (CardiAssist™ ECP, Cardiomedics, Inc).

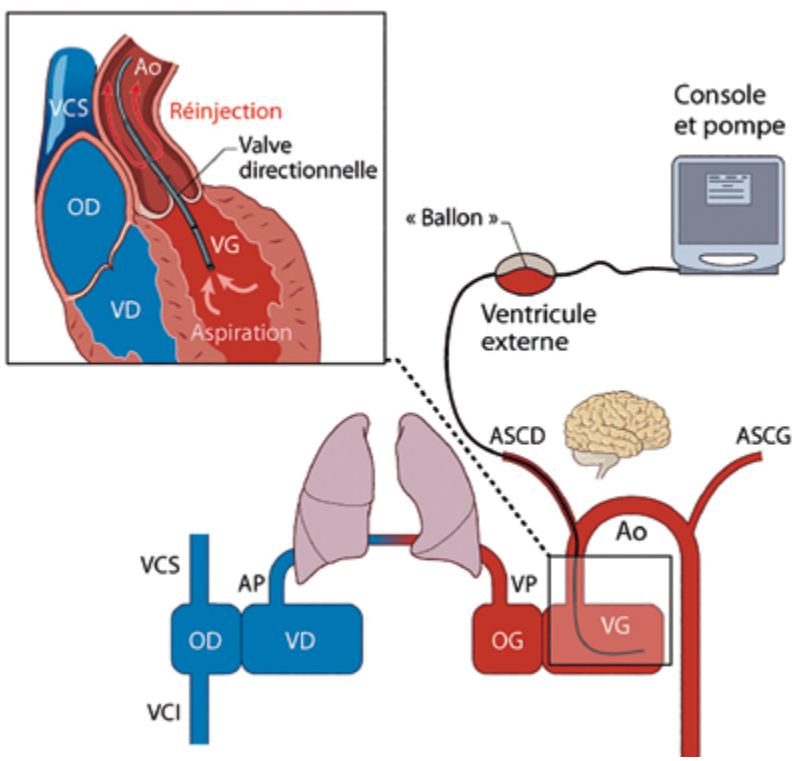


Figure 52-2 Contrepulsion pneumatique externe (PulseCath IVAC 3L™).

L'insertion du BCPIA se fait par l'intermédiaire d'un désilet de 6,5 à 8F dans l'artère fémorale de façon percutanée. Le dispositif est monté soit sous scopie soit à l'aveugle en plaçant son extrémité au ras de l'artère sous-clavière gauche. Dans ce dernier cas, l'examen clinique retrouve un pouls radial gauche préservé et le contrôle radiologique permet d'ajuster le positionnement l'extrémité radio-opaque au sommet du bouton aortique ou 2 cm au-delà de la carène en cas de déformation aortique [6]. Une insertion percutanée sous-clavière ou transaortique par thoracotomie est décrite mais expose le patient à des complications ischémiques, hémorragiques ou infectieuses. Le déplacement du sang généré par le gonflement diastolique du ballon (d'un volume allant de 30 à 50 mL) par de l'hélium entraîne une augmentation de pression artérielle diastolique (PAD), pression motrice de la perfusion coronaire. La PAD est diminuée juste avant l'ouverture des sigmoïdes aortiques afin de faciliter le travail d'éjection du ventricule gauche (VG).

Le système iVAC 3L™ PulseCath™ est inséré dans une artère sous-clavière jusque dans le ventricule gauche. Il reprend le principe du ballon pneumatique raccordé à une console classique de BCPIA. Mais il s'agit cette fois d'un ventricule externe (d'environ 32 mL) qui se rempli de sang et dont la fonction est cette fois d'aspirer le sang du ventricule pour le réinjecter au-dessus de la valve aortique par le jeu d'une valve directionnelle, à la façon de l'Impella™. Il permet d'abaisser sensiblement la pression télédiastolique du venticule gauche (PTDVG) et d'en améliorer le débit. D'un diamètre sensiblement identique au BCPIA (21 Fr), il expose au risque d'ischémie du membre et de lésion vasculaire. Son positionnement ventriculaire peut être théoriquement à l'origine de lésions ventriculaires gauche (cordages, valves, perforations...) et de troubles du rythme. Ces systèmes nécessitent une anticoagulation assez importante (TCA à 2 fois le témoin) et exposent aux risques d'hémolyse et de thrombopénie.

Circuits d'oxygénation sans pompe

Dans cette configuration, l'énergie générée par la pompe cardiaque est utilisée comme énergie motrice du circuit et permet la réduction de la longueur des circuits afin d'en améliorer théoriquement la tolérance. Ceci suppose que la fonction cardiaque soit préservée. Le circuit consiste en une dérivation artérioveineuse (fémorofémorale) sur lequel est interposé un oxygénateur (*extracorporeal lung assist* ou ECLA) [7]. Même si ce système permet une oxygénation et une décarboxylation acceptables, il est peu utilisé en raison de ses performances modestes nécessitant une fonction cardiaque normale voire augmentée artificiellement à l'aide de drogues cardiovaso-actives. Par ailleurs, son implantation nécessite une canule de taille importante à l'origine de complication ischémique du membre inférieur homolatéral en l'absence de reperfusion circulatoire instrumentale.

Conséquences physiopathologiques de l'assistance

La mise en place d'une assistance circulatoire, et tout particulièrement par voie périphérique, a des conséquences non négligeables sur l'hémodynamique intracardiaque. Potentiellement délétère sur les capacités de récupération de la fonction cardiaque, ces modifications de conditions de charge et de la circulation pulmonaire mais aussi bronchique peuvent être à l'origine d'un œdème pulmonaire qui faudra savoir rechercher, anticiper et traiter. Bien qu'impliquant des mécanismes complexes et partiellement élucidés, les conséquences physiopathologiques des assistances varient selon le site d'implantation des canules et du type de circuit.

Assistance hémodynamique

Assistances centrales

Le terme d'assistance centrale sous-entend l'implantation des canules dans les cavités cardiaques ou dans les gros vaisseaux après ouverture thoracique (Figure 52-3). Elles font appel à une canulation des veines caves ou de l'oreillette droite et une reperfusion avec ou sans oxygénateur dans l'artère pulmonaire (assistance monoventriculaire du ventriculae droit), ou obligatoirement avec oxygénateur si la reperfusion se fait dans l'aorte (assistance biventriculaire avec dérivation de la circulation pulmonaire). La canulation de l'oreillette gauche ou plus rarement du ventricule gauche avec une reperfusion dans la racine aortique ou dans l'aorte thoracique descendante avec ou sans oxygénateur assure une assistance monoventriculaire du ventricule gauche. Ce type d'assistance peut se faire par abord veineux mais nécessite alors une septotomie atriale (TandemHeart™ pVAD, Cardiac Assist, Inc). L'ouverture thoracique est ainsi évitée mais cette technique impose une expertise particulière [8]. Ce dernier constitue une assistance hémodynamique stricte sans oxygénateur dont l'indication est la défaillance isolée du ventricule gauche.

La canule de reperfusion du sang oxygéné se faisant au niveau de la racine de l'aorte (par sternotomie) ou dans une artère axillaire (après abord chirurgical et suture d'un tube sur l'artère), le débit sanguin est antérograde et permet une oxygénation optimale des organes et notamment des coronaires et des troncs supra-aortiques.

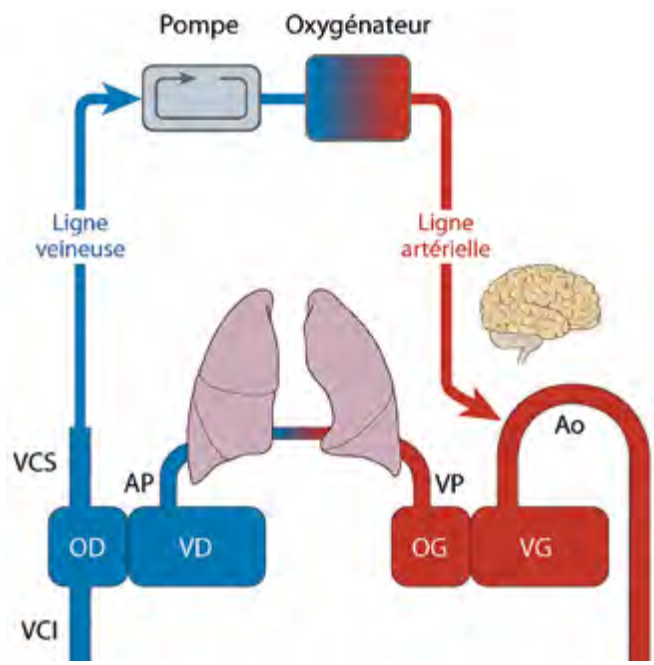


Figure 52-3 Assistance centrale.

Dans cette configuration, aucun conflit de débit entre le cœur et l'assistance n'est à déplorer. Toutefois, une décharge des cavités gauches peut s'avérer nécessaire. Soulignons aussi le risque hémorragique et infectieux de ce type de configuration.

Assistances périphériques

Dans cette configuration, à l'opposé de la précédente, la canule de reperfusion est positionnée dans une artère périphérique (fémorale ou iliaque). On parle alors d'assistance périphérique (Figure 52-4). Le flux sanguin est rétrograde et rentre en compétition directe avec le flux antérograde cardiaque. Cette compétition concerne à la fois les performances hémodynamiques mais aussi d'oxygénation. La modélisation des conséquences hémodynamiques d'une assistance rétrograde est complexe car elle impose d'intégrer plusieurs paramètres : la décharge des cavités cardiaques droites par l'assistance, le couplage ventriculo-artériel et la modification de shunts physiopathologiques.

DÉCHARGE DES CAVITÉS DROITES PAR L'ASSISTANCE

Malgré la mise en place de canule de drainage et le phénomène aspiratif imposé par la pompe centrifuge, le drainage des cavités droites n'est le plus souvent que partiel et inconstant lors de la mise en place d'une assistance. L'efficacité de la décharge du ventricule droit dépend des caractéristiques anatomiques du patient, du positionnement des canules et de la valeur de la pression veineuse systémique.

COUPLAGE VENTRICULO-AORTIQUE

Afin de mieux appréhender les conséquences du flux aortique rétrograde d'une assistance périphérique face à un flux antérograde cardiaque défaillant, il est important de rappeler la relation qui existe entre l'élastance ventriculaire et aortique. Le ventricule gauche est une chambre à élastance variable (Ev) que l'on peut définir par la droite passant par les valeurs de pressions télésystoliques du ventricule gauche sur les courbes pression-volume et qui croise l'axe des abscisses à la valeur V_0 correspondant au volume ventriculaire mort. À l'opposé, l'élastance aortique (Ea) représente la charge hydraulique s'opposant au travail du cœur. Elle représente la relation entre la PTSVG et le volume éjecté (Vej) selon l'équation Ea=PTSVG/Vej. Le point de couplage ventriculo-aortique (CVA) optimal entre la fonction ventriculaire et les résistances vasculaires est représenté par l'intersection des deux droites Ea et Ev définissant le Vej optimal à la PTSVG [9] (Figure 52-5). La mise en œuvre d'une assistance rétrograde modifie l'élastance aortique, déplaçant le point de CVA en haut et à droite. Afin de conserver un Vej identique, la boucle PV se déplace dans le même sens avec une augmentation de la consommation en O_2 du myocarde (MVO_2) et de la PTDVG [10]. Si le gradient de pression entre l'artère pulmonaire et l'oreillette gauche augmente de façon dramatique, il se produit un œdème aigu du poumon malgré une assistance circulatoire performante (Figures 52-6).

EXISTENCE DE SHUNTS PATHOLOGIQUES

L'anatomie et les mécanismes de régulation des intrapulmonaires restent mal connus, mais des travaux relativement anciens ont rapporté une augmentation significative de la circulation artérielle bronchique dans des circonstances telles que l'hypoxémie et l'insuffisance cardiaque [11]. On peut alors supposer que la circulation artérielle bronchique participe à la fois à l'oxygénation et à l'équilibre hydrique pulmonaire. L'existence de tels shunts

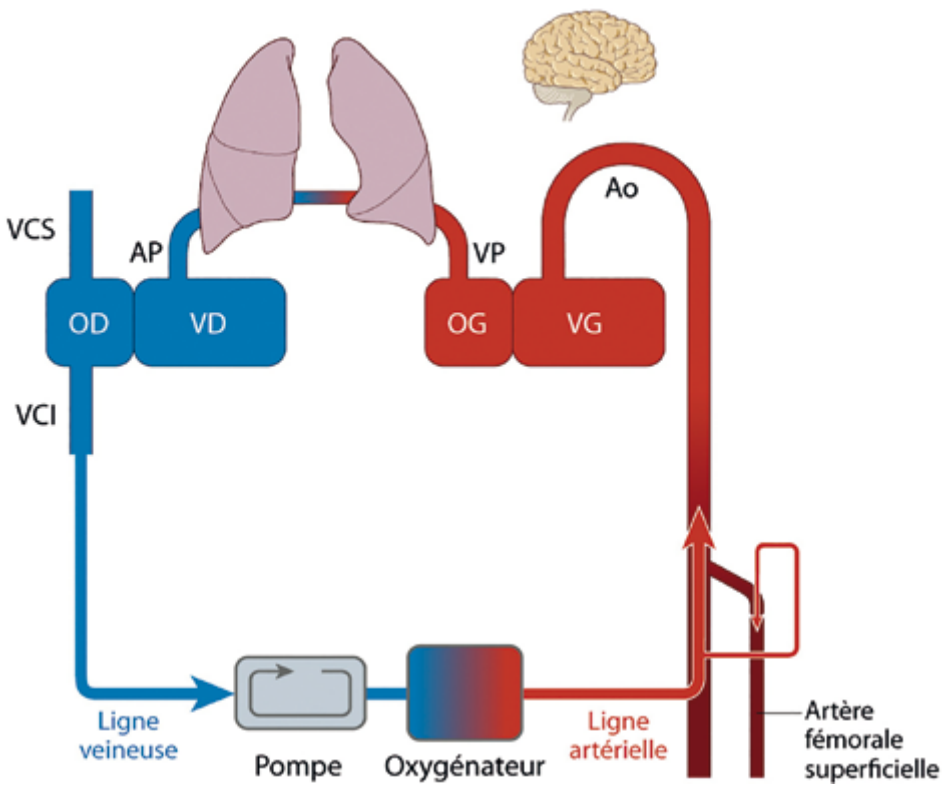


Figure 52-4 Assistance périphérique avec reperfusion de l'artère fémorale superficielle lors d'une assistance rétrograde fémorale.

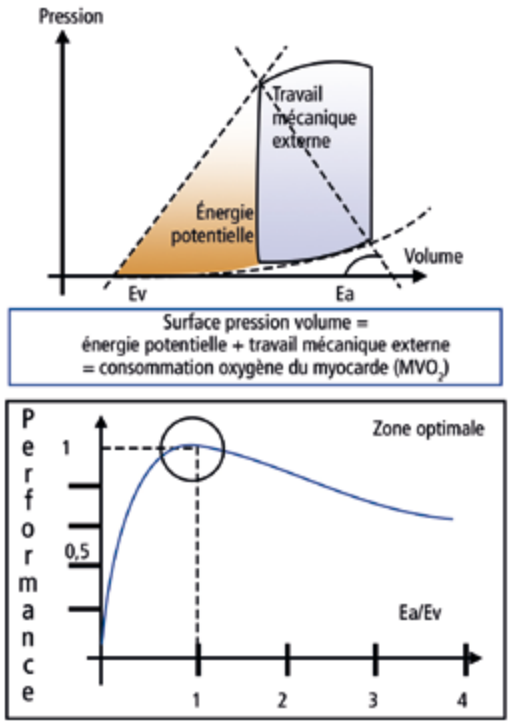


Figure 52-5 Boucle pression volume et ses déterminants. Représentation de la zone de performance optimale du couplage ventriculo-aortique. Ea : élastance aortique ; Ev : élastance ventriculaire.

pourraient être à l'origine d'une augmentation du débit retour veineux pulmonaire. Cette congestion auriculaire pourrait-être accentuée par le débit artériel bronchique alimenté par l'assistance rétrograde. Si ce retour participe au développement de la congestion pulmonaire, il conduit, du moins sur le plan théorique, à ré-oxygéner le retour veineux pulmonaire en cas d'hypoxémie associée au choc cardiogénique. Le rôle et la modification de ces shunts lors de la mise en place d'une assistance périphérique sont encore mal connus mais ne doivent pas être sous-estimés.

Assistances combinées

Il est possible, selon les situations, d'adapter les montages non seulement selon l'indication initiale (circulatoire ou respiratoire) mais aussi selon la tolérance ou l'apparition de complications.

Dans le cas où quasiment aucune éjection cardiaque ne se produit, une ECLS rétrograde peut être mise en place. La pulsatilité de la pression artérielle disparaît au profit d'une pression artérielle continue générée par la pompe centrifuge de l'assistance périphérique. Les conséquences physiologiques de la perte de cette pulsatilité sont mal connues. Par analogie, on constate dans le registre INTERMACS des assistances de longue durée, que la mortalité des dispositifs non pulsatiles est plus basse que celle des assistances pulsatiles [12]. Au-delà de cette incertitude sur la perfusion d'organe, la décharge des cavités cardiaques est nécessaire à plus d'un titre. Premièrement, la stase intraventriculaire expose au risque de thromboses intracavitaires ainsi que dans la racine de l'aorte.

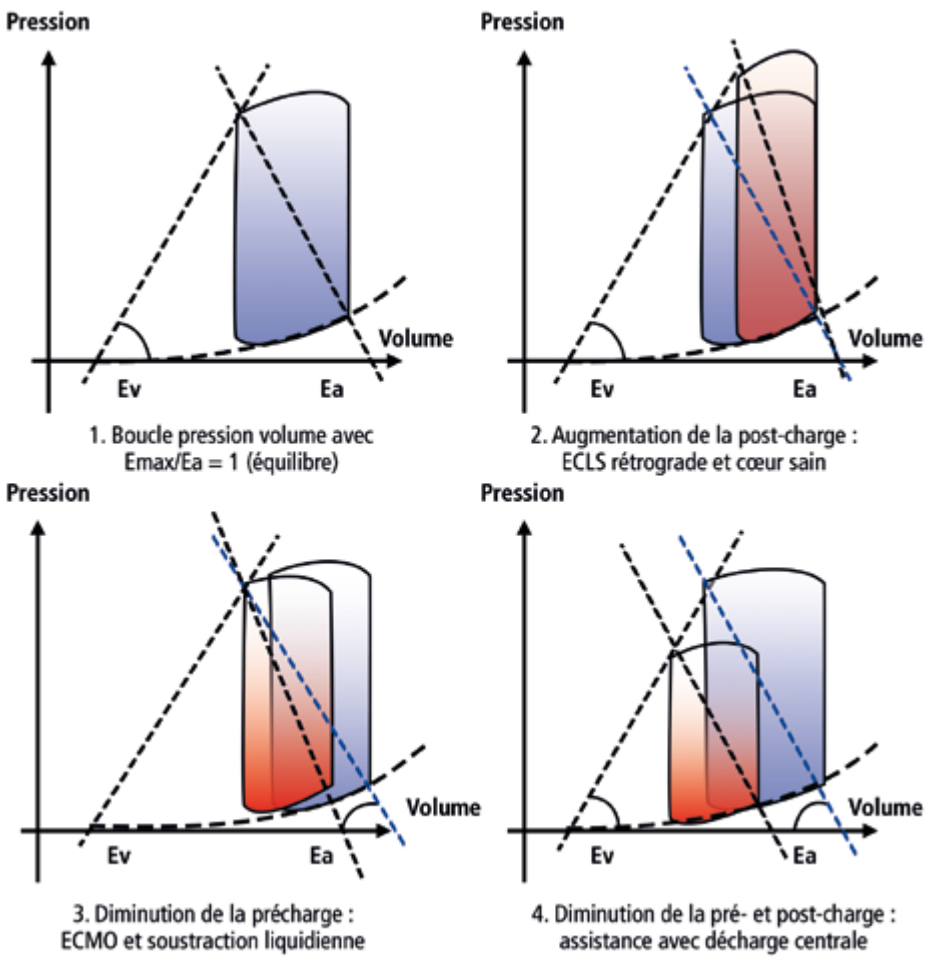


Figure 52-6 Boucles pressions-volumes du ventricule gauche lors de différentes assistances. La boucle bleue représente l'état hémodynamique basal avant assistance.

L'ostium des coronaires peut alors être concerné par un thrombus ce qui peut compromettre une récupération myocardique. Le niveau de l'anticoagulation doit alors être relevé exposant aux complications hémorragiques. Deuxièmement, la dilatation des cavités cardiaques est à l'origine des modifications neuro-humorales responsables de la pérennisation de l'insuffisance cardiaque et empêche le remodelage bénéfique que l'on observe classiquement sous assistance de longue durée. Enfin, une surcharge ventriculaire est accentuée par le retour bronchique et peut être à l'origine d'un œdème pulmonaire hydrostatique. La décongestion des cavités cardiaque est donc nécessaire en recherchant le niveau d'assistance optimal. Un recours à un support inotrope médicamenteux peut s'avérer efficace mais expose au risque de troubles du rythme cardiaque et peut avoir des conséquences sur les capacités de récupération de la fonction myocardique. Après un choc cardiogénique ischémique, la décharge systématique du ventricule pourrait favoriser un meilleur remodelage myocardique [13, 14]. La décharge peut être centrale et être disposée dans l'oreillette gauche, la veine pulmonaire ou encore la pointe du ventricule gauche (Figure 52-7). Toutefois, il s'agit d'une stratégie invasive potentiellement hémorragique qui justifie de privilégier la décharge périphérique (Impella™ 2,5 et 5 ou encore le BCPIA).

ECLS PÉRIPHÉRIQUE ET IMPELLA™

Cette association permet indiscutablement d'abaisser les pressions intraventriculaires gauche (Figure 52-8) [15]. Un débit de 2,5 L/min s'avère suffisante pour assurer une décharge ventriculaire gauche et privilégier la perfusion coronaire. Sur le plan physiologique, il doit se produire un équilibre entre la diminution de l'élastance ventriculaire en relation avec la baisse des pressions de remplissage ventriculaire d'une part et l'augmentation de l'élastance aortique en relation avec l'augmentation de la perfusion aortique d'autre part. Il est important de souligner que, bien que cette stratégie permette la décharge ventriculaire, elle ne traitera pas l'hypoxémie engendrée par l'œdème pulmonaire. Ainsi, quand la dysfonction cardiaque est associée à une importante altération des échanges gazeux pulmonaires (comme après un œdème aigu du poumon), le sang qui atteint le ventricule gauche est très hypoxémique et compromet l'oxygénation des coronaires et du cerveau. Des stratégies pour améliorer la qualité de la perfusion cérébrale et coronaire par du sang hypoxémique sont nécessaires et décrites plus loin.

ECLS PÉRIPHÉRIQUE ET BCPIA

L'axe controlatéral fémoral à l'ECLS périphérique peut être utilisé pour associer un BCPIA à l'assistance [10, 16]. La diminution de l'élastance aortique permet d'améliorer le travail systolique du ventricule gauche (*voir* Figure 52-6) [9]. L'effet d'augmentation diastolique privilégie la perfusion coronaire et améliore le débit sanguin cérébral. Toutefois, l'amélioration de l'éjection ventriculaire d'un sang hypoxémique expose aux mêmes risques d'ischémie myocardique ou cérébrale en cas de lésions pulmonaires majeures. Il est aussi intéressant de noter que l'inflation du ballon interrompt le débit de l'ECLS rétrograde pendant la diastole. Il y a donc un rétablissement d'une pulsatilité mais qui reste loin des caractéristiques physiologiques. De plus, le ballon est situé à un emplacement théorique proche des artères bronchiques et intercostales, et le rôle de l'inflation du ballon à ce niveau reste à définir.

Toutes les combinaisons sont envisageables si elles respectent la logique et la physiologie. À ce titre, l'Impella™ et le BCPIA ont été associées afin de restaurer une pulsatilité et améliorer de façon synergique le bénéfice de chaque type d'assistance [17].

Assistances circulatoire et respiratoire

Les objectifs thérapeutiques des assistances respiratoires sont de deux ordres : l'oxygénation et la décarboxylation. Il existe une relation étroite entre le CO_2 et l'O_2 selon l'effet de Bohr et la carboxy-hémoglobine (l'hypercapnie conduisant à une diminution de l'oxy-hémoglobine avec un déplacement vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine). La correction d'une hypoxémie

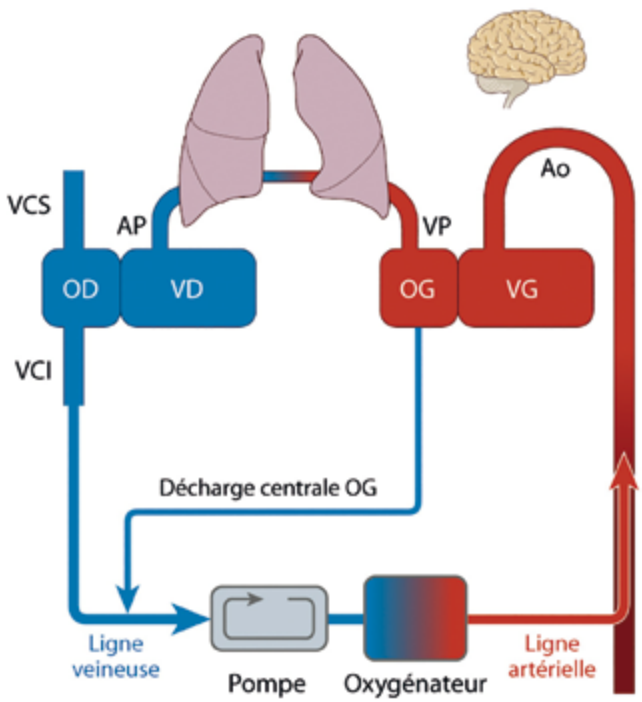


Figure 52-7 Assistance périphérique avec décharge centrale de l'oreillette gauche.

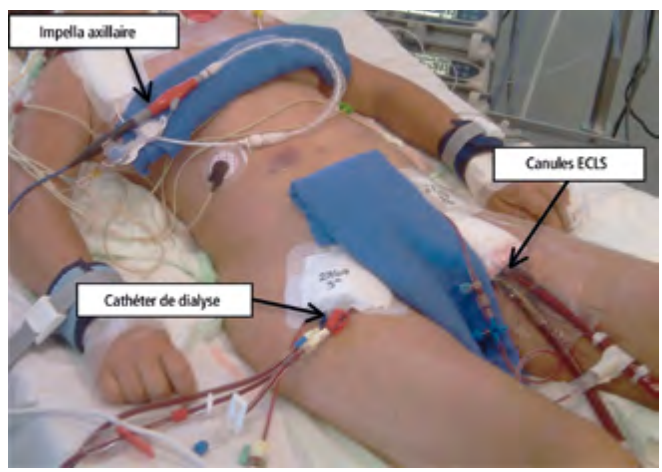


Figure 52-8 Association d'une Impella™ 5 avec une ECLS fémorale.

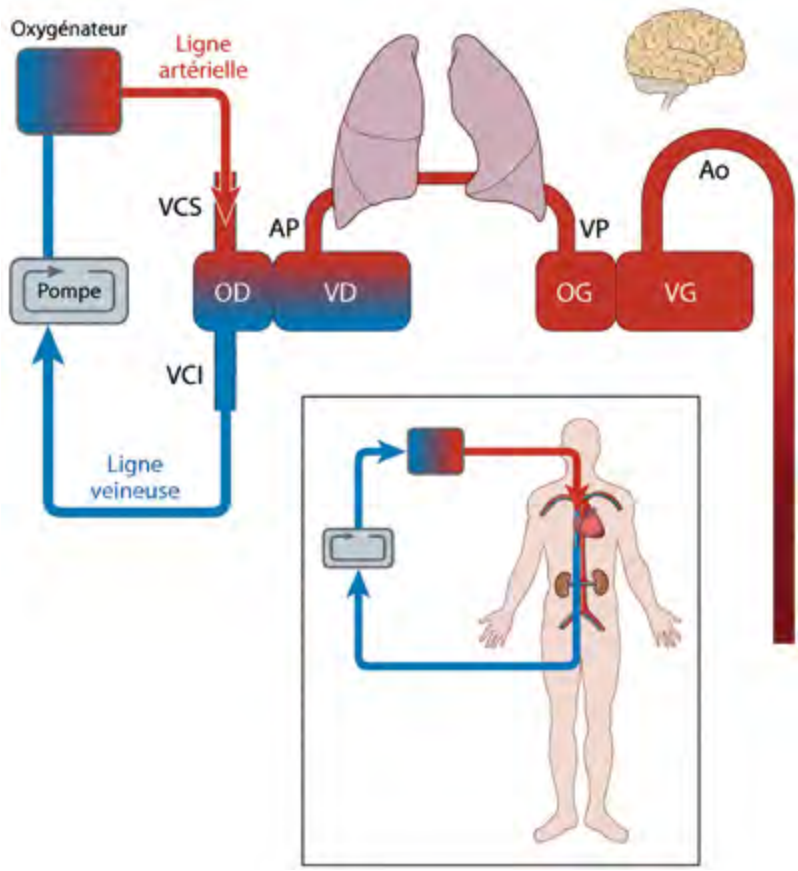


Figure 52-9 ECMO périphérique.

passe logiquement par la correction de l'hypercapnie. D'autre part, la correction de l'hypercapnie sera plus simple que celle de l'hypoxémie en relation avec une diffusibilité jusqu'à 25 fois plus importante du CO_2 au travers des membranes. Enfin, l'extraction en oxygène n'est pas un facteur limité sous circulation extracorporelle à la différence de ce que l'on peut observer lors d'une pathologie telle qu'un choc septique. En effet, le transport en oxygène (TaO_2) est fonction du débit cardiaque (DC) et de la différence entre le contenu artériel (CaO_2) et veineux (CvO_2) en oxygène ($DAVO_2$). La relation entre TaO_2 et la consommation en oxygène (VO_2) permet de définir la valeur de la SvO_2 critique (SvO_2crit), valeur en dessous de laquelle toute diminution du transport en oxygène ne peut pas être compensée par une augmentation d'extraction d'oxygène. En circulation extracorporelle, le débit circulatoire n'étant pas influencé par l'hypoxémie, la SvO_2crit est atteinte pour des valeurs de TaO_2 plus basses. Ces propriétés expliquent l'efficacité des assistances extracorporelles « respiratoires » (ECMO).

Il existe donc deux types d'ECMO selon le site de reperfusion du sang provenant de l'assistance.

Assistance veinoveineuse

Le sang est prélevé par l'intermédiaire d'une canule veineuse (la plupart du temps dans la veine cave inférieure), propulsé au travers de l'oxygénateur par la pompe, et reperfusé par une canule dans une veine de gros calibre à distance de la canule d'aspiration (généralement dans la veine cave supérieure, Figure 52-9). Pendant le fonctionnement d'une ECMO, le sang qui pénètre dans le ventricule droit est un mélange mal connu du sang oxygéné et décarboxylé de l'assistance mais aussi du sang désoxygéné et riche en CO_2 provenant de la veine cave inférieure (et notamment de celui des veines sus hépatiques), de la veine cave supérieure et du sinus coronaire. Pour ajouter à la confusion, une recirculation entre les canules des veines caves inférieure et supérieure se produit de façon variable selon les mouvements respiratoires et les conditions de charge (Figure 52-10). Le sang provenant du ventricule droit passe au travers des capillaires pulmonaires uniquement selon la performance des ventricules, avec un échange gazeux variable selon l'état des poumons. Dans le cas d'un SDRA, il n'y aura quasiment pas de modification de la composition en O_2 ou CO_2, si ce n'est que le mélange avec le sang des shunts bronchiques. Ce type d'assistance permet d'éviter l'ischémie pulmonaire, rétablit la vasoréactivité artériolaire pulmonaire (par normalisation du pH sanguin), améliore le plus souvent la fonction cardiaque en augmentant l'oxygénation coronaire et en réduisant la post-charge au ventricule droit, et évite l'hypoxémie cérébrale. En revanche, l'apport du sang oxygéné aux organes reste dépendant de la fonction cardiaque expliquant que ce type d'assistance ne peut être réservé qu'aux détresses respiratoires graves et isolées sans défaillance des ventricules gauche ou droit.

Il est à noter que la reperfusion du sang de l'assistance peut aussi se faire directement dans l'artère pulmonaire (le plus souvent par abord chirurgical ou par une canule disposée de façon

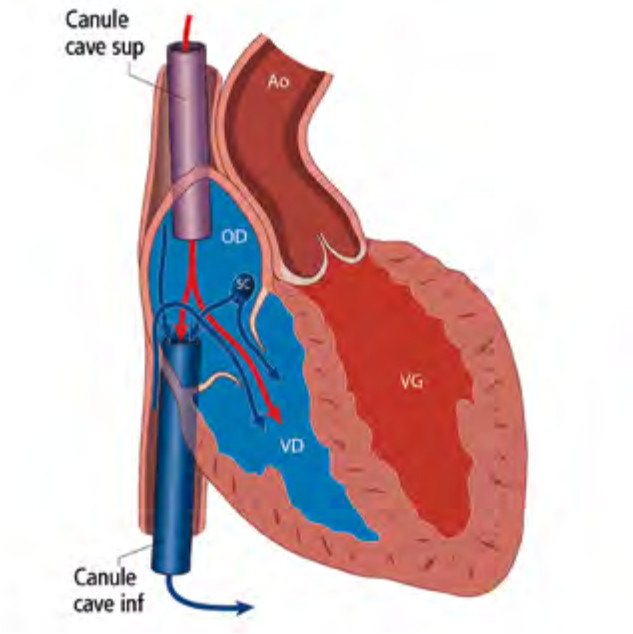


Figure 52-10 Représentation schématique du mélange artérioveineux dans l'oreillette droite lors d'une ECMO. SC : sinus coronaire.

percutanée à la façon d'un cathéter de Swan-Ganz [18]). Si cette technique à l'avantage de délivrer un contenu sanguin précis tout en suppléant à une dysfonction du ventricule droit, elle expose à des lésions d'hyper-débit pulmonaire pouvant aggraver la pathologie et nécessitant un monitorage délicat. Enfin, le prélèvement et la reperfusion de l'assistance veinoveineuse peuvent se faire par l'intermédiaire d'une canule coaxiale unique implantée en cave supérieure avec une extrémité placée dans la veine cave inférieure (Figure 52-11). Elle présente l'avantage de ne mobiliser qu'un seul site vasculaire [19]. L'aspiration du sang se fait dans les veines caves inférieure et supérieure tandis que la reperfusion du sang oxygéné se fait dans l'oreillette droite. Il est important de noter que si la taille de la canule correspond à celle des veines caves, il se produit un isolement d'alimentation vasculaire du ventricule droit. Dans ce cas un débit trop important de l'ECMO peut conduire au risque de surcharge barométrique d'un ventricule droit défaillant et d'autant que sa post-charge est élevée. Un monitorage précis et répété est alors indispensable.

Assistance artérioveineuse

Elle reprend les caractéristiques et les principes de l'assistance artérioveineuse hémodynamique et ne se conçoit que s'il existe une dysfonction cardiaque associée à l'hypoxémie. L'oxygénation est la plupart du temps suffisante y compris en cas de défaillance cardiaque. En revanche, si la fonction cardiaque est conservée et associée à une défaillance respiratoire, ce type d'assistance expose comme précédemment mentionné, au risque d'hypoxémie cérébrale et coronaire.

Assistances « hybrides »

Les principes des différentes assistances décrits précédemment doivent être mûrement discutés en fonction des situations et ce d'autant qu'un certain nombre de contre-indications existent : les accès vasculaires incertains, l'anticoagulation impossible, le risque hémorragique important, l'incertitude sur le pronostic neurologique, etc. L'évolution de la pathologie peut aussi être rapide et transformer une assistance d'indication initiale respiratoire en

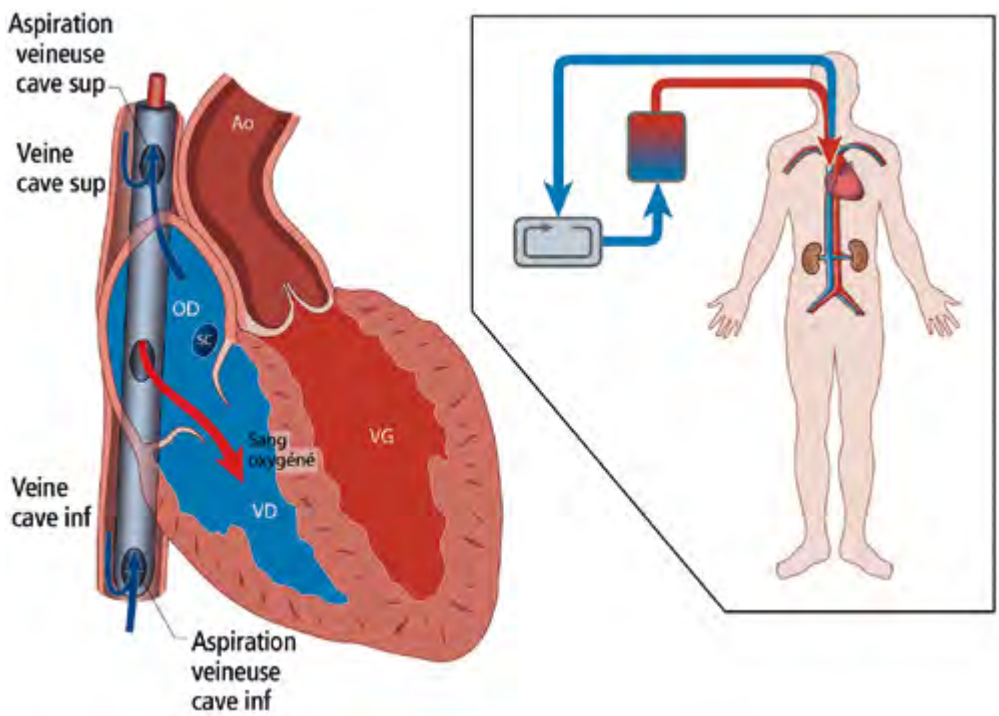


Figure 52-11 Assistance hybride.

assistance d'indication mixte cardiorespiratoire. De nombreuses solutions sont possibles et certaines équipes n'hésitent pas à cumuler les assistances [17, 19]. Mais afin de ne pas cumuler les risques d'association de plusieurs assistances, il est possible de « greffer » une reperfusion veineuse sur une ECLS périphérique (oxygénation et décarboxylation « **précardiaques** ») ou à l'opposé une reperfusion artérielle dans l'artère axillaire ou fémorale sur une ECMO. Cette situation « hybride » est simple à mettre en œuvre, permettant le plus souvent une amélioration clinique rapide (Figure 52-12). Pour autant, elle nécessite une évaluation précise des conditions d'implantation et un monitorage régulier des différents débits dans les circuits. Le principe initial repose sur le fait que le débit de la pompe est réparti à moitié dans la circulation artérielle et à moitié dans la circulation veineuse à condition que les longueurs et les diamètres des lignes (y compris des canules) et les conditions de post-charge soient comparables. Dans la pratique, ces conditions ne sont jamais remplies et une évaluation subtile des débits et pressions est nécessaire.

Indications et contre-indications

Indications

La mise en œuvre de ces types d'assistances n'est pas anodine pouvant conduire à des complications plus sévères que la pathologie initiale expliquant l'absence de bénéfice évident sur la mortalité dans certaines études. C'est pourquoi les stratégies sont variables selon les indications (Figure 52-13).

Assistance respiratoire

Les groupes d'expert (Réseau de recherche en ventilation artificielle) [20] ont émis des recommandations suite à l'épidémie du virus H1N1 [21]. Ils ont précisé que le recours à l'ECMO ne devait se faire que chez les patients échappant au traitement médical optimisé :

– une hypoxémie réfractaire définie par un rapport PaO_2/FiO_2 inférieur à 50 persistant malgré une FiO_2 supérieure à 80 %, une PEPtotale (≤ 20 cmH_2O) telle que la pression de plateau soit égale à 32 cmH_2O, le décubitus ventral associé ou non au NO inhalé ;

– une pression de plateau élevée (≥ 35 cm_2O) malgré une PEP réduite à 5 cmH_2O et un VT réduit à sa valeur minimale (≥ 4 mL/kg PP) compatible avec un pH supérieur ou égal à 7,15.

Ces recommandations considèrent une absence de défaillance cardiaque bien que le ventricule droit soit souvent difficile à évaluer dans le contexte du cœur pulmonaire aigu secondaire au SDRA et bien souvent réversible par l'amélioration des conditions d'oxygénation et de ventilation alvéolaire par l'ECMO. Il est clair qu'une ECMO ne peut être proposée si une défaillance ventriculaire gauche sévère est associée. On lui préfèrera une ECLS dans l'urgence avec un monitorage précis de la qualité du sang allant vers les troncs supra-aortiques et au moindre doute la réalisation d'une assistance « hybride ». Le bon respect de ces recommandations explique probablement la variabilité du pronostic des assistances dans ces indications [22, 23].

Assistance hémodynamique

Les stratégies sont moins bien précisées car les situations sont souvent très différentes. Des recommandations pour la mise en place d'une assistance circulatoire sont disponibles dans un contexte d'arrêt cardiocirculatoire [24] ou d'intoxication médicamenteuse aux cardiotropes [25], mais le degré d'urgence reste le premier niveau dans la stratégie.

Chez un patient présentant un arrêt cardiaque ou un choc cardiogénique réfractaire et sans contre-indication à la mise en assistance, il sera toujours proposé une assistance périphérique rétrograde le plus souvent percutanée avec reperfusion de membre en un temps. Cette assistance pourra permettre une hypothermie thérapeutique dans le cas d'un arrêt cardiaque secondaire à un trouble du rythme [26]. Au cours du choc cardiogénique réfractaire, la mise en assistance doit être envisagée avant l'apparition du syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV). La définition

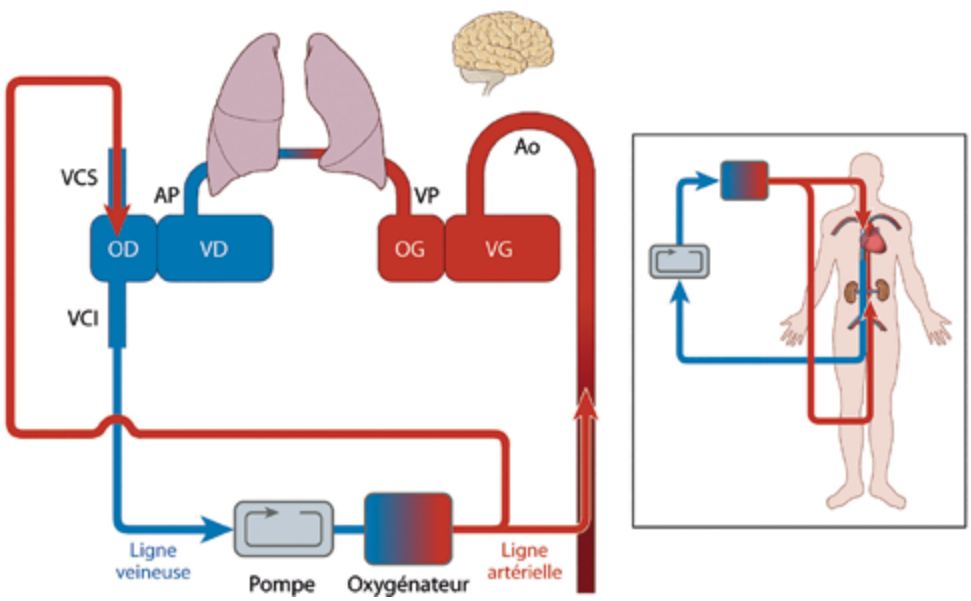


Figure 52-12 Assistance composite. Notez que le circuit expose au risque de shunt gauche → droit si l'énergie cinétique de l'assistance est trop faible.

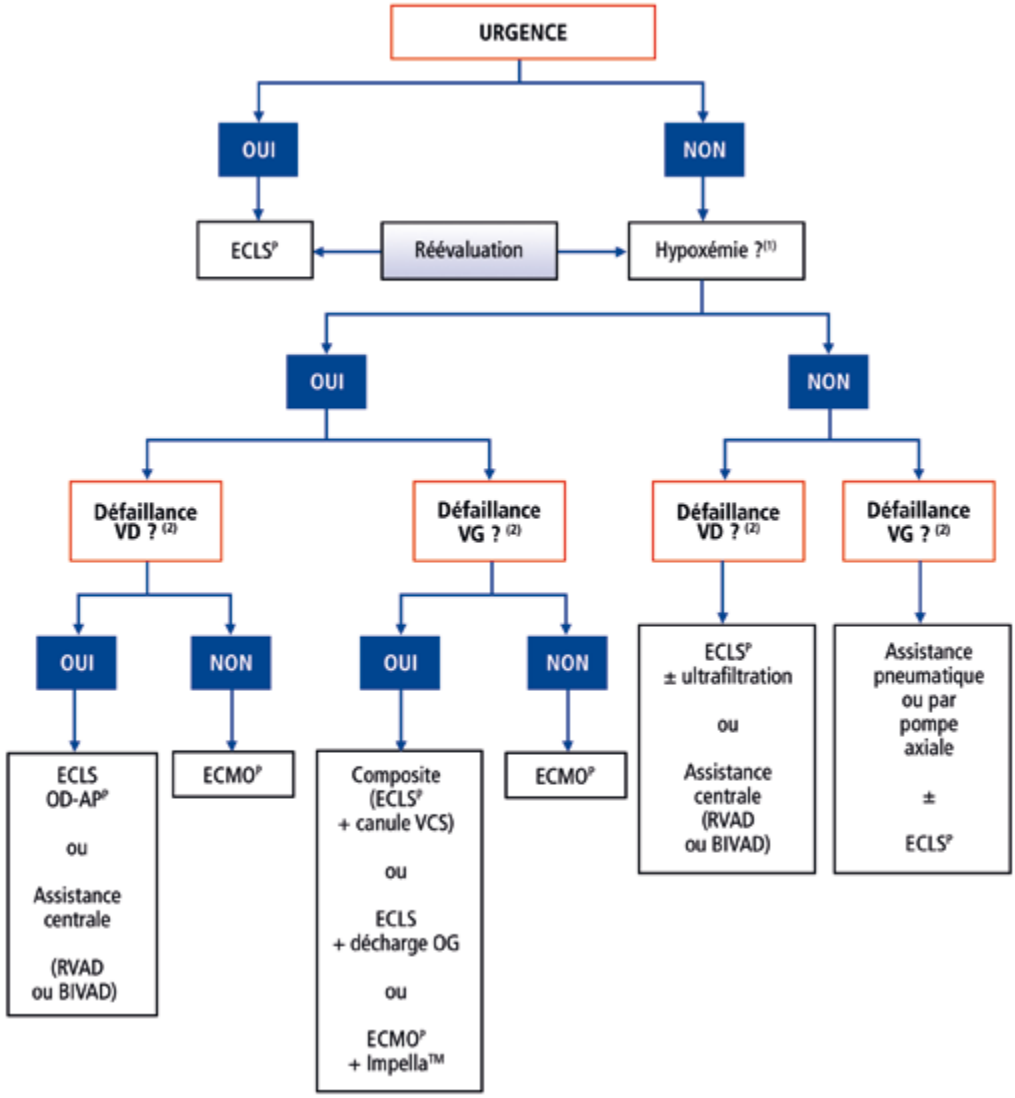


Figure 52-13 Exemple de stratégies d'assistance selon le niveau de défaillance.
(1) L'hypoxémie est définie selon les critères du REVA.
(2) La défaillance ventriculaire est responsable d'un choc cardiogénique réfractaire. Dans le cas d'une dysfonction biventriculaire, la stratégie priorisera l'oxygénation puis la dysfonction VG. L'assistance centrale court-circuite le cœur et les poumons et peut être proposée dans toutes les situations.
P : assistance périphérique.

du SDMV n'étant pas univoque, un faisceau d'arguments clinico-biologiques est souvent nécessaire (Tableau 52-II).

Si le choc cardiogénique est en relation avec une défaillance isolée et brutale du ventricule droit (le plus souvent ischémique, sans hypoxémie et sans HTAP) une assistance périphérique percutanée est possible en association avec une soustraction liquidienne vasculaire (diurétiques, ultra ou hémofiltration).

Tableau 52-II Éléments biologiques proposés pour contre-indiquer la mise en assistance [27].

$SpVO_2$ ≤ 8 % (saturation en oxygène du sang veineux mêlé)
Lactatémie ≥ 21 mmol/L
Taux de prothrombine ≤ 11 %
Fibrinogène ≤ 0,8 g/L

Dans le cas d'un choc cardiogénique par atteinte du ventricule gauche, une assistance périphérique artérioveineuse peut suffire en l'absence d'hypoxémie. Une décharge ventriculaire centrale ou combinée (Impella™ ou BCPIA) est indiquée si le patient présente des signes de congestion pulmonaire sans hypoxémie d'autant que la fonction ventriculaire droite est préservée. En cas d'hypoxémie, une oxygénation précardiaque par reperfusion dans le système cave supérieur ou artérielle par perfusion axillaire est indiquée.

Contre-indications

Les contre-indications sont la plupart du temps relatives et le plus souvent soumises à une discussion éthique concernant le pronostic vital du patient à court terme (< 1 an). Les limitations techniques sont principalement les seules situations où cette discussion éthique n'intervient pas. Elles concernent le diamètre et la qualité des axes

vasculaires ainsi que leur gestion notamment chez le patient obèse (BMI > 40 kg/m^2). L'existence d'un syndrome de défaillance multiviscérale avancé et une insuffisance aortique constituent souvent une contre-indication aux assistances « périphériques ».

Dans les autres circonstances, il s'agit de contre-indications nécessitant une concertation [27] :

– comorbidité sévère engageant le pronostic vital dans les 5 ans ;
– défaillance multiviscérale attestée par un IGS II supérieur à 90 et/ou un score SOFA supérieur à 15.

La mise en place d'une assistance malgré la constatation d'un coma non médicamenteux dans les suites d'un arrêt cardiaque, par exemple, permet à la fois une évaluation du pronostic neurologique mais aussi d'envisager le prélèvement d'organe à cœur arrêté ou chez un patient en état de mort encéphalique [28].

Il faudra intégrer dans la stratégie les contre-indications absolues ou relatives des autres assistances éventuellement associées. L'Impella™ et la pompe de contre-pulsion ont comme contre-indications communes l'absence d'abords vasculaires de bonne qualité et une anticoagulation impossible. L'absence de possibilité de franchissement de la valve aortique est une contre-indication spécifique à l'Impella™ tandis que l'insuffisance aortique est à évaluer en fonction de son importance dans tous les cas.

Surveillance

Quelles que soient les situations, un monitorage précis est indispensable. Il est multimodal et multidisciplinaire. Comme lors de sa mise en place, la surveillance d'un tel dispositif requière une expertise dans le domaine de la perfusion.

De la mise en place

Si l'accès au bloc opératoire est possible, elle reste à privilégier. La mise en place des canules nécessite une évaluation des conditions cardiocirculatoires et vasculaires. Dans ce contexte, les techniques ultrasoniques sont d'une aide certaine. Elles permettent de préciser le diamètre (écho 2D) et la vacuité des axes vasculaires concernés (écho-Doppler). Le Doppler vasculaire visualise la qualité des flux sanguins et localise les axes vasculaires. La confirmation du placement des guides métalliques dans la lumière vasculaire lors du cathétérisme percutané évite les complications classiques de dissection ou d'hématomes notamment lors de la ponction des vaisseaux fémoraux. L'échographie transœsophagienne est souvent nécessaire pour préciser la fonction cardiaque afin de confirmer l'indication du type d'assistance. Elle précise également le bon placement du guide métallique dans l'oreillette droite puis secondairement le bon placement des canules veineuses. Dans le cas d'une ECMO, elle évite l'affrontement des canules caves supérieures et inférieures en précisant par le Doppler la direction des flux. Enfin, dans certaines circonstances, l'artériographie peut s'avérer utile pour vérifier le bon positionnement des canules artérielles.

Tolérance et complications

Tolérance initiale

Les conséquences après la mise en fonctionnement d'une assistance sont variables en fonction des circonstances. La composition du liquide d'amorçage du circuit (appelé *priming*) est à adapter afin de prévenir les conséquences d'une perfusion brutale d'un soluté à la température de la pièce, d'une composition et d'un pH non adaptés et de basse viscosité. Ce priming pourra être composé de produit sanguin afin de ne pas entraîner une hémodilution trop importante. Le départ d'une ECMO à priming cristalloïde se traduit souvent par une chute de pression artérielle qui peut nécessiter une augmentation transitoire des vasopresseurs. Mais la rapide normalisation du pH et des échanges gazeux permet souvent, dans un deuxième temps, un sevrage quasi complet des vasopresseurs et la mise en ventilation protectrice. L'analyse échographique transœsophagienne évalue la tolérance initiale et notamment du cœur droit, ainsi que l'absence de recirculation entre les canules.

Dans le cas d'une assistance hémodynamique périphérique, l'évaluation par ETO atteste de la qualité de la décharge cardiaque droite et de l'absence de congestion cardiaque gauche (notamment l'absence de majoration d'une insuffisance mitrale et la persistance d'une éjection ventriculaire gauche).

Complications

La mise en place d'une circulation extracorporelle est une circonstance extraordinaire à l'origine de complications variées et parfois imprévisibles. La multiplication des systèmes de surveillance peut aider à les anticiper. Cette surveillance concerne à la fois le circuit extracorporel et le patient (Tableau 52-III).

- **Surveillance du circuit** : il nécessite une surveillance visuelle attentive de la surface des matériaux (inspection) à la recherche de dépôts de fibrine ou de caillot afin d'adapter l'anticoagulation. Outre les tests de coagulation classiques quotidiens, il peut être fait une analyse délocalisée par ACT du niveau d'anticoagulation dont le seuil varie selon les dispositifs. La thrombo-élastographie peut être utile dans certains cas de façon itérative [29]. La mesure des pressions est indispensable dans différents compartiments du circuit (pré- et postoxygénateur) permettant la mesure quotidienne de la qualité des échanges gazeux de l'oxygénateur. La mesure du gradient de pression transmembranaire de l'oxygénateur sera à adapter selon le type d'oxygénateur. Enfin, outre les mesures affichées par la console de débit et de vitesse de rotation de la pompe, une mesure des débits des lignes est parfois indispensable notamment dans le cas des assistances « hybrides ».
- **Surveillance du patient** : elle fait appel bien entendu à la surveillance clinique mais recherche plus particulièrement les indicateurs de la qualité de la perfusion périphérique et de tolérance cardiaque. L'échographie transœsophagienne à une place primordiale pour l'analyse de la cinétique cardiaque bien qu'aucun indice ne soit formellement validé sur un cœur assisté et déchargé. En outre, sa répétition peut être à l'origine de complications locales. La qualité de la perfusion peut être appréhendée par cathétérisme droit de Swan-Ganz avec monitorage continu de la SvO_2 souvent à 100 % lors d'une ECMO mais très informative en cas d'anomalie sur le positionnement des canules ou de dysfonctionnement de l'assistance et pour son sevrage. Elle renseigne sur le gradient transpulmonaire et la congestion pulmonaire lors d'une ECLS rétrograde.

La qualité de la perfusion cérébrale peut faire appel à un Doppler transcrânien [30] ou à la saturométrie cérébrale [31]. L'analyse gazométrique du sang provenant d'un cathéter radial droit informera précisément sur la qualité de l'oxygénation du sang dans le tronc artériel brachiocéphalique.

La perfusion du membre homolatéral à une assistance peut être compromise et la surveillance de la qualité de sa perfusion peut

Tableau 52-III Exemples de complications et de monitorage permettant leur identification précoce.

ECMO		*ECLS périphérique*	
Complication	*Monitorage*	*Complication*	*Monitorage*
Surcharge VD	ETO, Swan-Ganz, pression veineuse centrale (PVC)	**Surcharge du VG**	ETO, Swan-Ganz
Recirculation	Inspection des canules, analyse de l'oxymétrie pré- et postoxygénateur	**Stase intracardiaque**	ETO
Thrombose de filtre	Inspection, analyse de l'oxymétrie et des pressions pré- et postoxygénateur, ACT	**Thrombose d'une ligne de décharge**	Inspection, débitmètre sur la ligne, ACT
Hypovolémie	ETO, PVC, pressions pré- et postoxygénateur	**Hypoxémie cérébrale ou coronaire**	Clinique, gazométrie radiale, NIRS
		Ischémie de membre	Clinique, NIRS
		Ouverture d'un FOP	ETO

faire appel au Doppler vasculaire ou à la saturométrie transcutanée [32] (la pulsatilité ayant logiquement disparue). Une reperfusion systématique du l'artère fémorale superficielle est d'ailleurs souvent faite d'emblée en « Y » sur la canule de reperfusion artérielle (*voir* Figure 52-4).

La surveillance biologique est également essentielle et concerne de façon répétée et au mieux délocalisée au lit du patient l'analyse gazométrique du sang artériel et veineux, la lactatémie ou encore l'anticoagulation par ACT ou thrombo-élastographie. Une analyse quotidienne des fonctions hépatiques ou rénales est également souhaitable. La mesure du taux d'hémoglobine libre anormalement élevé est évocateur d'une hémolyse et peut justifier de changer le circuit de l'assistance.

Critères de sevrage

ECMO

La réduction du débit de pompe sans modification de la concentration et du débit de gaz dans l'oxygénateur est possible. Elle conduit à diminuer l'apport en oxygène mais la diminution du débit sanguin au travers de l'oxygénateur entraîne progressivement une réduction de l'homogénéité de la répartition des échanges au travers du filtre. Il se produit des trajets sanguins préférentiels avec thromboses et diminution de la performance des oxygénateurs. Cette attitude devrait conduire à augmenter l'anticoagulation souvent non souhaitable. Ainsi, il n'est pas recommandé de diminuer le débit de pompe d'assistance en dessous de 1 L/min.

La réduction de la concentration d'oxygène dans l'oxygénateur est également possible conduisant aussi à diminuer l'apport en oxygène tandis que la diminution du débit de gaz frais diminue l'épuration en CO_2 (à l'image d'un respirateur conventionnel). En pratique, une réduction du débit sanguin puis du débit de gaz frais et de la concentration en oxygène se fait successivement afin d'évaluer les capacités d'oxygénation et de décarboxylation du patient de façon séparée. Le contrôle gazométrique artériel du patient après reprise d'une ventilation normale permet d'attester le succès du sevrage. Il est recommandé de réaliser l'ablation des canules dans un contexte chirurgical permettant une vérification minutieuse des lésions vasculaires éventuelles pouvant avoir été occasionnées lors de la pose, d'autant plus que celle-ci a été effectuée en urgence.

ECLS

Le principe de sevrage de l'ECLS est le même que dans le cas d'une ECMO mais son évaluation nécessite, outre les capacités d'oxygénation et de décarboxylation, une évaluation hémodynamique notamment échographique. Elle recherche les indices évoquant une augmentation de remplissage pathologique des cavités cardiaques ou l'apparition d'une valvulopathie. L'analyse de la SvO_2 permet de renseigner sur la tolérance tout au long de la période de sevrage qui doit être selon les cas la plus courte possible. L'ablation des canules se fera la plupart du temps lors d'un geste chirurgical avec réparation des vaisseaux.

La séquence de sevrage et d'ablation des assistances combinées est à analyser selon les situations et la tolérance : l'assistance à retirer en priorité est bien évidemment celle nécessitant le plus de précautions ou à l'origine des complications les plus graves. Ainsi, lors de la combinaison d'une ECLS avec Impella™, le retrait de l'ECLS se fera en premier tandis qu'en cas d'hypoxémie sans défaillance cardiaque on préfèrera laisser l'ECLS permettant une oxygénation.

Conclusion

La mise en place d'une assistance de courte durée a pour but de restaurer une homéostasie chez le patient dont l'état est précaire et de diminuer les conséquences de l'état de choc en restaurant une perfusion et une oxygénation des organes périphériques. Cette mise en condition est propice à la récupération de la fonction cardiaque et/ou respiratoire tout en permettant d'établir une stratégie thérapeutique à long terme en cas de besoin.

Les stratégies permettant de poser l'indication de la mise en place d'une assistance voire de leur combinaison sont assez bien identifiées pour un patient présentant une détresse respiratoire non cardiogénique. En revanche, celles concernant un choc cardiogénique avec ou sans hypoxémie sont plus délicates et nécessitent une mûre réflexion qui doit être volontiers multidisciplinaire. Quoi qu'il en soit, la décision du moment de sa mise en place reste difficile à appréhender et doit certainement être prise avant l'apparition du syndrome de défaillance multiviscérale irréversible. Il est important de bien identifier les quelques contre-indications notamment techniques de la mise en place des assistances circulatoires. L'échec du sevrage des assistances

conduit à orienter le patient vers des structures spécialisées en transplantation ou en assistances de longue durée.

Les progrès techniques des différentes assistances tendent à simplifier leur mise en place et permet leur utilisation au-delà des réanimations spécialisées de chirurgie cardiaque. Néanmoins, le terme « simplification » ne doit pas être confondu par nos lecteurs avec « banalisation » car la prise en charge de ces patients relève d'une haute technicité faisant appel à des compétences le plus souvent multidisciplinaire : réanimateur, chirurgien, cardiologue, perfusioniste et hématologiste.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, Gerbode F. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. N Engl J Med. 1972;286: 629-34.
2. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. JAMA. 1979;242:2193-6.
3. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, et al. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO_2 removal in severe acute respiratory failure. JAMA. 1986;256:881-6.
4. Conrad SA, Rycus PT, Dalton H. Extracorporeal life support registry report 2004. ASAIO J. 2005;51:4-10.
5. Groom RC, Froebe S, Martin J, Manfra MJ, Cormack JE, Morse C, et al. Update on pediatric perfusion practice in North America: 2005 survey. J Extra Corpor Technol. 2005;37:343-50.
6. Kim JT, Lee JR, Kim JK, Yoon SZ, Jeon Y, Bahk JH, et al. The carina as a useful radiographic landmark for positioning the intra-aortic balloon pump. Anesth Analg. 2007;105:735-8.
7. Walles T. Clinical experience with the iLA Membrane Ventilator pumpless extracorporeal lung-assist device. Expert Rev Med Devices. 2007;4:297-305.
8. Neuzil P, Kmonicek P, Skoda J, Reddy VY. Temporary (short-term) percutaneous left ventricular assist device (Tandem Heart) in a patient with STEMI, multivessel coronary artery disease, cardiogenic shock and severe peripheral artery disease. Acute Card Care. 2009;11:146-50.
9. Kawaguchi O, Pae WE, Daily BB, Pierce WS. Ventriculoarterial coupling with intra-aortic balloon pump in acute ischemic heart failure. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;117:164-71.
10. Sauren LD, Reesink KD, Selder JL, Beghi C, van der Veen FH, Maessen JG. The acute effect of intra-aortic balloon counterpulsation during extracorporeal life support: an experimental study. Artif Organs. 2007;31:31-8.
11. Camari E, Marini G. La circulation bronchique à l'état normal et pathologique. Paris: Doin, Deren et C^{ie}; 1965.
12. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Third INTERMACS annual report: the evolution of destination therapy in the United States. J Heart Lung Transplant. 2011;30:115-23.
13. Drakos SG, Kfoury AG, Selzman CH, Verma DR, Nanas JN, Li DY, et al. Left ventricular assist device unloading effects on myocardial structure and function: current status of the field and call for action. Curr Opin Cardiol. 2011;26:245-55.
14. Soppa GK, Barton PJ, Terracciano CM, Yacoub MH. Left ventricular assist device-induced molecular changes in the failing myocar-dium. Curr Opin Cardiol. 2008;23:206-18.
15. Vlasselaers D, Desmet M, Desmet L, Meyns B, Dens J. Ventricular unloading with a miniature axial flow pump in combination with extracorporeal membrane oxygenation. Intensive Care Med. 2006;32:329-33.
16. Lim CH, Son HS, Baek KJ, Lee JJ, Ahn CB, Moon KC, et al. Comparison of coronary artery blood flow and hemodynamic energy in a pulsatile pump versus a combined nonpulsatile pump and an intra-aortic balloon pump. ASAIO J. 2006;52:595-7.
17. Sauren LD, Accord RE, Hamzeh K, de Jong M, van der Nagel T, van der Veen FH, et al. Combined Impella™ and intra-aortic balloon pump support to improve both ventricular unloading and coronary blood flow for myocardial recovery: an experimental study. Artif Organs. 2007;31:839-42.
18. Takayama H, Naka Y, Kodali SK, Vincent JA, Addonizio LJ, Jorde UP, et al. A novel approach to percutaneous right-ventricular mechanical support. Eur J Cardiothorac Surg. 2011.
19. Bacchetta M, Javidfar J, Sonett J, Kim H, Zwischenberger J, Wang D. Ease of conversion from venovenous extracorporeal membrane oxygenation to cardiopulmonary bypass and venoarterial extracorporeal membrane oxygenation with a bicaval dual lumen catheter. ASAIO J. 2011;57:283-5.
20. Réseau de recherche en ventilation artificielle. Recommandations pour l'assistance respiratoire des patients atteints de SDRA lié à la grippe A, [En ligne]. Disponible sur: http://www.srlf.org/Data/upload/file/Grippe %20A/reco %20REVA %20SDRA-H1N1.pdf (dernier accès le 1 septembre 2011)
21. Jaber S, Conseil M, Coisel Y, Jung B, Chanques G. Grippe A (H1N1) et SDRA: caractéristiques des patients admis en réanimation et prise en charge. Revue de la littérature. Ann Fr Anesth Réanim. 2010;29:117-25.
22. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. JAMA. 2009;302:1888-95.
23. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2009;374:1351-63.
24. Recommandations sur les indications de l'assistance circulatoire dans le traitement des arrêts cardiaques réfractaires. Ministère français de la Santé. Ann Fr Anesth Réanim. 2009;28:182-90.
25. Megarbane B, Deye N, Baud FJ. Assistance circulatoire périphérique au cours des intoxications aiguës par cardiotropes. Rev Prat. 2008;58:855-60.
26. Nunnally ME, Jaeschke R, Bellingan GJ, Lacroix J, Mourvillier B, Rodriguez-Vega GM, et al. Targeted temperature management in critical care: a report and recommendations from five professional societies. Crit Care Med. 2011;39:1113-25.
27. Chen JS, Ko WJ, Yu HY, Lai LP, Huang SC, Chi NH, et al. Analysis of the outcome for patients experiencing myocardial infarction and cardiopulmonary resuscitation refractory to conventional therapies necessitating extracorporeal life support rescue. Crit Care Med. 2006;34:950-7.
28. Dejohn C, Zwischenberger JB. Ethical implications of extracorporeal interval support for organ retrieval (EISOR). ASAIO J. 2006;52:119-22.
29. Alexander DC, Butt WW, Best JD, Donath SM, Monagle PT, Shekerdemian LS. Correlation of thromboelastography with standard tests of anticoagulation in paediatric patients receiving extracorporeal life support. Thromb Res. 2010;125:387-92.
30. Zanatta P, Forti A, Bosco E, Salvador L, Borsato M, Baldanzi F, et al. Microembolic signals and strategy to prevent gas embolism during extracorporeal membrane oxygenation. J Cardiothorac Surg. 2010;5:5.
31. Tyree K, Tyree M, DiGeronimo R. Correlation of brain tissue oxygen tension with cerebral near-infrared spectroscopy and mixed venous oxygen saturation during extracorporeal membrane oxygenation. Perfusion. 2009;24:325-31.
32. Schachner T, Bonaros N, Bonatti J, Kolbitsch C. Near infrared spectroscopy for controlling the quality of distal leg perfusion in remote access cardiopulmonary bypass. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;34:1253-4.

SYNDROMES CORONARIENS AIGUS

53

Jérôme RONCALLI, Michel GALINIER et Meyer ELBAZ

Compte tenu de la gravité potentielle des pathologies coronaires, toute douleur thoracique doit être considérée de principe comme étant un syndrome coronarien aigu (SCA). Les SCA regroupent l'ensemble des manifestations cliniques autrefois subdivisées en infarctus du myocarde (transmuraux ou rudimentaires) et en manifestations angineuses instables diversement catégorisées. Cette gravité des SCA rend urgent la mise en œuvre du diagnostic et une thérapeutique adéquate. Les SCA sont la traduction de phénomènes athérothrombotiques survenant le plus souvent mais non exclusivement, au regard d'une plaque d'athérome rompue. La classification actuelle différencie les SCA associés à un sus-décalage du segment ST (SCA ST+ ou STEMI dans la littérature anglophone [*ST Elevation Myocardial Infarction*]) qui nécessitent la mise en route rapide d'une thérapeutique de reperfusion conditionnant le pronostic fonctionnel et vital du patient et les SCA sans sus-décalage du segment ST (SCA NST) associés ou non à une élévation de la troponine, ce qui différencie les angors instables des NSTEMI (infarctus sans sus-décalage du segment ST, anciennement dénommé infarctus sans onde Q, en littérature anglophone [*Non-ST Elevation Myocardial Infarction*]). Comme nous le verrons, la catégorie des SCA sans sus-décalage du segment ST intègre d'authentiques pathologies coronaires authentifiées par les explorations complémentaires mais aussi des manifestations cliniques dont la preuve d'origine coronarienne n'est pas apportée. Les recommandations internationales des sociétés savantes (européennes ESC ; américaines ACC/AHA) et les conférences d'experts (Haute Autorité de santé) nous donnent des schémas d'applications diagnostiques et thérapeutiques.

Le phénomène physiopathologique commun est représenté par la rupture d'une plaque d'athérome associée à un degré variable d'occlusion thrombotique. À la différence de l'infarctus du myocarde transmural dont le diagnostic est en règle générale aisé, basé sur les données de l'électrocardiogramme, et le traitement bien codifié, devant faire appel à la mise en œuvre d'un moyen de recanalisation de l'artère responsable de l'infarctus (thrombolyse ou angioplastie primaire), les angors instables, auxquels on rattache les NSTEMI, ont un pronostic et un traitement variables en fonction de la présentation clinique initiale et paraclinique. Un angor instable et un NSTEMI représentent un groupe hétérogène de patients nécessitant des thérapeutiques différentes. Il faut stratifier afin de reconnaître les sujets à haut risque d'événements graves (infarctus du myocarde fatal ou non) et adapter le traitement médical, notamment l'utilisation des anti-agrégants plaquettaires, à la prise en charge interventionnelle.

Épidémiologie

L'incidence annuelle des SCA est d'environ 200 000 cas en France, se répartissant harmonieusement entre SCA NST et infarctus du myocarde transmuraux. Dans les pays industrialisés, la proportion des angors instables et NSTEMI au sein des SCA augmente, à l'inverse de celle des infarctus transmuraux qui diminue. Le taux combiné de décès et d'infarctus du myocarde non fatal dans l'angor instable et les NSTEMI reste élevé. Les modifications de la prise en charge de l'infarctus du myocarde transmural dans les premières heures (l'objectif étant d'obtenir une reperfusion coronaire précoce), ont amélioré spectaculairement le taux de mortalité intra-hospitalière qui est passé de 25 % à environ 6 % chez les patients ayant pu bénéficier d'une thrombolyse, et à moins de 3 % chez les patients ayant été traités par angioplastie primaire dans les 6 premières heures [1]. Cependant, les deux tiers des décès par infarctus du myocarde ayant lieu en dehors de toute structure hospitalière, avant la prise en charge médicalisée, la mortalité au cours du premier mois reste élevée, de l'ordre de 33 % chez les hommes et de 53 % chez les femmes, âgés de 35 à 64 ans selon les données de MONICA. C'est souligner tout l'intérêt d'une prise en charge pré-hospitalière la plus précoce possible et l'intérêt des structures de type Samu.

Physiopathologie

Le dénominateur commun de tous les SCA est la rupture d'une plaque d'athérome. C'est ce phénomène physiologique qui a conduit avec le temps à regrouper ces événements sous le terme unique de SCA. Les plaques à risque de rupture, les plus fréquemment génératrices de SCA (angor instable, infarctus du myocarde et mort subite) ne sont pas les sténoses forcément les plus serrées, mais plutôt les plaques intermédiaires, réduisant de 50 à 80 % le diamètre de la lumière artérielle. Parmi ces plaques, les lésions excentriques, asymétriques, sont plus vulnérables que les plaques concentriques. Les plaques instables sont volontiers riches en lipides ; la rupture se situant à la jonction entre la chape collagène fibreuse relativement rigide et le centre lipidique mou situé plus en profondeur. À l'opposé, les plaques concentriques, fibreuses et notamment calcifiées sont a priori moins sensibles au risque de rupture et occasionnent de l'angor d'effort (Figure 53-1).

La rupture de plaque est un phénomène brutal supposant d'une part, l'existence d'une plaque vulnérable, et d'autre part la mise en

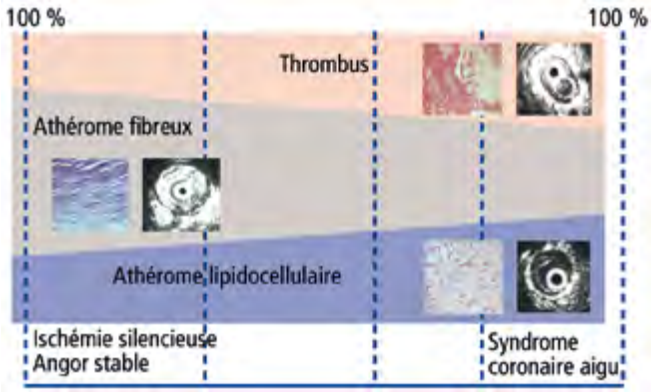


Figure 53-1 Athérome coronaire. Plus les plaques d'athérome sont riches en composés cellulaires et lipidiques, plus elles sont instables et compliquées d'une thrombose.

jeu à un instant donné d'un facteur déclenchant. Parmi ceux-ci, quatre sont actuellement bien individualisés :

– une augmentation du tonus vasoconstricteur pouvant culminer en un spasme coronaire ;

– une augmentation du stress pariétal qui peut être la conséquence d'une augmentation de la pression endoluminale, elle-même souvent secondaire à une majoration du tonus sympathique ;

– une réaction inflammatoire qui est très fréquemment constatée chez les patients en angor instable, où il a été rapporté une élévation des taux sanguins de C-réactive-protéine (CRP). Deux hypothèses prévalent sur l'origine de cette réaction inflammatoire : phénomène primitif vasculaire ou phénomène inflammatoire extracardiaque, notamment infectieux. Après le *Chlamydiae pneumoniae* et le cytomégalovirus, l'*Helicobacter pylori* a récemment été mis en cause dans le déclenchement des SCA. La réaction inflammatoire entraîne l'afflux au niveau de la plaque de cellules mononucléées susceptibles de libérer des enzymes protéolytiques fragilisant la chape fibreuse et facilitant ainsi la rupture ;

– l'hémorragie intraplaque secondaire à la rupture de la néovascularisation nutritionnelle induite par le développement des lésions athéromateuses coronaires. Cette hémorragie locale peut bouleverser l'architecture d'une plaque instable et en précipiter ainsi la rupture.

La mise en contact du contenu de la plaque et de la couche sous-endothéliale avec les éléments sanguins a pour conséquence une activation de l'agrégation plaquettaire conduisant à la formation d'un thrombus. L'agrégation plaquettaire est dépendante de la formation de liaisons entre le fibrinogène et les récepteurs glycoprotéiques plaquettaires IIb-IIIa qui sont la cible de certaines thérapeutiques anti-agrégantes. En fonction du mode d'apparition et de la taille du thrombus, la rupture de plaque pourra entraîner soit un angor instable ou un infarctus sans onde Q en cas de thrombus d'apparition progressive le plus souvent incomplètement occlusif, soit un infarctus du myocarde transmural en cas de thrombus rapidement et totalement occlusif (Figure 53-2). Cette différence d'évolutivité du thrombus pourrait être due à deux mécanismes :

– la profondeur de la rupture de la plaque qui serait plus profonde en cas d'infarctus du myocarde transmural, entraînant une exposition plus importante de matériel thrombogène intraplaque aux plaquettes circulantes ;

– la différence d'efficacité des systèmes thrombolytiques, tissulaires et circulants, au moment de la rupture de plaque. Si ces systèmes sont puissamment efficaces, le thrombus commencera a être lysé au moment même de sa formation et co-existeront ainsi pendant plusieurs heures, voire plusieurs jours, un processus thrombotique et un processus thrombolytique physiologique, pouvant conduire soit à une résorption du thrombus, soit à une progression lente et plus ou moins complète.

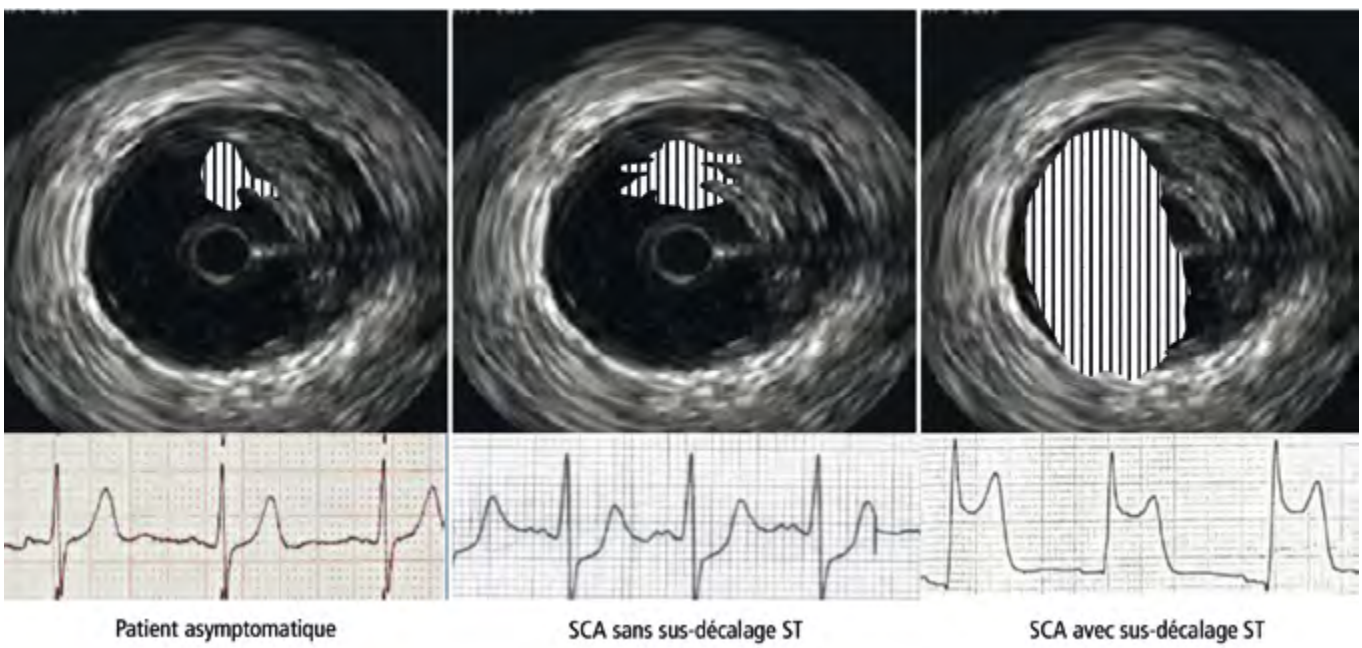


Figure 53-2 Phénomène d'athérothrombose. Zone rayée : thrombus.

L'existence d'une circulation collatérale préalablement établie est également de nature à limiter les conséquences d'une occlusion thrombotique, même brutale, et explique souvent que la rupture de plaque aboutit à un angor instable plutôt qu'à une nécrose.

Diagnostic et conduite à tenir
(Annexe 1)

Le diagnostic des SCA repose sur le triptyque : interrogatoire, électrocardiogramme et biologie (Figure 53-3), parfois aidée par l'échocardiographie. Dès les premiers instants de la prise en charge, il faut initier une conduite à tenir adaptée, collant aux recommandations (Figure 53-4).

Diagnostic de syndrome coronarien aigu ST+

Il s'agit du diagnostic de l'infarctus du myocarde transmural, selon l'ancienne dénomination, qui est posé devant l'association d'une douleur thoracique prolongée et d'un sus-décalage du segment ST de plus de 2 mm dans au moins deux dérivations concordantes, ne régressant pas sous trinitrine. L'élévation des enzymes ou des protéines myocardiques ne viendra que confirmer secondairement le diagnostic, alors que les moyens thérapeutiques, visant à recanaliser l'artère responsable de l'infarctus, auront été mis en œuvre précocement (Figure 53-5).

Diagnostic de syndrome coronarien aigu sans ST+

Le diagnostic de SCA sans ST+ reste plus difficile. En effet, il s'agit d'un cadre moins bien défini puisqu'il englobe les syndromes cliniques se situant entre l'angor stable et l'infarctus du myocarde chez des malades coronariens selon Braunwald [2]. La difficulté de ce diagnostic est soulignée par la part non négligeable de coronarographies considérées comme normales dans l'ensemble des

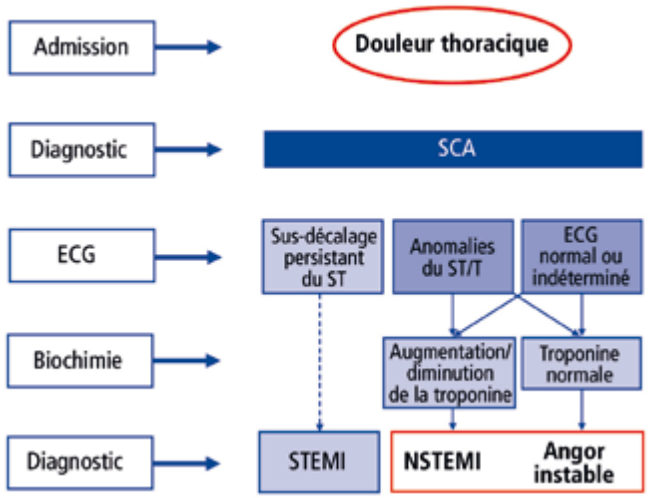


Figure 53-3 Diagnostic du syndrome coronarien aigu reposant sur l'interrogatoire, l'électrocardiogramme et la biologie avec la mesure de la troponine.

publications concernant l'angor instable, à la différence de l'angor stable. Si la part du spasme peut intervenir dans ces formes à coronaires angiographiquement normales, il peut également s'agir d'une interprétation difficile des douleurs thoraciques ou des anomalies électrocardiographiques. Ce diagnostic difficile a conduit Eugène Braunwald à proposer une classification en fonction du polymorphisme de ce syndrome clinique qui, appliquée avec rigueur, conduit à 54 cas de figures possibles (Tableau 53-I). Une attitude pragmatique consiste en fait à réaliser une stratification du risque faisant intervenir des indices cliniques et paracliniques afin de reconnaître les patients à haut risque d'événements graves et d'adapter le traitement médical et/ou interventionnel.

Critères cliniques

L'interrogatoire recherche les facteurs de risque d'athéroscléroses et des données à valeur pronostique péjorative : âge, sexe masculin, notion d'angor préexistant, antécédents d'infarctus...

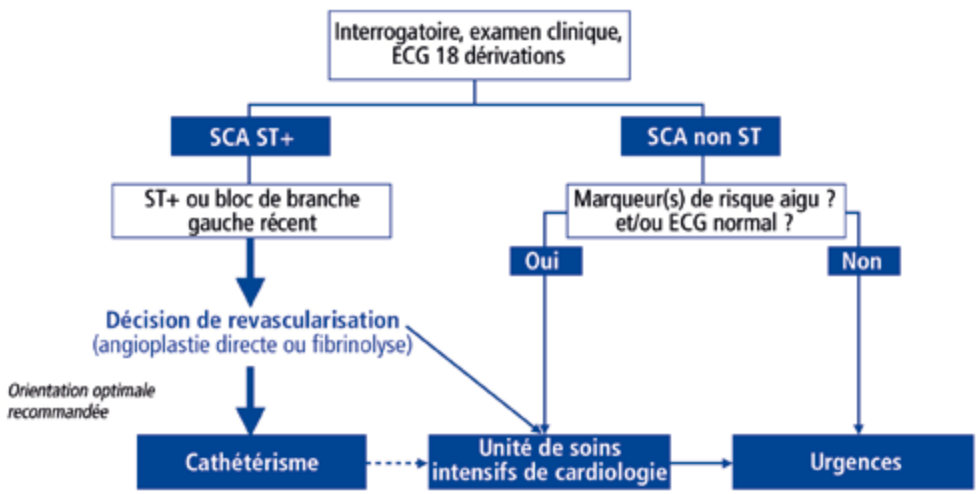


Figure 53-4 Orientation devant un SCA dès la prise en charge médicale par le SAMU, d'après les recommandations HAS de la prise en charge des SCA, 2007.

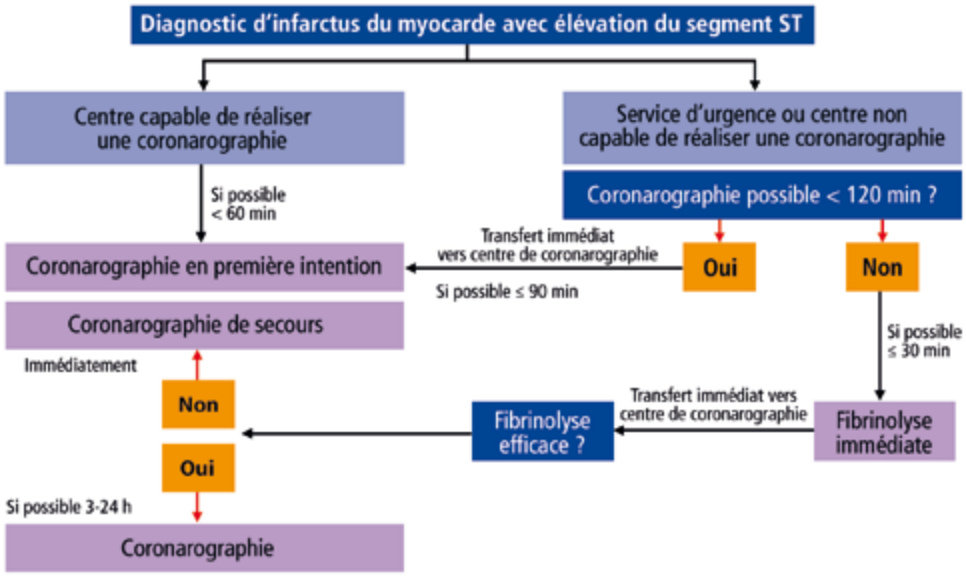


Figure 53-5 Schéma de prise en charge des syndromes coronaires aigus ST+.
Le choix de la thérapeutique de reperfusion dépend du délai de prise en charge par rapport au début de la douleur et du temps de transfert et de réalisation de l'angioplastie. Moins de 3 heures après le début de la douleur : choix des techniques. Entre 3 et 12 heures, l'angioplastie primaire est préférée, sous réserve que le patient puisse être transféré en 45 minutes (le temps de réalisation de l'angioplastie est considéré comme étant de 45 minutes). APL : angioplastie ; CI : contre-indication ; TL : thrombolyse, d'après les recommandations de la Société européenne de cardiologie, 2012.

Tableau 53-I Critères de la classification de Braunwald.

Sévérité
Classe I : angor de novo ou crescendo, sans douleur de repos
Classe II : angor de repos mais sans manifestation depuis 48 heures
Classe III : angor de repos avec épisodes douloureux datant de moins de 48 heures
Circonstances cliniques
Classe A : angor instable secondaire (anémie, infection, fièvre, hypotension, troubles du rythme, thyréotoxicose, hypoxémie…)
Classe B : angor instable primitif
Classe C : angor instable postinfarctus (délai inférieur à 2 semaines)
Importance du traitement
1. En l'absence de traitement ou avec traitement minimum
2. Sous traitement classique d'angor stable
3. Sous un traitement maximal (trithérapie avec dérivés nitrés par voie intraveineuse)

À partir de la classification de Braunwald [2] qui comprend trois classes en fonction de la présence d'un angor de repos dans les 48 heures précédant l'hospitalisation, on peut définir trois niveaux de risque [3] : élevé, intermédiaire et faible (Tableau 53-II). Le facteur clinique de plus mauvais pronostic est la présence d'un angor de repos avec douleur thoracique de repos persistant plus de 20 minutes, datant de moins de 48 heures avant l'admission. Les patients à faible risque représentent entre 6 et 15 % des patients en angor instable avec un taux d'événements (mortalité ou infarctus du myocarde) inférieur à 1 % à J30. Les patients avec un risque intermédiaire représentent 54 % des patients en angor instable et le taux d'événements est de 7 % à J30 [4].

Électrocardiogramme

Il reste l'élément clé et doit être suivi d'un monitorage dans les heures qui suivent l'hospitalisation. Les anomalies de la repolarisation ne possèdent pas la même valeur pronostique selon qu'elles intéressent le segment ST ou l'onde T. Plusieurs études GUSTO IIA, GUSTO IIB, TIMI IIIB ont démontré que la présence d'un sus-décalage du segment ST, plus ou moins associé à un sous-décalage du segment ST, est le facteur électrocardiographique de plus mauvais pronostic. Le sous-décalage isolé du segment ST et l'inversion de l'onde T isolée sont à moindre risque. La mortalité est aussi influencée par l'étendue des modifications électrocardiographiques et l'importance du sus ou du sous-décalage du segment ST. Dans l'étude GUSTO IIB, la mortalité des patients en angor instable est plus élevée chez ceux qui présentent un sus-décalage du segment ST par rapport au groupe avec sous-décalage du segment ST à J30 (6,1 % contre 3,8 % ; $p < 0,001$) et à 6 mois (8,0 % contre 7,7 % ; $p < 0,01$). Cependant, à un an la mortalité ne diffère plus entre les deux groupes. L'existence d'un bloc de branche gauche complet à l'admission pour angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q possède également une forte valeur pronostique, le nombre de décès ou d'infarctus du myocarde après un an de suivi dans l'étude TIMI IIIB étant alors de 23 %, alors qu'il est de 16 % en présence d'un sus- ou sous-décalage de ST supérieur à 0,5 mm, de 7 % en présence d'une inversion de l'onde T et de 8 % si l'électrocardiogramme est normal ou inchangé. Ainsi, l'inversion de l'onde T dans cette étude n'est pas un facteur prédictif d'événements cardiovasculaires supplémentaires par rapport au recueil des seules données cliniques.

Marqueurs biologiques

En l'absence d'infarctus transmural, c'est l'évolution de la troponine plus spécifique que les CPK-MB qui différenciera le simple

Tableau 53-II Niveaux de risque selon la classification de Braunwald.

Risque d'événement cardiovasculaire élevé
Douleur thoracique de repos persistante > 20 min
Œdème pulmonaire
Angor associé à une aggravation d'une insuffisance mitrale
Angor de repos associé à des modifications ECG 1 mm
Angor avec hypotension, B3 ou crépitants
Risque d'événement cardiovasculaire intermédiaire
Douleur thoracique de repos résolutive
Angor de repos > 20 min résolutif sous nitrés
Angor associé à des modifications du segment ST
Angor de novo classe III/IV < 2 semaines, angor nocturne
Onde Q ou sous-décalage du ST > 1 mm dans plusieurs dérivations
HTA, diabète, dyslipidémie
Âge > 65 ans
Risque d'événement cardiovasculaire faible
Augmentation de la fréquence, sévérité, durée des crises d'angor
Angor provoqué (faible seuil)
Angor de novo (2 semaines à 2 mois)
ECG normal ou inchangé

Tableau 53-III Causes possibles d'élévation de la troponine non liée à un syndrome coronaire.

Dysfonction rénale aiguë ou chronique
Insuffisance cardiaque congestive sévère, aiguë ou chronique
Crise hypertensive
Tachy- ou brady-arythmies
Embolie pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire sévère
Maladie inflammatoire (exemple : myocardite)
Maladies neurologiques aiguës (exemple : accident vasculaire cérébral ou hémorragie méningée)
Dissection aortique, maladie valvulaire aortique, cardiomyopathie hypertrophique
Contusion myocardique, *pacing*, cardioversion, biopsie myocardique
Hypothyroïdie
Syndrome de tako-tsubo
Maladie infiltrative (amyloïdose, hémochromatose, sarcoïdose, sclérodermie)
Toxicité (adriamycine, 5-fluorouracile, herceptine, venin de serpent)
Brûlure, si supérieure à 30 % de la surface corporelle
Rhabdomyolyse
Patient de réanimation, particulièrement avec détresse respiratoire ou sepsis

angor instable de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du ST où ces dernières s'élèvent. Plusieurs études concordantes indiquent que l'élévation de la troponine T ou I dans l'angor instable représente un puissant facteur de mauvais pronostic de survenue d'événements cardiovasculaires à court, moyen et long termes (GUSTO IIA, TIMI III). Le recueil précoce de ces marqueurs biologiques à l'admission, puis jusqu'à la 12e heure, permet ainsi d'identifier rapidement les patients présentant un infarctus du myocarde et ceux présentant un angor instable à haut risque d'événements cardiovasculaires. Néanmoins, il existe des élévations de troponines dans d'autres situations (Tableau 53-III).

La C-réactive protéine (CRP) ultrasensible est également un facteur de mauvais pronostic dans l'angor instable, confortant la théorie de l'inflammation à l'origine de la déstabilisation de la plaque. Dans une étude [5] portant sur 2121 patients en angor stable et instable, suivis pendant deux ans, les patients présentant une CRP supérieure à 3,6 mg/L ont présenté deux fois plus d'événements coronaires (infarctus du myocarde ou mort subite).

Échocardiogramme

L'échocardiographie permet d'apprécier l'état de la fonction systolique ventriculaire gauche qui est un élément important pour fixer le pronostic. Une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 45 % constitue en effet un élément de mauvais pronostic. De plus, cet examen permet une étude de la cinétique segmentaire du ventricule gauche et apporte de riches renseignements pour le diagnostic différentiel par l'analyse du péricarde et de l'aorte initiale.

Stratification du risque

La classification de Braunwald étant difficile à appliquer en pratique, en fonction des données cliniques, électrocardiographiques et du dosage de la troponine à l'admission et jusqu'à la 12e heure, les patients présentant un SCA sans ST+ pourront être divisés en trois groupes :

– les patients à risque élevé, définis par l'association d'un électrocardiogramme anormal, avec sus- ou sous-décalage du segment ST supérieur à 0,5 mm ou bloc de branche gauche, et d'une troponine élevée. Ils devront être admis dans une unité cardiologique de soins intensifs et subir rapidement un contrôle coronarographique ;

– les patients à risque intermédiaire, constitués de deux sous-groupes : les patients présentant un électrocardiogramme anormal avec une troponine normale et les patients présentant un électrocardiogramme normal avec une troponine élevée. Ces patients devront être hospitalisés. Si la troponine est franchement élevée, ils rejoignent les patients à haut risque devant bénéficier d'un contrôle coronarographique rapide. Si la troponine reste normale, ils sont traités médicalement et en l'absence d'angor réfractaire bénéficient dans les 48 premières heures d'un test d'ischémie (épreuve d'effort, scintigraphie myocardique ou échocardiographie de stress) déterminant l'étendue de l'ischémie myocardique et la nécessité d'un contrôle coronarographique ;

– les patients à faible risque, avec un électrocardiogramme normal et une troponine normale à deux reprises distantes de 3 à 6 heures, sont traités médicalement. Une hospitalisation ne s'impose pas, le diagnostic de maladie coronaire devant être évalué par un test d'ischémie sans traitement anti-angineux.

Cette stratification du risque permet de définir une stratégie thérapeutique avec angioplastie rapide, différée.

Examens complémentaires

Ces examens comportent d'une part les examens à la recherche d'une ischémie myocardique, épreuve d'effort, scintigraphie myocardique, IRM ou échocardiographie de stress/effort et d'autre part le coroscanner ou la coronarographie qui apprécient

l'anatomie coronaire et la sévérité de l'atteinte coronarienne. La stratification du risque basée sur les données cliniques, électrocardiographiques et biologiques permet de déterminer pour chaque patient le schéma de réalisation de ces examens.

IMAGERIE NON INVASIVE

Électrocardiogramme d'effort Cinq critères de mauvais pronostic ont été décrits par Braunwald [3] lors de la réalisation d'une épreuve d'effort au décours d'un épisode d'angor instable : sus-décalage du segment ST, hypotension artérielle, tachycardie ventriculaire, importance du sous-décalage du segment ST pour une faible charge et faible capacité d'effort. L'obtention de ces critères doit conduire à un contrôle coronarographique rapide.

Scintigraphie myocardique Deux études prospectives ont montré la bonne valeur pronostique de la scintigraphie myocardique à l'effort [6] et au dipyridamole [7] après un épisode d'angor instable traité médicalement. Après un suivi moyen de un an, seulement 2 % des patients avec une scintigraphie myocardique d'effort normale ont présenté un infarctus non fatal ou un décès d'origine cardiaque, alors que ce taux était de 14 % chez ceux ayant une scin-tigraphie myocardique d'effort anormale ($p < 0,05$). L'existence d'un défect réversible à la scintigraphie myocardique était associée à un taux d'événements de 25 %, alors qu'un défect irréversible n'était pas lié à un mauvais pronostic. En analyse multivariée, la présence d'un défect réversible était un facteur indépendant de risque de survenue d'un événement cardiovasculaire. Pour les patients en angor instable incapables de réaliser un effort, le risque de présenter un événement cardiovasculaire à deux ans était de 10 % en cas de scintigraphie myocardique sensibilisée par une injection de dipyridamole normale et de 69 % en cas d'anomalie ($p < 0,01$). Cependant, les conclusions de ces études ne portent que sur des patients en angor instable à risque intermédiaire ou faible, stabilisés par le seul traitement médical.

IRM cardiaque L'imagerie par résonance magnétique cardiaque permet d'intégrer l'évaluation de la fonction et de la perfusion, ainsi que la détection de la cicatrice tissulaire en une seule séance, mais cette technique d'imagerie n'est pas encore largement disponible. Diverses études ont démontré l'utilité de l'IRM cardiaque afin d'exclure ou de détecter un SCA. En outre, l'IRM cardiaque est utile pour évaluer la viabilité myocardique, pour détecter une myocardite et poser le diagnostic de syndrome de tako-tsubo.

Scanner coronaire Le coroscanner n'est pas actuellement utilisé pour la détection de l'ischémie, mais offre une vision directe non invasive des artères coronaires. Par conséquent, cette technique a le potentiel d'exclure la présence d'une coronaropathie tout au moins proximale. En conséquence, le coroscanner, s'il est disponible, présente un niveau suffisant d'expertise pour exclure un SCA chez les patients à plus faible risque.

IMAGERIE INVASIVE (CORONAROGRAPHIE)

Deux attitudes s'opposent quant au mode de réalisation d'une coronarographie chez les patients présentant un SCA sans ST+ : coronarographie en première intention à tous les patients en angor instable ou coronarographie en 2e intention après stratification du risque si les tests de recherche d'une ischémie myocardique l'imposent. Pour les premiers, la coronarographie est considérée comme un examen diagnostique, ce qui rend compte de la fréquence non négligeable des angors instables à coronaires un acte préthérapeutique renseignant sur l'extension des lésions coronaires, le degré de sténose, la présence d'un thrombus et permettant de porter l'indication d'une revascularisation.

Ainsi, l'angiographie coronaire, en conjonction avec les résultats de l'ECG et les anomalies de la cinétique segmentaire, permet souvent l'identification de la lésion cible. Parmi les caractéristiques angiographiques typiques des plaques, retenons les lésions excentrées, des bords irréguliers, des ulcérations, un défect intraluminal évocateur de la présence d'un thrombus intracoronaire. Pour les lésions dont la gravité est difficile à évaluer, l'échographie intravasculaire ou la mesure de la réserve de débit fractionnaire (FFR) sont des techniques utiles pour décider de la stratégie thérapeutique.

Le choix du site d'accès vasculaire dépend de l'expertise de l'opérateur et de la préférence locale, mais, en raison de l'impact important des saignements sur les résultats cliniques chez ces patients, le choix peut devenir important. Depuis que l'approche radiale a montré une réduction du risque d'hémorragie par rapport à l'approche fémorale, ce site d'accès est privilégié chez les patients à haut risque de saignement, à condition que l'opérateur ait suffisamment d'expérience avec cette technique. L'approche radiale a un risque plus faible d'hématomes importants au prix de plus de rayonnement pour le patient et le personnel. L'approche fémorale peut être préférée chez les patients hémodynamiquement instables pour faciliter l'utilisation du ballonnet de contre-pulsion intra-aortique.

Alors que plusieurs études n'avaient pu démontrer l'intérêt de la réalisation d'un contrôle coronarographique précoce chez les patients en angor instable, l'étude FRISCK II témoigne du bénéfice apporté par une stratégie invasive initiale chez les patients à risque élevé ou intermédiaire présentant des signes électriques d'ischémie myocardique et/ou une élévation des marqueurs biologiques. Dans le registre Oasis portant sur 7987 patients en angor instable ou avec un infarctus sans onde Q, où la mortalité est de 4,7 % à J7 et de 11 % à 6 mois, il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne la mortalité cardiovasculaire, le nombre d'infarctus (11 % versus 9,6 %) et le nombre d'AVC (1,6 versus 1,1 %) à six mois entre les patients bénéficiant ou non d'une coronarographie dès l'admission. Le taux d'angor réfractaire à J7 et de ré-hospitalisation pour angor instable à six mois est cependant moins élevé dans le groupe traitement interventionnel. Dans l'étude TIMI IIIB, comparant le traitement médical au traitement interventionnel (angioplastie ou chirurgie) dans l'angor instable, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour la mortalité et l'infarctus à six semaines (7,8 % versus 8,2 %) et à un an (12,2 versus 10,8 %). Il existe cependant une diminution de la durée des jours d'hospitalisation et du nombre de réhospitalisation à six semaines dans le groupe interventionnel (7,8 versus 14,1 % ; $p < 0,001$). Quant à l'étude VANQWISH, qui connaît de nombreuses limites méthodologiques, elle rapportait une diminution de la mortalité et du nombre d'infarctus en phase hospitalière et à un an dans le groupe traitement conservateur par rapport au groupe traitement interventionnel d'emblé. C'est finalement l'étude FRISC II qui est venue confirmer l'intérêt d'une stratégie initialement invasive basée sur un contrôle coronarographique rapide. C'est probablement une plus large utilisation des endoprothèses et un meilleur maniement des moyens médicamenteux qui expliquent cette différence entre les études et donnent aujourd'hui raison à la stratégie invasive dans la prise en charge de l'angor instable, en cas de signes électrocardiographiques d'ischémie myocardique et/ou d'augmentation des marqueurs biologiques de dommage myocardique.

Ainsi, un diagnostic précis d'angor instable, comportant une stratification du risque, où le dosage de la troponine joue un rôle essentiel, permet de trier (Figure 53-6) les patients à haut risque dès l'admission afin de les faire bénéficier d'une attitude interventionnelle capable de réduire la morbimortalité tout en assurant un meilleur rapport coût-bénéfice [8].

Traitement (Annexe 2)

Le traitement des SCA fait appel à l'institution précoce d'un traitement antithrombotique justifié par la formation d'une thrombose coronaire. Si les anti-agrégants et les antithrombotiques (héparine non fractionnée et héparine de bas poids moléculaire) constituent le traitement commun des SCA, le traitement spécifique dans le SCA ST+ est lié à la revascularisation de l'artère responsable par thrombolyse ou angioplastie. Les traitements associés comprendront systématiquement un bêtabloquant en l'absence de contre-indication, un IEC/ARA2, une statine, un antagoniste du récepteur à l'aldostérone lorsqu'il y a une insuffisance cardiaque, parfois un dérivé nitré et plus rarement un inhibiteur calcique.

Traitement des syndromes coronariens non ST+

L'objectif essentiel de la stratégie thérapeutique initiale est la neutralisation rapide de l'activation des plaquettes et des systèmes de la coagulation par les antithrombotiques, l'angor instable étant le plus souvent secondaire à une rupture de plaque à l'origine de la formation d'un thrombus fibrinoplaquettaire généralement non occlusif auquel s'ajoutent des phénomènes vasospastiques. Le traitement anti-angineux a pour but, quant à lui, de soulager les symptômes, diminuer les besoins en oxygène du myocarde, supprimer les phénomènes vasomoteurs et réduire les contraintes imposées à la plaque instable. Il a cependant moins de chance d'influer nettement sur le pronostic que le traitement antithrombotique. Le but ultime est d'éviter la nécrose myocardique.

Antithrombotiques

La thrombolyse intraveineuse a été abandonnée depuis l'étude TIMI IIIB. En effet par rapport au placebo, le tPA a augmenté significativement le taux de décès ou d'infarctus à la 6e semaine dans le groupe des angors instables, alors qu'il avait un effet neutre dans le groupe des non-STEMI.

L'héparine associée à l'aspirine était jusqu'à ces dernières années administrée sous sa forme non fractionnée par voie veineuse continue à la seringue électrique. Des essais récents ont démontré l'intérêt des héparines de bas poids moléculaire en remplacement de l'héparine non fractionnée lorsqu'il n'y a pas de contre-indication. Dans un premier essai, l'étude FRISC, la daltéparine a fait jeu égal avec l'héparine non fractionnée et s'est montrée supérieure au placebo chez les patients recevant de l'aspirine. Mais c'est surtout l'étude ESSENCE, menée chez 3171 patients, qui a montré la supériorité de l'énoxaparine par rapport à l'héparine non fractionnée, en diminuant le risque combiné de décès, d'infarctus ou de récidive angineuse au 14e jour, à un mois et à un an [9]. La supériorité apparente de l'énoxaparine sur la daltéparine pourrait être liée à un rapport activité anti-Xa/activité antithrombine plus élevé.

L'aspirine a un rôle bénéfique qui n'est plus contesté depuis la méta-analyse de Yusuf. Elle diminue de 40 % le risque d'infarctus et de 42 % la mortalité d'origine cardiaque. Si la posologie

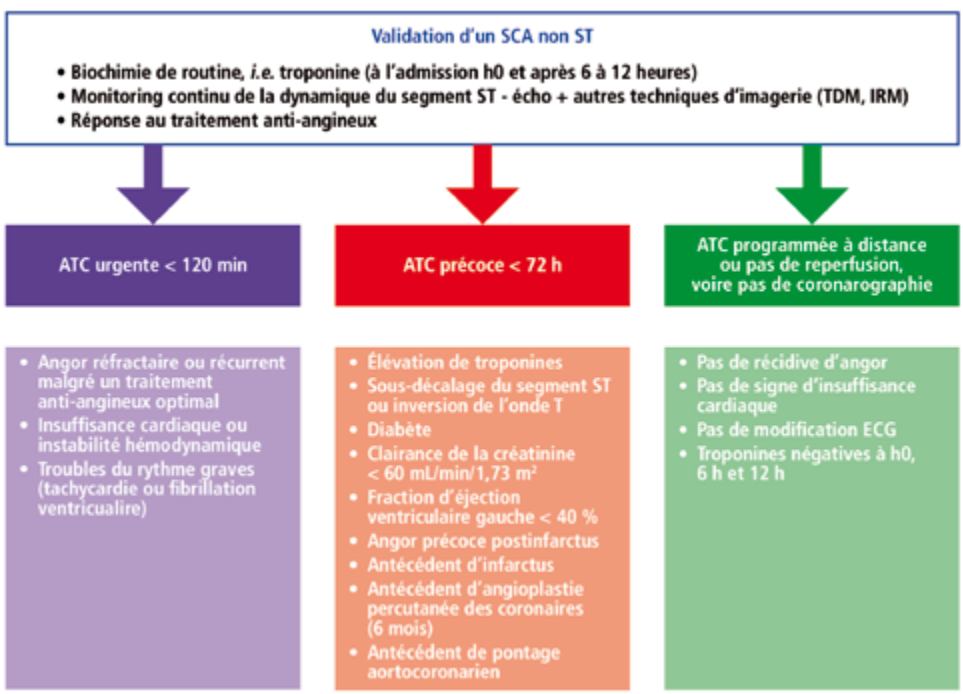


Figure 53-6 Syndrome coronaire aigu (SCA) non ST : stratégie de prise en charge.
Les recommandations actuelles différencient les SCA non ST qui justifient une angioplastie (ATC) urgente, précoce ou différée. Ces deux dernières catégories sont les plus fréquentes.

optimale reste inconnue et la dose usuelle est de 160 mg/j, la dose de 75 mg/j utilisée dans l'étude FRISC a suffi pour réduire d'environ 60 % le risque de décès et d'infarctus au 5e jour et au 3e mois. En cas d'allergie, les protocoles de désensibilisation sont très efficaces.

INHIBITEURS DES RÉCEPTEURS P2Y12

Les recommandations de septembre 2011 sont présentées dans le Tableau 53-IV.

Clopidogrel La ticlopidine a été la première thiénopyridine à être étudiée dans les SCA, mais a été remplacée par le clopidogrel en raison des effets secondaires. Le clopidogrel est utilisé dans tous les SCA et particulièrement les non-ST+ pour prévenir les événements récurrents (CURE). Le clopidogrel est utilisé en dose de charge de 300 mg suivie par 75 mg en entretien quotidien pour les 9-12 mois, en plus de l'aspirine pour réduire l'incidence des décès cardiovasculaires et d'IDM non fatal ou AVC comparé à l'aspirine seule (9,3 % versus 11,4 % ; RR = 0,80 ; IC 95 % 0,72 à 0,90 ; p = 0,001) chez les patients avec ACS-NST+ associés avec élévation des marqueurs cardiaques ou dépression du segment ST sur l'ECG. Le bénéfice a été constant au cours des trente premiers jours, jusqu'au 12e mois. Il peut y avoir un effet rebond des événements après l'arrêt du clopidogrel, cependant, il n'existe pas de preuves solides pour soutenir un traitement au-delà de douze mois.

La dose de 600 mg de charge du clopidogrel permet un début d'action plus rapide et un plus puissant effet inhibiteur que la dose de 300 mg. Une dose d'entretien quotidienne de 150 mg de clopidogrel permet un effet inhibiteur légèrement plus grand et plus cohérent par rapport à la dose de 75 mg. Dans l'étude CURRENT-OASIS, le clopidogrel administré en dose de 600 mg suivie de 150 mg par jour pendant 7 jours et 75 mg par jour a été comparé, avec les doses conventionnelles chez les patients atteints de SCA ST+ ou NSTEMI. Globalement, le régime de dose plus élevée n'était pas plus efficace que la posologie traditionnelle, avec un taux à trente jours similaire pour le critère composite de décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IDM) ou d'AVC mais a été associé à des taux de saignements majeurs augmentés à trente jours. Une sous-analyse préspécifiée de 17 263 patients (dont 63,1 % avec ACS NST+) subissant une ATC a démontré une réduction du critère primaire combiné de décès cardiovasculaire/infarctus du myocarde. De plus, le taux de thrombose de stent a été significativement réduit, indépendamment de la nature de l'endoprothèse, ce qui peut justifier chez certains patients cette attitude.

Il existe cependant une grande variabilité dans la réponse pharmacodynamique au clopidogrel liée à plusieurs facteurs. Le clopidogrel est transformé en son métabolite actif à travers deux étapes dans le foie, qui sont dépendantes du cytochrome P450 (CYP) dont le CYP3A4 et CYP2C19. En conséquence, l'efficacité du métabolite actif varie considérablement entre les individus et est influencée (parmi d'autres facteurs comme l'âge, le statut diabétique, et la fonction rénale) par des variations génétiques qui affectent la glycoprotéine P, et la fonction du CYP2C19 réduisant l'agrégation plaquettaire à l'origine d'un risque accru d'événements cardiovasculaires, bien que des rapports contradictoires ont été publiés sur ce problème. Bien que les tests génétiques ne sont pas systématiques en pratique clinique, des efforts ont été faits pour identifier les mauvais répondeurs au clopidogrel par analyse de la fonction plaquettaire ex vivo. Dans la seule étude randomisée d'adaptation des doses de clopidogrel en fonction de la réactivité plaquettaire résiduelle, aucun avantage clinique n'a été obtenu en augmentant la dose de clopidogrel chez les patients avec une réponse faible en dépit d'une modeste augmentation de l'inhibition [10]. Plusieurs essais actuellement en cours pourraient clarifier l'impact de l'adaptation thérapeutique sur la base des résultats des tests de réactivité plaquettaire, mais, jusqu'à présent, l'utilisation clinique de routine des tests de la fonction plaquettaire pour le clopidogrel chez les patients traités pour SCA ne peut être recommandée. L'étude ARTIC n'a pas démontré de bénéfice à cette stratégie dernièrement. Ce d'autant que de nouvelles molécules voient le jour.

Concernant les inhibiteurs de la pompe à protons qui inhibent le CYP2C19, notamment l'oméprazole qui induit une diminution de l'effet du clopidogrel in vivo, il n'existe actuellement aucune preuve clinique concluante que la co-administration d'inhibiteurs de la pompe à protons et du clopidogrel augmente le risque des événements [11]. Il n'y a pas d'augmentation des taux d'événements ischémiques, mais en revanche un taux réduit d'hémorragie digestive haute a été observé avec l'oméprazole.

Prasugrel Le prasugrel nécessite deux étapes métaboliques pour la formation de ses métabolites actifs. Par conséquent le prasugrel produit une action plus rapide et cohérente de l'inhibition des plaquettes par rapport au clopidogrel [12]. La réponse au prasugrel

Tableau 53-IV Recommandations de classe 1 de la Société européenne de cardiologie (2011) pour l'utilisation des agents antiplaquettaires oraux au cours d'un SCA sans sus-décalage persistant du segment ST.

L'aspirine doit être donnée à tous les patients sans contre-indication à une dose de charge initiale de 150-300 mg et une dose d'entretien de 75-100 mg par jour à long terme indépendamment de la stratégie de traitement
Un inhibiteur de P2Y12 devrait être ajouté à l'aspirine dès que possible et maintenu pendant 12 mois, sauf s'il existe des contre-indications comme le risque de saignement excessif
Un inhibiteur de la pompe à protons (de préférence pas l'oméprazole) en combinaison avec la double anti-agrégation plaquettaire est recommandé chez les patients ayant des antécédents d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère gastroduodénal et approprié pour les patients avec de multiples autres facteurs de risque (infection par *Helicobacter pylori*, âge ≥ 65 ans, utilisation simultanée des anticoagulants ou des stéroïdes)
Le retrait prolongé ou permanent d'inhibiteurs de P2Y12 dans les 12 mois après l'événement initial est déconseillé à moins que cliniquement indiqué
Le ticagrélor (180 mg dose de charge, 90 mg deux fois par jour) est recommandé pour tous les patients à risques modéré et élevé d'événements ischémiques (exemple : troponines élevées), indépendamment de la stratégie de traitement initial et y compris ceux prétraités par clopidogrel (qui devrait être interrompu lorsque le ticagrélor est initié)
Le prasugrel (60 mg dose de charge, 10 mg par jour) est recommandé pour les patients P2Y12 inhibiteurs naïfs (surtout les diabétiques) dans lesquels l'anatomie coronaire est connue et qui bénéficient d'une ATC sauf s'il y a un risque élevé d'hémorragie mortelle ou d'autres contre-indications
Le clopidogrel (dose de charge de 300 mg, 75 mg par jour) est recommandé pour les patients qui ne peuvent pas recevoir le ticagrélor ou le prasugrel. Une dose de charge de 600 mg de clopidogrel (ou un complément de 300 mg de dose à la suite d'une première PCI) est recommandée pour les patients programmés pour une stratégie invasive lorsque le ticagrélor ou le prasugrel ne sont pas une option acceptable

ne semble pas être affectée de façon significative par les inhibiteurs CYP, y compris les inhibiteurs de la pompe à protons. Dans l'étude TRITON-TIMI 38, une dose de charge de 60 mg de prasugrel suivie par 10 mg par jour a été comparée avec du clopidogrel 300 mg en dose de charge puis 75 mg par jour chez des patients subissant une ATC, soit primaire pour un SCA ST+ ou chez des patients à risque modéré à élevé avec un SCA NST [13]. Le critère composite d'évaluation principale (décès cardiovasculaire, IDM non fatal ou AVC) est survenu chez 11,2 % des patients traités par clopidogrel et chez 9,3 % des patients traités par prasugrel (HR 0,82, IC 95 % 0,73-0,93 ; p = 0,002), essentiellement marqué par une réduction significative du risque d'IDM sans aucune différence dans les taux d'accident vasculaire non fatal ou cardiovasculaire et décès. Dans toute la cohorte, le taux de thrombose de stent certaine ou probable a été significativement réduit dans le groupe prasugrel comparé au clopidogrel (1,1 % versus 2,4 %, respectivement ; HR 0,48 ; IC 95 % 0,36-0,64 ; p = 0,001). Les hémorragies mortelles étaient significativement augmentées sous prasugrel, avec 1,4 % contre 0,9 % (HR 1,52, IC 95 % 1,8-2,13 ; p = 0,01), comparées au clopidogrel. Il y avait des preuves du préjudice net avec le prasugrel chez les patients ayant des antécédents cérébrovasculaires. De plus, il n'y avait aucun bénéfice clinique apparent, chez les patients de plus de 75 ans et chez les patients à faible poids corporel (60 kg). Un grand avantage sans risque accru de saignements a été observé chez les patients diabétiques. Ces derniers points ont conduit à préciser les indications du prasugrel en pratique quotidienne.

Ticagrélor Le ticagrélor est un inhibiteur oral, réversible du P2Y12 avec une demi-vie plasmatique de 12 heures. Le niveau d'inhibition du P2Y12 est déterminé par le ticagrélor plasmatique et, dans une moindre mesure, par un métabolite actif. Comme le prasugrel, il a une action plus rapide par rapport au clopidogrel. Dans l'étude PLATO, les patients avec SCA NST à risque modéré à élevé ou SCA ST+ prévu pour ATC primaire ont été randomisés en recevant soit du clopidogrel 75 mg par jour après une dose de charge de 300 mg, soit du ticagrélor à 180 mg en dose de charge suivie par 90 mg deux fois par jour [14]. Les patients subissant une ATC ont été autorisés à recevoir une dose additionnelle de 300 mg de clopidogrel (dose de charge totale de 600 mg) ou son placebo, et aussi de 90 mg de ticagrélor (ou son placebo). Le traitement a été poursuivi pendant douze mois, avec un minimum de traitement de six mois, et la durée médiane de l'étude a été de neuf mois. Le critère primaire composé d'efficacité (décès d'origine vasculaire, IDM ou AVC) a été réduit de 11,7 % dans le groupe clopidogrel à 9,8 % dans le groupe ticagrélor (HR 0,84 ; IC 95 % : 0,77-0,92 ; p = 0,001). Il n'y avait aucune différence significative dans le taux d'AVC. Le taux de thrombose de stent a été réduit de 1,9 % à 1,3 % (p = 0,01) et la mortalité totale de 5,9 % à 4,5 % (p = 0,001). Dans l'ensemble, il n'y a eu aucune différence significative des taux de saignements majeurs entre le clopidogrel et le ticagrélor (11,2 % versus 11,6 %, respectivement). Le taux des saignements mineurs a été augmenté avec le ticagrélor par rapport au clopidogrel.

INHIBITEURS DIRECTS DE LA THROMBINE

Dans l'étude GUSTO IIb, qui a inclus plus de 12 000 patients, l'hirudine (anti-IIa) n'a eu qu'un effet bénéfique modeste par rapport à l'héparine, en réduisant le taux d'infarctus au 30e jour au prix d'un risque hémorragique accru. L'hirudine a donné des résultats plus favorables dans l'étude OASIS, en diminuant l'incidence combinée des décès, infarctus ou angor réfractaire au 7e jour et à six mois [15]. Seule la bivalirudine a atteint une utilisation clinique. La bivalirudine se lie directement à la thrombine (facteur IIa) et inhibe ainsi la conversion du fibrinogène en fibrine induite par la thrombine. En revanche, là aussi, d'autres inhibiteurs de la thrombine oraux de synthèse (inhibiteurs spécifiques) sont en cours d'évaluation. L'inogatran ne s'est pas montré supérieur à l'héparine dans l'étude TRIM. Actuellement, les inhibiteurs directs de la thrombine ne sont pas utilisés en pratique courante dans le SCA mais sont en cours d'évaluation avec par exemple le dabigatran (anti-IIa) mais aussi le rivaroxaban et l'apixaban (anti-Xa).

ANTI-GP-IIB-IIIA

Les antagonistes des récepteurs glycoprotéiques IIb-IIIa ont représenté une avancée thérapeutique importante et ont pris une place de choix dans le traitement antithrombotique de l'angor instable [16] dans la dernière décennie. Ces molécules bloquent les récepteurs Gp IIb-IIIa, situés au niveau des plaquettes et qui constituent l'étape finale de l'agrégation plaquettaire, quelle que soit la voie d'activation. On en distingue deux grandes classes : les inhibiteurs non spécifiques (anticorps monoclonaux : abciximab) et les inhibiteurs spécifiques, qui regroupent des peptides cycliques (eptifibatide) et des agents peptidomimétiques (lamifiban, tirofiban). Les indications actuelles de la Société européenne de cardiologie ont été redéfinies à la fin de l'année 2011 pour l'utilisation des antagonistes des récepteurs IIb-IIIa plaquettaires [17]. Pour les indications dans le cadre des SCA NST en amont d'une coronarographie, la recommandation est de classe 3 et seule la mise en évidence d'une thrombose angiographique justifie leur utilisation (classe 1 pour l'abciximab et classe 2A pour le tirofiban et l'eptifibatide).

INHIBITEUR INDIRECT DE LA COAGULATION : FONDAPARINUX

L'appréciation de la place et de l'intérêt du fondaparinux 2,5 mg (inhibiteur indirect du facteur Xa) dans la prise en charge des SCA sans sus-décalage variait selon les recommandations cliniques européenne et américaine en 2007. Les recommandations de la Société européenne de cardiologie concernant la prise en charge des patients ont été actualisées en 2011. Désormais, ces recommandations indiquent clairement que le fondaparinux 2,5 mg n'est pas indiqué chez les patients nécessitant une prise en charge par une stratégie invasive (ICP) en urgence. Dans les autres situations, et à la suite des résultats de l'étude OASIS-5, le fondaparinux 2,5 mg est considéré comme le traitement de première intention (Grade I-A) ; les HBPM (énoxaparine) et les HNF ne sont recommandées que lorsque que le fondaparinux 2,5 mg n'est pas disponible. Au total, le fondaparinux 2,5 mg reste un traitement de 1re intention pour le traitement initial des SCA ST– lorsque la prise en charge est médicale ou lorsque la décision entre une stratégie invasive et une stratégie non invasive n'est pas encore prise, c'est-à-dire tant qu'une angioplastie n'est pas faite.

Anti-angineux

Les bêtabloquants représentent les anti-angineux de choix. Dans l'étude HINT et la méta-analyse de Yusuf, les bêtabloquants ont prouvé qu'ils diminuaient le risque d'évolution vers l'infarctus, mais ils n'ont pas abaissé la mortalité. En l'absence de contre-indications, ils sont systématiquement prescrits.

Les dérivés nitrés par voie intraveineuse étaient fréquemment utilisés, alors même qu'ils n'ont fait l'objet d'aucune étude de morbimortalité. De ce fait, leur utilisation est moins systématique.

La méta-analyse de Held a conclu à un effet neutre des inhibiteurs calciques sur le risque d'infarctus ou de décès. Il faut cependant distinguer d'une part, les dihydropyridines à durée brève qui se sont montrées délétères dans l'étude HINT, et d'autre part les anticalciques bradycardisants (diltiazem, vérapamil). Dans la classique étude de Gibson dédiée au traitement de l'infarctus sans onde Q, le diltiazem a diminué de moitié les récidives d'infarctus et la fréquence des angors réfractaires au cours des 14 premiers jours.

Traitements adjuvants

Les statines à forte posologie pourraient avoir un effet favorable au cours des syndromes coronariens aigus en stabilisant les plaques athéromateuses et en améliorant la fonction endothéliale. Dans l'étude MIRACL, l'administration de 80 mg/j d'atorvastatine dès les 24 à 96 premières heures d'hospitalisation chez des patients présentant un angor instable ou un infarctus sans onde Q chez lesquels une stratégie conservatrice était envisagée, c'est-à-dire chez lesquels il n'était pas prévu de réaliser une coronarographie précoce, a diminué par rapport au placebo de 16 % le critère primaire composite associant la survenue d'un décès, d'un infarctus non fatal, d'un arrêt cardiaque ressuscité ou d'une récidive d'épisode d'ischémie myocardique nécessitant une ré-hospitalisation en urgence ($p = 0{,}048$). L'essentiel de cet effet favorable est dû à une réduction de 26 % de survenue des récidives d'épisode d'ischémie myocardique nécessitant une ré-hospitalisation en urgence ($p = 0{,}02$). Il n'est cependant pas démontré qu'un tel bénéfice de l'atorvastatine serait retrouvé en cas de stratégie invasive.

TRAITEMENT AU LONG COURS APRÈS UN SCA

Au décours d'un syndrome coronaire aigu, la revascularisation doit être discutée (le moment de la revascularisation et les modalités, angioplastie ou pontage). Dans tous les cas, l'instauration des règles hygiénodiététiques est impérative, avec arrêt du tabagisme (sevrage si nécessaire médicamenteux), perte de poids, modifications qualitative et quantitative de l'alimentation, conseils d'activité physique régulière. Les thérapeutiques deviennent complexes et associent prévention de la thrombose et prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires.

Le traitement anti-agrégant repose sur l'aspirine donnée de façon définitive associée le plus souvent au clopidogrel dont la durée de prescription est généralement d'un an. Le registre CRUSADE (plus de 60 000 patients) montre une sous-prescription du clopidogrel en association à l'aspirine lors de la sortie hospitalière, notamment dans la population de patients n'ayant pas bénéficié d'angioplastie avec stent. Néanmoins, les nouveaux inhibiteurs des récepteurs P2Y12, prasugrel et ticagrélor, d'ores et déjà disponible pour le premier, vont prendre une part de plus en plus importante dans les années à venir.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont largement prescrits, soit en raison d'une altération de la fonction ventriculaire dans le cadre d'un infarctus du myocarde, soit dans un but de protection vasculaire (étude HOPE, ramipril ; étude EUROPA, périndopril). En cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le valsartan peut être utilisé en postinfarctus (étude VALIENTE) ou le telmisartan (étude ONTARGET) chez le sujet à haut risque coronarien.

Les statines sont devenues incontournables dans la prise en charge du patient coronarien aigu, bien que la majorité des essais aient été réalisés chez des patients stabilisés. L'objectif du LDL-cholestérol (cholestérol lié aux protéines de basse densité) à atteindre en prévention secondaire est inférieur à 1 g/L.

Les anti-ischémiques perdent de leur importance, en dehors de l'existence d'une éventuelle ischémie résiduelle. Le traitement de choix repose sur les bêtabloquants en postinfarctus. Dans les SCA non ST qui le nécessitent, tous les anti-ischémiques peuvent être prescrits, en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.

Conclusion

Dans la prise en charge des syndromes coronariens aigus, on peut actuellement conclure qu'une stratégie invasive précoce, c'est-à-dire avec coronarographie dès les premiers jours d'hospitalisation, est une option thérapeutique de choix, procurant un bénéfice précoce et soutenu chez les patients stratifiés comme à plus haut risque, présentant une modification du segment ST et/ou une élévation de la troponine. Chez les patients de plus bas risque, la stratégie invasive n'apparaît ni bénéfique, ni délétère par rapport à la stratégie conservatrice. Enfin, de nouveaux anticoagulants sont en cours d'investigation clinique dans les SCA. Des agents anti-Xa (apixaban et rivoraxaban) sont actuellement testés dans des études cliniques de phase III.

Traitement des SCA ST+ (STEMI)

La reperfusion coronaire précoce représente le meilleur garant de l'amélioration du pronostic de l'infarctus du myocarde tant à la phase aiguë qu'ultérieurement. En effet, en limitant l'étendue de la nécrose, elle limite l'altération de la fonction ventriculaire gauche. Une thrombose coronaire occlusive, faisant suite à la rupture d'une plaque, constituant dans 90 % des cas la cause de l'infarctus, la thrombolyse intraveineuse reste une méthode de reperfusion de choix. Bien que l'angioplastie primaire, réalisée dans des conditions optimales, donne des résultats supérieurs à ceux de la thrombolyse, cette dernière reste la méthode de reperfusion la plus répandue car elle n'est pas soumise aux mêmes contraintes logistiques. Si la prescription d'aspirine est actuellement systématique, avec l'arrivée des nouveaux inhibiteurs de P2Y12, les anti-Gp IIb-IIIa ont une place moins importante. Parmi les traitements adjuvants, certains tels les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion apportent un bénéfice supplémentaire démontré avec l'arrivée aussi de l'éplérénone ; d'autres, comme les dérivés nitrés ou le magnésium, restent controversés en prescription systématique. Quant aux inhibiteurs calciques, ils sont à éviter à la phase aiguë, en dehors des récidives ischémiques et de l'hypertension artérielle non contrôlée.

Antithrombotiques

La thrombolyse intraveineuse utilisait préférentiellement l'altéplase (tPA), activateur tissulaire du plasminogène obtenu par recombinaison génétique, qui était le thrombolytique de référence depuis l'étude GUSTO [18]. De nouveaux thrombolytiques, telle la ténectéplase (TNK), mutant à trois combinaisons de l'altéplase, qui se sont montrés au moins aussi efficaces que l'altéplase en termes de perméabilité coronaire, sont actuellement d'utilisation plus facile. Le mode d'administration simplifié en

bolus intraveineux unique de la ténectéplase, associé à son efficacité, en fait de lui le thrombolytique de choix. En effet, dans l'étude ASSENT-2, le taux de mortalité à trente jours est identique sous ténectéplase et altéplase [18].

En pratique, le bénéfice du traitement thrombolytique étant d'autant plus grand que la reperfusion coronaire est plus précoce, réalisé dans les 6 premières heures après le début des symptômes, le traitement thrombolytique devra être mis en œuvre autant que faire se peut en pré-hospitalier. Actuellement c'est la ténectéplase, en bolus intraveineux unique de 30 à 50 mg en fonction du poids corporel, qui est le thrombolytique de choix en administration pré-hospitalière. Les résultats récents de l'étude CAPTIM jusqu'à 5 ans [19] confortent l'intérêt de la thrombolyse pré-hospitalière puisque les résultats du critère principal sont similaires, que les patients aient bénéficié d'une angioplastie primaire ou d'une thrombolyse pré-hospitalière. De plus, il semble que ces résultats soient maintenus à long terme [20] lorsque la thrombolyse pré-hospitalière est suivie d'une angioplastie de la lésion responsable de l'infarctus.

L'observation des contre-indications du traitement thrombolytique est le meilleur garant de la prévention des risques d'hémorragie.

L'héparine s'était montrée bénéfique avant l'ère de la thrombolyse dans la méta-analyse de Collins. Son intérêt n'avait pas paru évident lorsqu'elle était associée, en intraveineux ou en sous-cutané, à la streptokinase dans les études GISSI II, ISIS III, et GUSTO I. En revanche, une héparinothérapie intraveineuse immédiate et efficace pendant les premières 48 heures est recommandée chez les patients thrombolysés par altéplase. Plusieurs essais ont montré en effet que l'héparine diminuait les ré-occlusions précoces observées après l'administration d'altéplase. Il est probable aux vues de l'étude HART II que les héparines de bas poids moléculaire fassent au moins aussi bien à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Dans l'étude ASSENT-3, une dose standard de l'énoxaparine donnée en association avec la ténectéplase pour un maximum de sept jours a réduit le risque de récidive d'infarctus à l'hôpital ou d'ischémie réfractaire par rapport à l'héparine.

L'aspirine est utilisée de façon précoce et systématique depuis l'étude ISIS II, dans laquelle étaient inclus plus de 17 000 patients. Par rapport au placebo, la mortalité à la 5e semaine a été réduite de 20 % par l'aspirine et de 23 % par la streptokinase. Cependant, c'est l'association aspirine-streptokinase qui s'est avérée la plus efficace en diminuant de 38 % la mortalité. Chez les patients thrombolysés, le principal effet bénéfique de l'aspirine semble porter sur la prévention des ré-occlusions précoces et tardives. En cas de contre-indication à l'aspirine, le clopidogrel peut être utilisé, ayant fait jeu égal avec l'aspirine dans l'étude CAPRIE pour réduire le taux des événements cardiovasculaires chez les patients ayant fait un infarctus du myocarde.

Ce sont les inhibiteurs des récepteurs P2Y12 avec le clopidogrel en tête qui ont un rôle primordial au cours de la prise en charge des SCA ST+. La description faite de cette classe thérapeutique présentée au chapitre sur les SCA NST est aussi valable ici pour les SCA ST+ en association avec l'aspirine et le traitement anticoagulant. En effet, les études ont porté sur les patients à haut risque avec SCA NST et les SCA ST+.

L'arrivée des nouvelles molécules vient compléter l'arsenal thérapeutique avec le prasugrel dans un premier temps puis le ticagrélor maintenant. Schématiquement, en l'absence de risque hémorragique élevé, compte tenu de son effet thérapeutique, le prasugrel trouve sa place en association à l'aspirine chez les patients SCA ST+.

Les dernières recommandations de la Société européenne de cardiologie (ESC 2012) ont mis en avant une supériorité du prasugrel et du ticagrélor sur le clopidogrel chez les patients atteints de syndromes coronariens aigus aussi bien pour les STEMI que les NSTEMI. Ces recommandations se sont basées sur une analyse de sous-groupes à partir d'un seul essai pour le prasugrel (étude TRITON) et pour le ticagrélor (étude PLATO). En revanche, les recommandations américaines sont restées plus prudentes et plus équilibrées, ne suggérant même aucun avantage supplémentaire prouvé d'un antagoniste P2Y12 sur l'autre. Globalement le positionnement de l'une ou de l'autre de ces molécules se fait petit à petit par l'expérience acquise dans le monde réel. Enfin, le prasugrel et le ticagrélor n'ont pas été étudiés comme traitements d'appoint à la fibrinolyse et ne doivent donc pas y être associés.

Les anti-Gp IIb-IIIa, antiplaquettaires puissants, améliorent la perméabilité coronaire précoce obtenue après administration d'altéplase, sans majorer le risque hémorragique (essai TAMI 8, PARADIGM, IMPACT-AMI). Il en est de même pour l'eptifibatide dans l'étude Intro-AMI, où l'association d'une dose de tPA réduite (50 mg) à une forte dose d'eptifibatide a permis d'obtenir des taux de perméabilité à 60 et 90 minutes de l'artère responsable de l'infarctus supérieurs à ceux obtenus sous pleine dose de tPA seul. Les anti-Gp IIb-IIIa semblent également très utiles en cas d'angioplastie primaire. L'abciximab s'est montré en effet très prometteur dans l'étude RAPPORT lorsqu'il était associé à l'angioplastie primaire, en diminuant le taux combiné de décès, de récidives d'infarctus et de revascularisations en urgence aux 7e et 30e jours, au prix d'un excès hémorragique probablement favorisé par les fortes doses d'héparine utilisées. Ces données ont été récemment confirmées par l'étude ADMIRAL qui retrouve un substantiel bénéfice à six mois de l'association abciximab-angioplastie [21]. Il est intéressant de noter que dans l'étude pilote GRAPE, l'administration intraveineuse d'abciximab, 45 minutes avant une angioplastie prévue, a suffi à elle seule à rétablir une perméabilité coronaire complète chez 30 % des patients.

Enfin, la thrombo-aspiration coronaire qui a été évaluée dans un essai randomisé TAPAS [22] a démontré une réduction significative de la mortalité à un an ($p = 0,04$). Dans cette étude néanmoins, plus de 90 % des patients avaient bénéficié d'un traitement anti-Gp-IIb-IIIa ; c'est l'association de ces deux techniques qui a permis probablement d'obtenir ces résultats. Dans la récente étude randomisée (INFUSE-AMI), il n'y a pas eu de différence sur la taille de l'infarctus. Ainsi, la place de la thrombo-aspiration n'est pas encore entièrement clarifiée et d'autres travaux sont en cours (études TOTAL et TASTE). Deux études récentes FINESS [23] et BRAVE-3 [24] centrées sur l'intérêt d'une administration pré-hospitalière de l'abciximab ont toutes deux échoué à démontrer un bénéfice probablement à cause d'une administration tardive de l'anti-Gp-IIb-IIIa. Seule l'étude ON-TIME 2 [25] qui évaluait le tirofiban dans cette même indication pré-hospitalière des SCA ST+, avait permis de mettre en évidence un objectif primaire statistiquement significatif à un mois ($p = 0,001$) sur un critère combiné associant décès, infarctus du myocarde, revascularisation en urgence, AVC, hémorragie majeure. À un an, il y avait une forte tendance à une moindre mortalité mais non significative. Enfin, l'administration de l'anti-Gp IIb-IIIa pourrait être optimisée selon l'étude INFUSE-AMI grâce à son administration directe d'abciximab dans le thrombus par un cathéter d'infusion.

Enfin, la Société européenne de cardiologie a tranché avec la publication des recommandations pour les indications dans le cadre des SCA ST+ [26] dans le contexte du développement de nouveaux anti-agrégants plaquettaires : seule l'utilisation de l'anti-Gp-IIb-IIIa chez des patients présentant, à la coronarographie, une thrombose intracoronaire, est retenue avec l'abciximab et l'eptifibatide (classe 2A) et le tirofiban (classe 2B). En revanche, l'utilisation systématique de ces molécules avant l'hospitalisation et la coronarographie comme cela avait été le cas par le passé, n'est plus que de recommandation de classe 3.

Ainsi, l'utilisation de ces anti-Gp-IIb-IIIa a été restreinte mais il reste encore quelques indications. Il faut bien sûr s'affranchir des contre-indications de cette classe thérapeutique (antécédents d'AVC, pathologie intracrânienne, saignements en cours ou récents, HTA maligne, traumatisme ou chirurgie récente, thrombopénie inférieure à 100 000 plaquettes/mm^3, insuffisance hépatique sévère).

INHIBITEURS DIRECTS DE LA THROMBINE

Les inhibiteurs directs de la thrombine, notamment l'hirudine, ne semblent pas améliorer le résultat de la thrombolyse. Les premiers essais ont du être interrompu prématurément en raison d'un excès d'hémorragie notamment cérébrale. Utilisée à une posologie plus faible, l'hirudine n'a pas montré de bénéfice clinique par rapport à l'héparine dans les études TIMI 9B, GUSTO IIb et HIT IV. Dans un vaste essai avec la streptokinase, pas de réduction de la mortalité à trente jours, mais beaucoup moins de récidives d'infarctus ont été vues avec la bivalirudine, donnée pour 48 heures, en comparaison avec l'héparine, au prix toutefois d'une augmentation modeste et non significative des complications hémorragiques non cérébrales. Les inhibiteurs directs de la thrombine ne sont pas recommandés comme traitement d'appoint à la fibrinolyse. En revanche, les résultats de l'étude HORIZONS-AMI, essai prospectif de non-infériorité, comparant en ouvert la bivalirudine à l'association d'héparine et d'un anti-Gp-IIb-IIIa (abciximab ou eptifibatide) ont montré une réduction du taux d'événements à trente jours avec la bivalirudine (9,3 % versus 12,7 % ; p = 0,0015). En revanche, le test d'efficacité prévu dans cet essai n'a pas été conclusif. L'incidence du critère composite s'est en effet révélée équivalente dans les deux groupes (5,4 % versus 5,5 %), alors que la mortalité toutes causes (2,1 % versus 3,1 % ; p = 0,047) et la mortalité d'origine cardiaque (1,8 % versus 2,9 % ; p = 0,03). En termes de tolérance, enfin, la bivalirudine a été associée à une réduction des hémorragies majeures à trente jours (4,9 % versus 8,3 % ; p < 0,001), mais au prix d'une augmentation des thromboses de stent au cours des premières 24 heures (1,4 % versus 0,2 % ; p = 0,0002). Ainsi, la bivalirudine représente une alternative utile à la prise en charge habituelle des sujets ayant un SCA ST+, et subissant une angioplastie, notamment chez ceux à risque hémorragique élevé. Le rôle de la bivalirudine est actuellement étudié en phase pré-hospitalière dans l'étude EUROMAX.

FONDAPARINUX

Dans la grande étude OASIS-6, une faible dose de fondaparinux, agent inhibiteur indirect anti-Xa, était supérieure au placebo ou à l'héparine dans la prévention de la mort et la récidive d'infarctus chez les 5436 patients qui ont reçu un traitement fibrinolytique. Dans le sous-groupe de patients (n = 1021) dans lequel l'héparine concomitante a été jugée indiquée, le fondaparinux n'a pas été supérieur à l'héparine dans la prévention de décès, nouvel infarctus, ou des saignements majeurs.

Anti-angineux

Les bêtabloquants doivent être systématiquement utilisés en l'absence de contre-indications. En effet, leur intérêt n'est plus contesté depuis l'étude ISIS dans laquelle l'aténolol intraveineux suivi d'un relai oral précoce a diminué la mortalité cardiovasculaire à court et à long termes avec un bénéfice maximal pendant les deux premiers jours. À l'ère de la thrombolyse, le problème n'est pas de savoir s'il faut utiliser les bêtabloquants, mais quand les commencer. Le seul essai ayant tenté de répondre à cette question est l'étude TIMI 2B qui a inclus 1400 patients plutôt à faible risque. La prescription intraveineuse précoce de métoprolol, par rapport à son utilisation retardée et par voie orale, n'a pas modifié la mortalité mais a diminué les récidives angineuses et les récidives d'infarctus non mortels au cours des 6 premiers jours. La prescription intraveineuse précoce peut donc se justifier, notamment en cas de tachycardie sinusale, de tendance à l'hypertension ou de résistance de la douleur aux opiacés, en l'absence des contre-indications habituelles. Il n'existe cependant pas d'étude sur l'intérêt des bêtabloquants intraveineux dans les infarctus à haut risque, notamment les nécroses étendues. Ainsi, en cas de dysfonction ventriculaire gauche patente, la prudence reste de s'abstenir.

Les dérivés nitrés ne doivent pas être utilisés à titre systématique. En effet, il n'ont pas fait la preuve formelle de leur intérêt dans deux grandes études, GISSI 3 et ISIS 4, menées respectivement chez 19 000 et 58 000 patients, qui ont retrouvé un effet neutre des dérivés nitrés, commencés dans les 24 premières heures et poursuivis quatre à six semaines, pour la mortalité à la 5^e semaine et ultérieurement. Pour certains, un effet favorable des dérivés nitrés ne peut être exclu, mais serait de faible amplitude et masqué actuellement par les thérapeutiques associées telles la thrombolyse et l'aspirine. Pour d'autres, certains biais ont pu affecter les résultats de ces études, notamment l'utilisation hors protocole d'un dérivé nitré chez plus de 50 % des patients du groupe contrôle. Ainsi, en dehors d'infarctus du myocarde inférieur où il pourrait avoir un effet délétère en cas d'extension au ventricule droit, les dérivés nitrés restent le plus souvent prescrits par voie intraveineuse durant les 48 premières heures.

Les inhibiteurs calciques ne doivent pas être prescrits en règle générale à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde. En post-infarctus, en l'absence de dysfonction ventriculaire gauche, le vérapamil (étude DAVIT II) et le diltiazem (étude MDPIT) pourront être proposés lorsque le traitement bêtabloquant est contre-indiqué. Récemment, l'étude INTERCEP réalisée chez des patients ayant présenté un infarctus thrombolysé, indemnes d'insuffisance cardiaque, a comparé le diltiazem (300 mg/j prescrit à partir de la 36^e heure) au placebo. Le diltiazem n'a pas diminué significativement le risque de survenue de décès cardiaque ou de récidive d'infarctus non fatal ou d'ischémie myocardique réfractaire sur un suivi de six mois. Le problème est différent en cas d'angor résiduel et d'hypertension artérielle non contrôlée, pour lesquels on peut recourir aux dihydropiridines de dernière génération.

Traitements adjuvants

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine commencés per os à partir du 3^e jour et poursuivis sur le long terme améliorent le pronostic de façon très significative dans les infarctus compliqués d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction ventriculaire gauche isolée (fraction d'éjection ≤ 40 %). Les études SAVE, AIRE, et TRACE ont montré qu'ils permettaient de

sauver de 42 à 74 vies pour 1000 patients traités pendant 15 à 22 mois. Cet effet bénéfique est indépendant des autres traitements administrés, notamment de la thrombolyse. Les recommandations européennes mettent l'accent sur l'intérêt des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans les 24 heures chez les patients avec insuffisance cardiaque, dysfonction ventriculaire gauche à moins de 40 %, les diabétiques et ceux présentant un infarctus antérieur. En cas d'intolérance, il est recommandé de remplacer par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2, avec une préférence pour le valsartan.

Dans l'infarctus « tout venant », non sélectionné, l'administration orale d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion commencée dans les 24 premières heures améliore le pronostic de façon modeste, en permettant d'éviter environ 5 décès pour 1000 patients traités pendant quatre à six semaines, le bénéfice persistant à un an. Tels sont les résultats concordants des études GISSI 3 avec le lisinopril et ISIS 4 avec le captopril. Le fait que 80 % du bénéfice obtenu sur la mortalité soit concentré sur les 7 premiers jours plaide en faveur de l'utilisation précoce des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Cependant, compte tenu d'un risque d'hypotention sévère, voisin de 10 %, du bénéfice globalement faible dans la population des infarctus « tout venant » et des résultats négatifs de l'étude CONCENSUS II, où l'énalapril était utilisé initialement par voie intraveineuse, on ne peut recommander la prescription systématique d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion dès le premier jour de la nécrose.

ANTAGONISTE DE L'ALDOSTÉRONE

L'étude randomisée EPHESUS (6642 patients) post-SCA ST+ avec une dysfonction ventriculaire gauche (FE < 40 %) et une insuffisance cardiaque a étudié l'effet de l'éplérénone, un bloqueur sélectif de l'aldostérone, versus un placebo. Après un suivi moyen de seize mois, il y avait une réduction relative de 15 % de la mortalité totale et une réduction de 13 % dans le critère composé des décès et d'hospitalisation pour les événements cardiovasculaire [27]. Cependant, une hyperkaliémie grave a été plus fréquente dans le groupe recevant l'éplérénone. Les résultats suggèrent que le blocage de l'aldostérone peut être considéré pour le post-SCA ST+ chez les patients avec une FE inférieure à 40 % et des signes d'insuffisance cardiaque ou un diabète. Un contrôle régulier de la kaliémie est justifié et une vigilance particulière est recommandée lorsque d'autres agents épargneurs de potassium sont utilisés.

AUTRES THÉRAPEUTIQUES

Le magnésium intraveineux ne doit pas être utilisé à titre systématique. En effet, alors que l'étude LIMIT 2 avait retrouvé un effet bénéfique du magnésium sur la mortalité, dans l'essai ISIS 4, le magnésium n'a pas modifié la mortalité à la 5e semaine et à un an, mais, au contraire, a augmenté l'incidence des insuffisances cardiaques, des chocs cardiogéniques et des épisodes de bradycardie.

La lidocaïne ne doit pas être utilisée à titre systématique pour prévenir les troubles du rythme ventriculaire. Son administration intramusculaire ne doit plus être utilisée car contre-indiquant la mise en route du traitement thrombolytique. Ce n'est que devant une arythmie ventriculaire péjorative que la lidocaïne sera utilisée par voie intraveineuse.

L'oxygénothérapie devra être systématiquement mise en route, à faible débit en l'absence d'insuffisance ventriculaire gauche, pour maintenir une saturation d'oxygène artériel aux environs de 95 %.

Les statines ont prouvé leur efficacité dans plusieurs essais de prévention secondaire. La simvastatine dans l'étude 4S et la pravastatine dans les études CARE et LIPID diminuent la mortalité totale et la morbimortalité d'origine coronaire. Le bénéfice est d'autant plus important que le taux de cholestérol est abaissé. En outre, l'amélioration du pronostic semble indépendante du niveau de la cholestérolémie de base. En pratique, on doit traiter tout patient dont le taux de LDL cholestérol est supérieur à 1,0 g/L. L'utilisation des statines est devenue systématique en raison de leur effet stabilisant au niveau des plaques d'athérome.

Angioplastie

En cas de contre-indication à la thrombolyse ou lorsque l'infarctus survient à proximité immédiate d'un centre de cardiologie interventionnelle, une angioplastie transluminale coronaire dite primaire pourra être réalisée par une équipe entraînée, au mieux dans les six heures après le début des symptômes bien qu'un bénéfice ait été également rapporté entre la 12e et la 24e heure. Elle assure en même temps la recanalisation coronaire, la suppression de la sténose résiduelle et diminue le risque de ré-occlusion. Plusieurs études ont comparé l'efficacité de l'angioplastie primaire et de la thrombolyse suivie d'une stratégie conservatrice. Ces travaux démontrent que l'angioplastie est techniquement réalisable chez neuf patients sur dix avec un taux de succès primaire qui est, selon les séries, de 93 à 97 %. Dans aucune de ces trois études la mortalité hospitalière n'était significativement différente entre le groupe angioplastie et le groupe thrombolyse. En revanche, il y avait significativement plus de récurrence ischémique dans le groupe soumis à thrombolyse. L'étude PAMI, dont l'effectif était plus important, retrouve un taux de décès significativement plus faible dans le groupe angioplastie (5,1 % versus 12 % ; p = 0,02) pendant la période hospitalière, persistant à six mois. Ce sont les patients à haut risque (infarctus antérieur, fréquence cardiaque supérieure à 110/min à l'admission et âge supérieur à 70 ans) qui tirent le plus de bénéfice de l'angioplastie (mortalité : 2 % versus 10,4 % ; p = 0,01). À l'inverse, les patients à faible risque présentent une mortalité comparable (3,1 % versus 2,2 %). Quant au risque d'ischémie récurrente, il est nettement diminué dans le groupe angioplastie. La méta-analyse de Weaver, portant sur 2606 patients, a confirmé que l'angioplastie primaire était associée à une réduction de 2,1 % de la mortalité à trente jours par rapport à la fibrinolyse intra-hospitalière.

Ainsi, ce sont les patients à haut risque, infarctus antérieur étendu, nouvel infarctus dans un territoire opposé, mauvaise tolérance hémodynamique, risque hémorragique, qui tirent le plus de bénéfice de l'angioplastie primaire, alors que chez les patients à risque modéré, la thrombolyse semble préférable à l'angioplastie. Cependant, l'utilisation des endoprothèses coronaires et des anti-Gp-IIb-IIIa a amélioré notablement les résultats de l'angioplastie réalisée en phase aiguë d'infarctus du myocarde. Des études randomisées, comme STENTIM-2, comparant l'angioplastie simple au ballon à la mise en place systématique d'une endoprothèse, ont mis en évidence une diminution du taux de resténose à six mois chez les patients du groupe « stent ». La méta-analyse d'Antoniucci, réalisée à partir des études PASTA, Stent PAMI, Zwolle, FRESCO et GRAMI a confirmé l'existence à six mois d'un avantage significatif du « stent » pour le critère combiné : mortalité, récidive d'infarctus et nouvelle revascularisation du vaisseau cible. Cette amélioration du pronostic semble se maintenir à long terme. L'utilisation de stent actif ou à élution d'un produit

limitant la resténose est tout à fait possible sans occasionner de risque de thrombose supplémentaire.

L'angioplastie dite de « sauvetage » doit être réalisée le plus précocement possible lorsque les éléments cliniques, électrocardiographiques et biologiques laissent présager un échec de recanalisation coronaire après le traitement thrombolytique (*voir* Figure 53-5). Dans l'étude RESCUE qui a comparé l'angioplastie de sauvetage au traitement médical, une amélioration du critère combiné, décès ou insuffisance cardiaque, a été retrouvée dans le groupe angioplastie à un mois (6,5 % versus 16,4 %).

Conclusion

L'amélioration du pronostic des SCA avec l'infarctus du myocarde en première ligne nécessite le développement d'une stratégie combinée, avec une prise en charge pré-hospitalière médicalisée la plus précoce possible associant au plan thérapeutique un fibrinolytique et des anti-agrégants plaquettaires, et conduisant le patient vers une structure apte à assurer si nécessaire un contrôle coronarographique immédiat et au besoin une angioplastie. Dans les années à venir, les progrès viendront de l'obtention d'une reperfusion de meilleure qualité, en limitant le phénomène de *no-reflow* favorisé par les embolies distales et les anomalies de la microcirculation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bonnefoy E, Steg PG, Chabaud S, Dubien PY, Lapostolle F, Boudet F, et al. Is primary angioplasty more effective than prehospital fibrinolysis in diabetics with acute myocardial infarction? Data from the CAPTIM randomized clinical trial. Eur Heart J. 2005;26:1712-8.
2. Braunwald E. Unstable angina. A classification. Circulation. 1989;80:410-4.
3. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. Circulation. 1994;90:613-22.
4. Katz DA, Griffith JL, Beshansky JR, Selker HP. The use of empiric clinical data in the evaluation of practice guidelines for unstable angina. JAMA. 1996;276:1568-74.
5. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. Lancet. 1997;349:462-6.
6. Stratmann HG, Younis LT, Wittry MD, Amato M, Miller DD. Exercise technetium-99m myocardial tomography for the risk stratification of men with medically treated unstable angina pectoris. Am J Cardiol. 1995;76:236-40.
7. Stratmann HG, Tamesis BR, Younis LT, Wittry MD, Amato M, Miller DD. Prognostic value of predischarge dipyridamole technetium 99m sestamibi myocardial tomography in medically treated patients with unstable angina. Am Heart J. 1995;130:734-40.
8. Zaacks SM, Liebson PR, Calvin JE, Parrillo JE, Klein LW. Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction : does the clinical diagnosis have therapeutic implications? J Am Coll Cardiol. 1999;33:107-18.
9. Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, Gurfinkel EP, Radley DR, Le Iouer V, et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE Study. Efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin in non-Q wave coronary events. J Am Coll Cardiol. 2000;36:693-8.
10. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. JAMA. 2011;305:1097-105.
11. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. Lancet. 2009;374:989-97.
12. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the prasugrel in comparison to clopidogrel for inhibition of platelet activation and aggregation-thrombolysis in myocardial infarction 44 trial. Circulation. 2007;116:2923-32.
13. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357:2001-15.
14. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361:1045-57.
15. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. Organisation to assess strategies for ischemic syndromes (OASIS-2) investigators. Lancet. 1999;353:429-38.
16. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European society of cardiology. Eur Heart J. 2000;21:1406-32.
17. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European society of cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32:2999-3054.
18. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. N Engl J Med. 1993;329:673-82.
19. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. Eur Heart J. 2009;30:1598-606.
20. Roncalli J, Brunelle F, Galinier M, Carrie D, Fourcade J, Elbaz M, et al. Pre-hospital fibrinolysis followed by angioplasty or primary angioplasty in acute myocardial infarction: the long-term clinical outcome. J Thromb Thrombolysis. 2003;15:181-8.
21. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2001;344:1895-903.
22. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. N Engl J Med. 2008;358:557-67.
23. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2008;358:2205-17.
24. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, Frungel S, Nekolla SG, Moshage W, et al. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. Circulation. 2009;119:1933-40.
25. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2008;372:537-46.
26. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European society of cardiology. Eur Heart J. 2008;29:2909-45.
27. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003;348:1309-21.

Annexe 1. Définitions des SCA.

Les syndromes coronaires aigus se caractérisent par la survenue brutale d'une douleur thoracique dont l'intensité et la durée sont variables, d'éventuelles modifications du segment ST observées sur le tracé électrocardiographique et généralement par une ascension de la troponine, considérée actuellement comme l'enzyme cardiaque de référence pour le diagnostic. Aucun de ces éléments diagnostic n'est obligatoirement retrouvé. Certains patients peuvent présenter des SCA sans douleur thoracique (ischémie myocardique silencieuse ; fréquente chez les patients diabétiques). La modification du segment ST peut être absente ou transitoire. Dans certains SCA, il n'y a pas d'élévation de la troponine rendant le diagnostic plus difficile.

Par convention, les syndromes coronaires aigus sont répartis en deux catégories :

- **SCA avec sus-décalage du ST persistant** (SCA ST+ ou STEMI), urgence diagnostique et thérapeutique visant à ouvrir l'artère coronaire responsable ;
- **SCA sans sus-décalage du ST (SCA non-ST)** voire sans modification à l'électrocardiogramme. Les SCA NST se subdivisent en fonction de l'élévation de la troponine en :
  - SCA NST troponine + ou NSTEMI (l'élévation de la troponine plasmatique au-delà du seuil de normalité rend le diagnostic positif d'origine coronaire quasiment formel ; le traitement médical doit être mis en œuvre rapidement et l'exploration des coronaires discutée) ;
  - SCA NST troponine - ou angor instable (sans élévation de la troponine).

Les SCA NST sans élévation de la troponine ne présentent généralement pas d'urgence thérapeutique mais posent un problème diagnostique (quelles explorations doit-on mettre en route pour affirmer ou infirmer le diagnostic coronarien ? Quelle est la place de l'épreuve d'effort, de la scintigraphie myocardique, de l'échographie de stress voire du coronaroscanner lorsque l'on a deux dosages de troponine négatifs distants de 4-6 heures). Il s'agit de patients ayant présenté une douleur thoracique plus ou moins typique non accompagnée de modifications électriques ou enzymatiques. Dans plus de 70 % des cas, l'étiologie des SCA NST troponine - n'est pas coronaire et le diagnostic définitif (atteinte digestive, pleuropulmonaire, pariétale, autres…) n'est assuré que dans moins de la moitié des cas.

Annexe 2. SCA ST+ ou STEMI.

1. La reperfusion précoce de l'artère responsable de l'infarctus est la pierre angulaire du traitement d'un infarctus du myocarde aigu avec élévation persistante du segment ST (SCA ST+, STEMI).
2. La prise en charge pré-hospitalière (ambulances) et le diagnostic clinique et ECG sont essentiels pour réduire les délais entre l'apparition des symptômes et le début de la reperfusion.
3. Une ATC primaire avec stent, lorsqu'elle est effectuée par une équipe expérimentée dans le délai recommandé, est le meilleur traitement de reperfusion pour sauver des vies.
4. Une ATC primaire devrait être effectuée dans les 120 minutes après le diagnostic ECG (premier contact médical) chez tous les patients et dans les 90 min chez les patients se présentant avec un IDM important de moins de 2 heures.
5. Si une ATC primaire ne peut être effectuée dans les délais recommandés, un traitement fibrinolytique doit être commencé dès que possible, dans l'ambulance, en l'absence de contre-indications.
6. En l'absence de contre-indications, tous les patients devraient recevoir de l'aspirine, une thiénopyridine (clopidogrel ou prasugrel) et l'un des anticoagulants suivants dès que possible : la bivalirudine ou l'héparine, si l'ATC primaire doit être réalisée ; l'énoxaparine ou l'héparine, si un agent thrombolytique est donné ; le fondaparinux, l'énoxaparine ou l'héparine, si la streptokinase est donnée.
7. En cas d'échec au traitement fibrinolytique, une ATC de sauvetage doit être effectuée, si la taille de l'infarctus est importante et si la procédure peut être effectuée dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes.
8. Après un succès de la fibrinolyse, le transfert vers un hôpital ayant la capacité de réaliser une angiographie coronaire, idéalement entre 3 à 24 heures après le début du traitement fibrinolytique, est indiqué pour la plupart des patients.
9. Le traitement anticoagulant doit être arrêté peu de temps après la procédure d'ATC ou après 24 à 48 heures en cas de traitement fibrinolytique.
10. Un IEC devrait être donné dès le premier jour en l'absence de contre-indications chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche.
11. L'administration IV en routine d'un bêtabloquant n'est pas indiquée. Un bêtabloquant par voie orale devrait être donné dès que le patient est stable.
12. Les statines devraient être entreprises dès que possible pour atteindre un taux de cholestérol LDL inférieur à 100 mg/dL (2,5 mmol/L) ou inférieur à 80 mg (2,5 mmol/L), si possible, indépendamment du niveau de cholestérol initial. Les facteurs de risque d'athérosclérose devraient être identifiés et le traitement commencé avant la sortie de l'hôpital.
13. À la sortie et en l'absence de contre-indications, tous les patients doivent être traités avec de l'aspirine, une thiénopyridine, un bêtabloquant et une statine ; chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche, un IEC (ou un ARA2) devrait être ajouté. À l'exception de la thiénopyridine, ces médicaments doivent être donnés à vie.

54 HYPERTENSION PULMONAIRE

Robert NAEIJE

Définition et classification

L'hypertension pulmonaire est une complication fréquente des affections cardiaques et/ou pulmonaires en réanimation-anesthésie. Elle était traditionnellement définie par une pression artérielle pulmonaire (Pap) supérieure à 25 mmHg, avec une Pap occluse (Papo) inférieure à 15 mmHg et une résistance vasculaire pulmonaire (RVP) supérieure à trois unités Wood [1]. Cette définition hémodynamique a été récemment simplifiée en la limitant à une Pap supérieure à 25 mmHg [2]. La classification de l'hypertension pulmonaire a fait l'objet de trois réunions de consensus d'experts tenues sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé à Évian, en 1998, à Venise en 2003, et à Dana Point en 2008. Elle reconnaît cinq catégories définies sur la base d'arguments histopathologiques, hémodynamiques, cliniques et thérapeutiques (Tableau 54-I). La première concerne l'hypertension « artérielle » pulmonaire (HTAP), qui peut être définie par une augmentation de la RVP qui ne soit causée par une maladie cardiaque ou pulmonaire. Elle est idiopathique dans près de 50 % des cas, et sinon associée à une série disparate d'affections comprenant les connectivites (surtout la sclérodermie), les cardiopathies congénitales à shunt, l'hypertension portale, l'infection par le virus d'immunodéficience humaine, la schistosomiase, les anémies hémolytiques chroniques (surtout l'anémie falciforme) et la prise de toxiques (surtout les anorexigènes à structure moléculaire proche de l'amphétamine, dont les fenfluramines et l'aminorex). L'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né et la maladie veino-occlusive pulmonaire ou l'hémangiomatise capillaire se trouvent également dans cette catégorie. L'HTAP est rare, avec une prévalence de l'ordre de 25 par million d'habitants. La deuxième catégorie regroupe les affections cardiaques à pression veineuse pulmonaire augmentée, sur dysfonction systolique et/ou diastolique ou valvulopathie. La défaillance cardiaque gauche est la cause la plus fréquente d'hypertension pulmonaire. La troisième catégorie comprend les affections pulmonaires telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), la fibrose pulmonaire, les syndromes d'apnée du sommeil et/ou l'hypoxémie. La quatrième catégorie comprend l'hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique (CTEPH), et on peut y ajouter l'embolie pulmonaire aiguë. La cinquième catégorie regroupe des affections variées telles que la sarcoïdose, l'histiocytose X ou la maladie de Gaucher.

Tableau 54-I Classification de l'hypertension pulmonaire (Dana Point, 2008).

1. Hypertension artérielle pulmonaire – Idiopathique (sporadique, héréditaire) – Associée : connectivite, cardiopathie congénitale à shunt, hypertension portale, infection par le virus d'immunodéficience humaine, toxiques (anorexigènes), schistosomiase, anémie hémolytique chronique et hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né – 1B : maladie veino-occlusive, lymphangioléiomyomatose
2. Hypertension pulmonaire secondaire à une défaillance cardiaque gauche
3. Hypertension pulmonaire secondaire aux maladies pulmonaires et/ou à l'hypoxie
4. Hypertension pulmonaire thrombo-embolique
5. Hypertension pulmonaire de causes diverses

La classification de Dana Point est d'une grande utilité thérapeutique. Ainsi, l'HTAP est la seule à bénéficier de traitements ciblés à base de prostacyclines, d'antagonistes des récepteurs à l'endothéline ou d'inhibiteurs de la phosphodiestérase-5. Les autres catégories d'hypertension pulmonaire relèvent d'interventions sur les affections causales, par exemple les diurétiques et les bêtabloquants dans la décompensation cardiaque gauche, l'oxygène dans les affections pulmonaires hypoxémiantes, et la désobstruction médicale ou chirurgicale dans l'hypertension pulmonaire embolique.

Il faut toutefois noter que la classification de Dana Point est orientée sur une approche chronique de l'hypertension pulmonaire, et que la définition simplifiée de l'hypertension pulmonaire basée sur une simple mesure de la Pap n'est pas adaptée aux situations aiguës rencontrées en réanimation. L'apparition ou l'aggravation rapide de l'hypertension pulmonaire (la « crise hypertensive pulmonaire ») requiert une approche plus immédiatement hémodynamique et physiopathologique. Celle initialement proposée par Paul Wood se base sur l'équation de la RVP réécrite comme : $Pap = RVP \times Q + Papo$ où Q est le débit sanguin pulmonaire et la Papo une estimation de la pression auriculaire gauche (Pog). Elle permet d'identifier clairement trois circonstances d'hypertension pulmonaire : l'augmentation de la RVP, résultant d'un processus morbide structurel ou fonctionnel touchant les vaisseaux pulmonaires, l'augmentation du débit sanguin pulmonaire (anémie, shunts...) et l'augmentation de la pression auriculaire gauche (défaillance cardiaque gauche).

L'hypertension pulmonaire est fréquente en réanimation. Elle est une complication reconnue de la chirurgie cardiaque, de la BPCO décompensée, du SDRA et de l'embolie pulmonaire. Les chiffres retrouvés dans la littérature dépendent de l'épidémiologie locale et de l'agressivité diagnostique, ainsi que de la propension locale aux méthodes invasives. Ce point est particulièrement important puisque la certitude diagnostique nécessite un cathétérisme du cœur droit. La traduction clinique de l'hypertension pulmonaire grave est la défaillance cardiaque droite aiguë ou « cœur pulmonaire aigu ». Il s'agit d'un syndrome qui combine les signes d'hypoperfusion périphérique, tels que : hypotension, pâleur des téguments, sueurs froides, confusion, oligurie et iléus ; et les signes de congestion systémique, tels que : dilatation des jugulaires, hépatomégalie, ascite et œdèmes déclives, en même temps qu'une inversion du gradient des pressions auriculaires. Le cœur pulmonaire aigu complique quelques pourcentages des corrections chirurgicales, malformations cardiaques congénitales des valvulopathies ainsi que de la transplantation cardiaque, près de 60 % des embolies pulmonaires massives, un tiers des SDRA, des chocs septiques et des BPCO décompensées et, plus rarement, les HTAP ou CTEPH réfractaires aux traitements [4-6]. Le cœur pulmonaire aigu est de mauvais pronostic [4-6].

Évaluation de l'hypertension pulmonaire

Bien que l'hypertension pulmonaire soit définie par une Pap, son évaluation requiert un calcul de RVP.

$$RVP = (Pap - Pog) / Q$$

L'équation de la RVP résulte d'une transposition de la loi de Poiseuille qui régit les écoulements continus de liquides newtoniens au travers de tubes capillaires rigides de surface de section cylindrique. La résistance calculée comme le rapport des pressions d'entrée et de sortie du système divisée par le flux qui le parcourt est inversement proportionnelle à la quatrième puissance du rayon interne. Donc un calcul de RVP est très sensible à toute modification du diamètre interne des vaisseaux pulmonaires résistifs, qu'elle soit fonctionnelle (constriction) ou structurelle (remodelage).

En pratique clinique, ces mesures sont obtenues au cours d'un cathétérisme du cœur droit à l'aide d'un cathéter à ballonnet de type Swan-Ganz [7]. Le ballonnet transporte l'extrémité du cathéter par les cavités droites du cœur jusque dans l'artère pulmonaire pour y mesurer successivement la pression ventriculaire droite, la Pap, et la Papo. La sonde est dotée d'une thermistance pour la mesure du débit cardiaque par thermodilution. La Papo constitue une excellente approximation de la Pog pour autant que l'extrémité du cathéter se trouve dans une zone pulmonaire dont tous les vaisseaux sont recrutés, et donc en zone 3 selon la terminologie de West [8].

La Papo ne doit pas être confondue avec la Pap bloquée (*wedge* en anglais) obtenue en poussant le cathéter jusque dans une ramification périphérique du réseau artériel pulmonaire. La Pap bloquée peut être plus élevée que le Papo en cas d'augmentation de la résistance veineuse pulmonaire. La Pap bloquée et la Papo sont parfois erronément appelées « pression capillaire pulmonaire » (Pcp). La Pcp peut être estimée par l'analyse du transitoire de pression enregistré lors d'une occlusion rapide d'une branche artérielle pulmonaire [9]. Ce transitoire de pression est constitué d'une décroissance rapide, correspondant à l'arrêt du débit au travers du segment résistif du réseau artériel, et d'une décroissance lente, correspondant à la vidange du réseau capillaire au travers de la résistance veineuse. Des études récentes ont montré que chez le sujet normal, la Pcp s'établit en moyenne à 10 mmHg (6-14 mmHg) [10]. La Pcp peut être estimée par l'équation :

$$Pcp = Papo + 0{,}4\ (Pap - Papo)$$

Cette équation, initialement proposée par Gaar et ses collaborateurs [11], s'inspire d'une distribution longitudinale des résistances vasculaires pulmonaires, assignant 60 % de la RVP totale à la résistance artérielle, en amont du segment capillaro-veineux. La Pcp augmente avec la pression veineuse pulmonaire et avec le flux sanguin pulmonaire. Les limites de la normale de l'hémodynamique pulmonaire, dérivées de mesures hémodynamiques chez 55 adultes jeunes au repos et en position couchée [10, 12, 13], sont présentées dans le Tableau 54-II.

Le calcul de la RVP implique que le gradient (Pap-Pog), appelé aussi « pression motrice » du débit sanguin pulmonaire, varie linéairement avec ce dernier, et que tous deux s'annulent simultanément. La RVP, l'angle de cette relation pression/débit, est alors une variable indépendante du niveau de pression ou de débit existant au sein de la circulation pulmonaire [14]. Cependant, à cause du fait que les vaisseaux pulmonaires sont distensibles [15] et peuvent en outre être le siège d'une pression de fermeture critique [16], la relation (Pap-Pog) / Q est légèrement curvilinéaire et son extrapolation à l'axe des pressions mesure une pression supérieure à la Pog.

Pratiquement, dès qu'une courbe (Pap-Pog) / Q ne passe plus par l'origine, la RVP peut être associée à des erreurs d'interprétation de l'état fonctionnel de la circulation pulmonaire [14]. L'idéal dans ce cas est de décrire l'état fonctionnel d'une circulation pulmonaire par une relation pression-débit à plusieurs points. Lorsqu'on ne dispose que d'une seule mesure hémodynamique, il faut l'interpréter en tenant compte qu'une augmentation de (Pap-Pog) à débit décroissant est nécessairement causée par une vasoconstriction, et qu'une diminution de (Pap-Pog) à débit croissant est nécessairement causée par une vasodilatation. Une (Pap-Pog) inchangée ou augmentée à débit augmenté, ou une (Pap-Pog) inchangée ou diminuée à débit diminué, sont d'interprétation incertaine.

Tableau 54-II Valeurs normales de l'hémodynamique pulmonaire.

Variables	*Moyennes*	*Limites de la normale*
Q, L/min	6,4	4,4-8,4
FC, battements/min	67	41-93
Pap systolique, mmHg	19	13-26
Pap diastolique, mmHg	10	6-15
Pap moyenne, mmHg	13	7-19
Papo, mmHg	8	4-12
Pcp, mmHg	10	8-14
Pod, mmHg	5	0-8
RVP, dyne/s/cm^5	55	11-99

FC : fréquence cardiaque ; Papo : pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; Pas : pression artérielle systémique ; Pcp : pression capillaire pulmonaire ; Pod : pression auriculaire droite ; RVP : résistance vasculaire pulmonaire.

Les zones d'incertitude déterminées graphiquement proviennent de l'impossibilité physique de courbes débit-pression dont le coefficient angulaire ou l'extrapolation à l'axe des pressions seraient négatifs. La Figure 54-1 montre aussi les résultats d'une étude hémodynamique sur la réversibilité pharmacologique de l'hypertension pulmonaire chez des patients décompensés cardiaques évalués avant de poser l'indication d'une transplantation [17]. Dans cette étude, les cinq vasodilatateurs testés, la nitroglycérine, le nitroprussiate, la prostaglandine E_1, la dobutamine et l'énoximone, réduisent la RVP, mais le diagramme débit-pression permet d'établir une hiérarchie, et de conclure qu'une vasodilatation pulmonaire n'est obtenue avec certitude que pour trois de ces substances.

Une autre difficulté de l'interprétation des mesures hémodynamiques pulmonaires surgit en présence de patients présentant une combinaison de causes pulmonaires et cardiaques d'hypertension pulmonaire. Dans ce cas, il est généralement recommandé de se baser sur la mesure du « gradient transpulmonaire », Pap-Pog, ou pression motrice de la circulation pulmonaire. Une hypertension pulmonaire associée à un gradient transpulmonaire inférieur à 12 mmHg serait le diagnostic d'une défaillance cardiaque gauche [18]. Il paraît préférable de s'appuyer sur le gradient entre la Pap diastolique et la Papo, normalement inférieur à 5 mmHg, moins sensible aux variations du débit sanguin pulmonaire [19]. Un arbre décisionnel s'appuyant sur ce gradient [20], appelé autrefois « diastolocapillaire », est présenté dans la Figure 54-2. Il combine Papo, gradient diastolocapillaire et différence artérioveineuse des contenus en oxygène ($DavO_2$) pour faire le diagnostic différentiel de la maladie vasculaire pulmonaire, de la défaillance cardiaque gauche et des effets des hauts débits observés par exemple dans les états septiques. Dans ce diagramme, la $DavO_2$ est proposée comme mesure indirecte du débit cardiaque, en vertu du principe de Fick qui énonce que :

$$Q = VO_2 / DavO_2$$

où Q est le débit cardiaque et VO_2 la consommation d'oxygène.

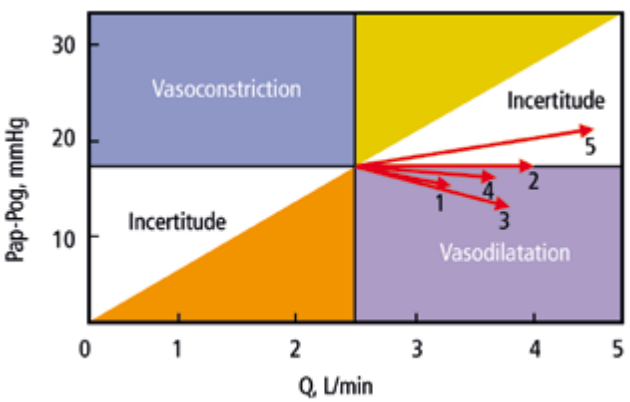


Figure 54-1 Diagramme pression-débit pour l'interprétation de mesures hémodynamiques pulmonaires. Les flèches indiquent les changements induits par des interventions pharmacologiques vasodilatatrices chez des patients atteints de décompensation cardiaque gauche avancée : (1) la nitroglycérine, (2) la dobutamine, (3) la prostaglandine E1, (4) le nitroprussiate, et (5) l'énoximone [17].
Pap : pression artérielle pulmonaire moyenne ; Pog : pression auriculaire gauche ; Q : débit sanguin pulmonaire.

Hypertension pulmonaire et échanges gazeux pulmonaires

L'hypertension pulmonaire peut affecter les échanges gazeux pulmonaires par deux mécanismes : 1) la vasoconstriction pulmonaire hypoxique et 2) l'augmentation de la Pcp.

1) La vasoconstriction hypoxique limite les effets hypoxémiants d'une altération des rapports ventilation-perfusion (VA / Q) en redirigeant le débit pulmonaire locorégional vers les zones pulmonaires mieux oxygénées [20, 21]. Ce réflexe est d'efficacité modérée, et d'ailleurs variable d'un sujet à l'autre. À une fraction inspiratoire en O_2 (FIO_2) donnée, l'inhibition ou le renforcement de la vasoconstriction hypoxique peuvent augmenter ou diminuer la PO_2 artérielle de 5 à 10 mmHg [23-25]. Les effets hypoxémiants d'une inhibition de la vasoconstriction hypoxique sont en théorie plus à craindre dans les insuffisances respiratoires aiguës associées à un shunt, ou VA / Q = 0, comme dans le SDRA, que celles associées à une augmentation de perfusion dans les unités à bas VA / Q, comme dans la BPCO. En effet, l'effet hypoxémiant d'un bas VA / Q est aisément corrigé par une petite augmentation de la FIO_2, alors qu'une hypoxémie sur shunt est réfractaire à l'oxygène [26]. Il faut toutefois noter qu'il n'y a pas eu d'études rapportant des effets cliniques bénéfiques ou délétères résultant de manipulations pharmacologiques de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique.

2) L'hypertension pulmonaire résulte le plus souvent de processus morbides touchant les petites artérioles pulmonaires résistives. Il en résulte que la distribution longitudinale des résistances ne varie pas, ou peu, et que donc toute augmentation de la Pap s'accompagne d'une augmentation proportionnelle de la Pcp telle que décrite par l'équation de Gaar mentionnée plus haut. Donc traiter l'hypertension pulmonaire peut secondairement améliorer les échanges gazeux pulmonaires en diminuant la filtration capillaire, ce qui peut être important en cas d'augmentation de la perméabilité capillaire, typiquement dans le SDRA. Mais ici aussi, il n'y a pas eu d'études randomisées démontrant clairement le bénéfice clinique d'une diminution de la Pcp par vasodilatation pulmonaire.

Hypertension pulmonaire et fonction ventriculaire droite

L'hypertension pulmonaire augmente la post-charge du ventricule droit. L'adaptation ventriculaire à la post-charge est initialement systolique, permettant une préservation du volume d'éjection systolique sans augmentation du volume télédiastolique ou diminution de la fraction d'éjection. L'épuisement de cette adaptation homéométrique s'accompagne d'une augmentation des volumes ventriculaires tendant à une préservation du volume d'éjection systolique. Il s'agit de l'adaptation hétérométrique régie par la loi de Starling, en opposition à l'adaptation homéométrique décrite par Anrep. La défaillance cardiaque droite peut être définie par son incapacité à maintenir un débit d'éjection systolique répondant à la demande systémique sans recourir au mécanisme de Starling [27]. La clinique de la défaillance ventriculaire droite comporte donc nécessairement une cardiomégalie avec de la congestion et de l'hypoperfusion systémiques.

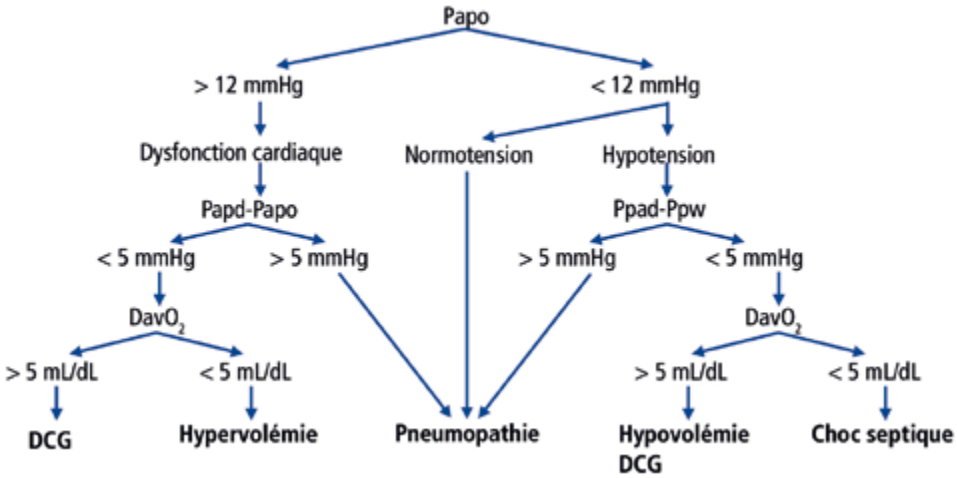


Figure 54-2 Diagnostic différentiel des causes pulmonaires et cardiovasculaires de l'hypertension pulmonaire.
$DavO_2$: différence artérioveineuse des contenus en oxygène ; DCG : décompensation cardiaque gauche ; Papd : pression artérielle pulmonaire diastolique ; Papo : pression artérielle pulmonaire occluse.

L'adéquation de l'adaptation systolique peut être mesurée à l'aide d'une boucle pression-volume [27]. Cette approche a été validée pour le ventricule droit [28]. Elle permet la définition graphique d'une élastance maximale (Emax), qui correspond à une mesure charge-indépendante de la contractilité, et d'une élastance artérielle (Ea) qui correspond à la post-charge directement « perçue » par le ventricule. Ensuite, le calcul d'un rapport Emax / Ea donne une estimation chiffrée simple du couplage de la fonction ventriculaire droite à la circulation pulmonaire. Il est possible de démontrer mathématiquement que la valeur optimale de ce couplage, autorisant un maximum de débit éjectionnel pour un minimum de consommation d'oxygène, se situe à des valeurs de l'ordre de 1,5 à 2,0 [27].

La géométrie particulière du ventricule droit complique la mesure de son volume. La détermination de l'Emax du ventricule droit est difficile à cause de la forme triangulaire de sa boucle pression-volume, et de la persistance d'une éjection après la fin de la systole. L'éjection ventriculaire gauche coïncide avec la fin de la systole, et la boucle pression-volume du ventricule gauche est rectangulaire, avec un angle supérieur gauche aisément identifié. L'Emax du ventricule droit peut être déterminée à l'aide d'une famille de boucles pression-volume à précharge ou post-charge variable [28], mais ceci est difficile à réaliser au lit du malade. De plus, toute variation de retour veineux ou de tension artérielle s'accompagne de réflexes autonomes qui affectent la fonction ventriculaire mesurée. Il est possible d'éviter ces difficultés en adoptant la méthode du battement unique, récemment validée pour le ventricule droit [29]. Cette méthode avait été initialement proposée pour le ventricule gauche [30]. Elle consiste à calculer Emax et Ea à partir d'une courbe de pression ventriculaire et de l'intégration d'un signal de flux artériel.

Le rapport Emax / Ea déterminé par la méthode du battement unique appliquée au ventricule droit est de l'ordre de 1,5. Il est diminué par le propranolol, augmenté par la dobutamine, et maintenu en présence d'une vasoconstriction pulmonaire hypoxique [29]. Le fait que Emax augmente de façon adaptative au cours de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique, même en présence d'un block α-β adrénergique, est compatible avec le concept d'une prédominance de l'adaptation homéométrique sur l'adaptation hétérométrique du ventricule droit aux conditions de post-charge [29]. La méthode du battement unique a aussi permis de confirmer que des doses de dobutamine jusqu'à 10 μg/kg/min n'affectent pas la charge hydraulique artérielle pulmonaire [31]. Elle a aussi été utilisée pour montrer expérimentalement la supériorité de la dobutamine sur la noradrénaline pour la restauration du couplage ventriculo-artériel dans la défaillance cardiaque droite aiguë consécutive à une poussée d'hypertension pulmonaire [32], et les effets découplants de l'anesthésie inhalée [33]. Enfin, la méthode a permis d'établir que, contrairement à une opinion répandue [34], la prostacycline n'a pas d'effet inotrope [35].

Une étude clinique a mis en œuvre la résonance magnétique nucléaire en même temps que des mesures de pression ventriculaire droite (cathéter à micro-manomètre ou cathéter à colonne liquidienne) pour l'application de la méthode du battement unique à la mesure du couplage ventriculo-artériel droit dans l'HTAPielle pulmonaire [36]. Comparée à des contrôles sans hypertension pulmonaire, Emax était augmentée, mais Emax / Ea diminuée de 1,9 à 1,1, donc de près de 50 %, suggérant une contractilité ventriculaire droite insuffisamment augmentée. Cette observation confirme l'importance d'une adéquation de l'adaptation de la contractilité ventriculaire droite dans l'hypertension pulmonaire. Des mesures de couplage ventriculo-artériel ont été rapportées chez un patient souffrant d'une transposition des grands vaisseaux à correction congénitale et sans anomalie de la circulation pulmonaire. Chez ce patient, le rapport Emax / Ea pour le ventricule gauche pulmonaire était de 1,7, alors que le rapport Emax / Ea pour le ventricule droit systémique était de 1,1 [37]. On sait que la transposition des grands vaisseaux, à correction congénitale ou post-natale par intervention chirurgicale, se complique de défaillance cardiaque à l'âge adulte.

Ces concepts n'ont pas encore été implémentés au lit du malade en réanimation. Ils ont toutefois contribué à clarifier les concepts auxquels se réfèrent les méthodes non invasives d'évaluation et les décisions thérapeutiques [4].

Traitement de la défaillance cardiaque droite grave

Il n'y a pas d'études randomisées contrôlées permettant d'établir une stratégie thérapeutique basée sur les preuves dans les états de défaillance cardiaque droite grave [38]. L'approche dans ces cas reste donc empirique [39] et ne peut que s'appuyer sur l'expérience clinique enrichie du raisonnement physiopathologique [40]. Une stratégie thérapeutique raisonnable est illustrée à la Figure 54-3.

Elle procède par les étapes suivantes :

- **Réduire si possible la RVP (ou Ea)**. L'hypertension pulmonaire embolique peut faire l'objet d'une thrombolyse ou d'une désobstruction chirurgicale [41]. Une vasoconstriction anormale peut être contrôlée par l'administration de vasodilatateurs inhalés, tels que l'oxyde nitrique (NO) [42] ou l'iloprost [43]. L'administration par inhalation réduit la RVP dans les zones pulmonaires les mieux ventilées, et permet donc d'éviter une éventuelle détérioration des échanges gazeux par augmentation de la perfusion des zones pulmonaires à bas rapport VA / Q [42, 43]. L'administration de vasodilatateurs tels que le sildénafil, par voie entérale ou parentérale, se fera avec prudence, en surveillant l'oxygénation artérielle et la tension artérielle. Il convient de corriger les effets vasoconstricteurs pulmonaires de l'hypoxie et de l'acidose. La capacité résiduelle fonctionnelle doit être ramenée au niveau compatible avec une RVP minimale [44].
- **Augmenter la contractilité du ventricule droit**. On utilise à cet effet la dobutamine, combinée à la noradrénaline en cas d'hypotension artérielle de façon à préserver la perfusion coronaire du ventricule droit. Le lévosimendan, un sensibilisateur au calcium inotrope doté de propriétés vasodilatatrices pulmonaires, peut être particulièrement efficace pour restaurer le couplage ventriculo-artériel [45].
- **Optimaliser les interactions ventriculaires diastoliques**. Une dilatation excessive du ventricule droit altère le remplissage diastolique du ventricule gauche par compétition pour l'espace au sein d'une enveloppe péricardique peu distensible. Il convient donc d'éviter tout remplissage excessif par un usage judicieux de diurétiques, tout en évitant un remplissage insuffisant qui dépriverait le ventricule droit de toute adaptation hétérométrique. Comme la défaillance cardiaque s'accompagne le plus souvent de rétention hydrominérale, le remplissage vasculaire paraît rarement indiqué. L'usage de l'échocardiographie au lit du malade prend ici toute son importance. L'excès de dilatation du ventricule droit est aisément visible en coupes quatre cavités ou parasternales [4]. Faute de visualisation échocardiographique, il paraît prudent d'éviter une pression auriculaire droite supérieure à 12 mmHg. D'anciennes recommandations visant à augmenter la pression auriculaire droite jusqu'à restaurer un débit cardiaque suffisant dérivaient d'observations sur l'infarctus du ventricule droit, amenant le remplissage du ventricule gauche à dépendre du retour veineux systémique. Ces notions ne sont pas applicables à la défaillance du ventricule droit sur excès de post-charge.
- **Éviter l'hypotension**. Le maintien de la tension artérielle est une condition essentielle à la préservation de la fonction ventriculaire droite. Il faut ici prendre en considération le gradient de perfusion coronaire, qui est égal à la différence entre la tension

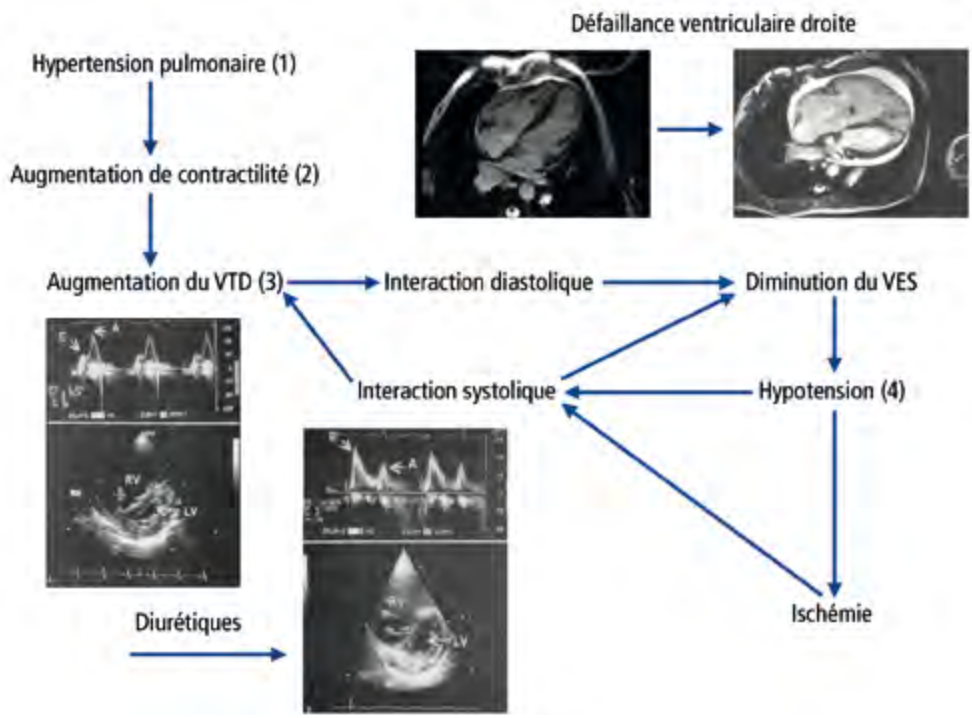


Figure 54-3 Physiopathologie de la défaillance cardiaque droite et stratégie thérapeutique raisonnée. Les images de résonnance magnétique nucléaire illustrent des adaptations homéométrique et hétérométrique. Les images échocardiographiques illustrent une amélioration de l'interaction diastolique, avec inversion du rapport des ondes A et E de flux transmitral, et du remplissage ventriculaire gauche. Les chiffres indiquent les cibles thérapeutiques : (1) l'hypertension pulmonaire, (2) la contractilité, (3) l'interaction diastolique, (4) l'interaction systolique.
VES : volume d'éjection systolique ; VTD : volume télédiastolique.

artérielle diastolique et la pression diastolique du ventricule droit. Il doit être maintenu à des valeurs supérieures à 40-50 mmHg.

Une revue récente de la littérature sur les traitements de l'hypertension pulmonaire et de la défaillance cardiaque en réanimation conclut que les recommandations énumérées ci-dessus concer-nant le remplissage vasculaire et l'administration d'inotropes, de vasopresseurs systémiques et de vasodilatateurs pulmonaires sont licites, mais basées sur des niveaux de preuve faibles, à l'exception relative des vasodilatateurs inhalés [38]. La même revue évoque la quasi-absence de preuves de bénéfice clinique des traitements par support mécanique de la fonction ventriculaire droite, non évoqués ici. Ces traitements sont développés dans certains centres spécialisés, et leur évolution technologique est constante.

BIBLIOGRAPHIE

1. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension. A report of the American college of cardiology foundation task force on expert consensus documents and the American heart association. Circulation. 2009;119:2250-94.
2. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Task force for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of European society of cardiology (ESC) ; European respiratory society (ERS) ; International society of heart and lung transplantation (ISHLT). Eur Respir J. 2009;34:1219-63.
3. Wood P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. Br Heart J. 1958;20:557-70.
4. Vieillard-Baron A. Assessment of right ventricular function. Curr Opin Crit Care. 2009;15:254-60.
5. Hill NS, Roberts KR, Preston IR. Postoperative pulmonary hypertension: etiology and treatment of a dangerous complication. Respir Care. 2009;54:958-68.
6. Greyson CR. Pathophysiology of right heart failure. Crit Care Med. 2008;36(1 suppl):S57-75.
7. Swan HJC, Ganz W, Forrester JS, et al. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed catheter. N Engl J Med. 1970;283:447-51.
8. West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung: relation to vascular and alveolar pressures. J Appl Physiol. 1964;19:713-24.
9. Cope DK, Grimbert F, Downey JM, Taylor AE. Pulmonary capillary pressure: a review. Crit Care Med. 1992;20:1043-56.
10. Maggiorini M, Mélot C, Pierre S, et al. High altitude pulmonary edema is initially caused by an increased capillary pressure. Circulation. 2001;103:2078-83.
11. Gaar Jr KA, Taylor AE, Owens LJ, Guyton AC. Pulmonary capillary pressure and filtration coefficient in the isolated perfused lung. Am J Physiol. 1967;213:910-4.
12. Naeije R, Mélot C, Mols P, Hallemans R. Effects of vasodilators on hypoxic pulmonary vasoconstriction in normal man. Chest. 1982;82:404-10.
13. Mélot C, Naeije R, Hallemans R, Lejeune P, Mols P. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary gas exchange in normal man. Respir Physiol. 1987;68:11-27.
14. Naeije R. Pulmonary vascular resistance: a meaningless variable? Intens Care Med. 2003;29:526-9.
15. Linehan JH, Haworth ST, Nelin LD, Krenz GS, Dawson CA. A simple distensible model for interpreting pulmonary vascular pressure-flow curves. J Appl Physiol. 1992;73:987-94.
16. Permutt S, Bromberger-Barnea B, Bane HN. Alveolar pressure, pulmonary venous pressure and the vascular waterfall. Med Thorac. 1962;19:239-60.
17. Murali S, Uretsky BF, Reddy PS, Tokarczyk TR, Betschart AR. Reversibility of pulmonary hypertension in congestive heart failure patients evaluated for cardiac transplantation: comparative effects of various pharmacologic agents. Am Heart J. 1991;122:1375-81.
18. Hoeper MM, Barberà JA, Channick RN, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;54:85-96.
19. Harvey RM, Enson J. Pulmonary vascular resistance. Adv Int Med. 1969;15:73-93.
20. Stevens PM. Assessment of acute respiratory failure. Cardiac versus pulmonary causes. Chest. 1975;67:1-2.
21. Brimioulle S, Lejeune P, Naeije R. Effects of hypoxic pulmonary vasoconstriction on gas exchange. J Appl Physiol. 1996;81:1535-43.
22. Naeije R. La vasoconstriction pulmonaire hypoxique. Quelle importance en clinique ? Presse Med. 1985;14:1359-61.
23. Mélot C, Hallemans R, Mols P, Lejeune P, Naeije R. Deleterious effects of nifedipine on pulmonary gas exchange in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis. 1984;130:612-6.
24. Mélot C, Naeije R, Rothschild T, et al. Improvement in ventilation-perfusion matching by almitrine in chronic obstructive pulmonary disease. Chest. 1983;83:528-33.
25. Mélot C, Naeije R, Mols P, et al. Pulmonary vascular tone improves gas exchange in the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis. 1987;136:1232-6.
26. Dantzker DR.The influence of cardiovascular function on gas exchange. Clin Chest Med. 1983;3:149-59.
27. Sagawa K, Maughan L, Suga H, Sunagawa K. Cardiac contraction and the pressure-volume relationship. New York: Oxford University Press; 1988. p. 232-98.
28. Maughan WL. Shoukas AA, Sagawa K, Weisfeldt ML. Instantaneous pressure-volume relationship of the canine right ventricle. Circ Res. 1979;44:309-15.
29. Brimioulle S, Wauthy P, Ewalenko P, et al. Single-beat estimation of right ventricular end-systolic pressure-volume relationship. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003;284:H1625-30.
30. Sunagawa K, Yamada A, Senda Y, et al. Estimation of the hydromotive source pressure from ejecting beats of the left ventricle. IEEE Trans Biomed Eng. 1980;57:299-305.
31. Pagnamenta A, Fesler P, Vandinivit A, Brimioulle S, Naeije R. Pulmonary vascular effects of dobutamine in experimental pulmonary hypertension. Crit Care Med. 2003;31:1140-8.
32. Kerbaul F, Rondelet B, Motte S, et al. Effects of norepinephrine and dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. Crit Care Med. 2004;32:1035-40.
33. Kerbaul F, Rondelet B, Motte S, et al. Isoflurane and desflurane impair right ventricular-pulmonary arterial coupling in dogs. Anesthesiology. 2004;101:1357-61.
34. Rich S, McLaughlin VV. The effects of chronic prostacyclin therapy on cardiac output and symptoms in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 1999;34:1184-7.
35. Kerbaul F, Brimioulle S, Rondelet B, et al. How prostacyclin improves cardiac output in right heart failure in conjunction with pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:846-50.
36. Kuehne T, Yilmaz S, Steendijk P, et al. Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. Circulation. 2004;110:2010-6.
37. Wauthy P, Naeije R, Brimioulle S. Left and right ventriculo-arterial coupling in a patient with congenitally corrected transposition. Cardiol Young. 2005;15:647-9.
38. Price LC, Wort SJ, Finney SJ, Marino PS, Brett SJ. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. Crit Care. 2010;14:R169.
39. Sztrymph B, Souza R, Bertoletti L, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2010;35:1286-93.

40. Gomberg-Maitland M. Defend the right ventricle with what you know. Eur Respir J. 2010;35:1203-5.
41. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European society of cardiology (ESC). Eur Heart J. 2008;29:2276-315.
42. Ichinose F, Roberts JD, Jr, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. Circulation. 2004;109:3106-11.
43. Ewert R, Schäper C, Halank M, Gläser S, Opitz CF. Inhalative iloprost: pharmacology and clinical application. Expert Opin Pharmacother. 2009;10:2195-207.
44. Howell JBL, Permutt S, Proctor DF, Riley RL. Effect of inflation of the lung on different parts of the pulmonary vascular bed. J Appl Physiol. 1961;16:71-6.
45. Kerbaul F, Rondelet B, Demester JP, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. Crit Care Med. 2006;34:2814-9.

ABORD VEINEUX CENTRAL EN RÉANIMATION

55 —

Leïla LAKSIRI et Olivier MIMOZ

Chaque année, plus de 5 millions de cathétérismes veineux centraux sont réalisés aux Etats-Unis. Ils permettent la mesure de la pression veineuse centrale, voire, en utilisant un cathéter spécifique, celle de l'artère pulmonaire ; un remplissage vasculaire rapide lorsque l'utilisation d'un abord périphérique (y compris la veine jugulaire externe) est impossible ; la perfusion continue de substances vasopressives puissantes (noradrénaline, adrénaline, vasopressine) ou de produits irritants veineux (alimentation parentérale hyperosmolaire, vancomycine, amphotéricine B...) dont l'administration sur un abord périphérique peut se compliquer de nécrose cutanée pour les premières et de thrombophlébites pour les derniers [1]. La pose d'un cathéter veineux central est également indiquée devant une situation critique (état de choc, arrêt cardiaque...) ou devant l'impossibilité d'obtenir un accès veineux périphérique chez un patient nécessitant un abord vasculaire de sécurité ou l'administration de traitements disponibles uniquement par voie parentérale. L'utilisation de ces dispositifs intravasculaires s'accompagnent fréquemment de complications immédiates (pneumothorax, ponction vasculaire...) ou retardées (thrombose, infection...) devant faire discuter du bénéfice de leur mise en place ou de leur maintien. La prévention de ces complications est essentielle, reposant sur un ensemble de mesures (*bouquet* ou *bundle* des Anglo-Saxons) dont les principales sont discutées ici.

Choix du matériel

Les qualités requises pour le matériau permettant la fabrication d'un cathéter sont nombreuses [2]. Il doit être biocompatible, hémocompatible, non thrombogène, biostable, chimiquement inerte, ne pas être altéré par les médicaments administrés et être déformable en fonction des forces de tension du milieu environnant. De plus, il doit être souple, flexible, solide, radio-opaque, avoir une paroi fine avec un rapport diamètre interne sur diamètre externe élevé, être apte à la stérilisation et porter des connexions verrouillées de type *luer-lock*. Le polyuréthane est le matériau le plus utilisé.

Les cathéters à lumières multiples permettent l'administration simultanée de médicaments incompatibles et d'isoler sur une voie d'administration les amines pressives ou la nutrition parentérale sans augmenter le risque infectieux de manière significative. Les cathéters imprégnés d'héparine diminuent le risque de thrombose sur le cathéter, mais expose le patient au risque de thrombopénie induite par l'héparine. Leur efficacité dans la prévention des infections n'est pas démontrée chez l'adulte [2]. L'utilisation de cathéters imprégnés d'agents anti-infectieux n'est pas recommandée en première intention [3]. Ceux imprégnés de chlorhexidine/sulfadiazine argent sont réservés aux unités où l'incidence des infections liées au cathéter demeure élevée malgré l'implantation et/ou le renforcement des mesures préventives recommandées. Ceux imprégnés d'antibiotiques nécessitent des études complémentaires en raison de leur impact écologique potentiel sur les unités de soins (sélection de bactéries multirésistantes ou de levures) [3].

Choix de la voie d'abord

Le choix de la voie d'abord nécessite une parfaite maîtrise des rapports anatomiques et la connaissance de leurs principales complications [4].

Veine jugulaire interne

La veine jugulaire interne est la principale veine profonde du cou. Elle sort du crâne par le trou déchiré postérieur, en arrière de la carotide interne. Elle descend presque verticalement et vient se placer sur la face antéro-externe de la carotide primitive (Figure 55-1). La veine jugulaire interne droite est utilisée préférentiellement, son trajet suivant un trajet rectiligne jusqu'à l'oreillette droite. Quel que soit l'abord choisi et compte tenu de la sensibilité de la jugulaire interne à l'hypovolémie, il est recommandé de mettre le patient en position déclive de 15 à 20 °, voire de réaliser une expansion volémique, afin de dilater la veine et faciliter sa ponction. La voie d'abord la plus utilisée est celle décrite par Daily en 1970. Le patient est installé la tête légèrement tournée vers le côté opposé à la ponction, le bras tiré vers le bas. Le point de ponction est localisé au centre du triangle de Sédillot, formé par les chefs interne et externe du muscle sterno-cléido-mastoïdien et par la clavicule. L'aiguille est orientée en direction caudale avec un angle de 30 ° par rapport au plan cutané. La veine est atteinte à une profondeur de 1 à 2 cm. Pour la voie antérieure de Boulanger, le lieu de ponction se situe à la jonction du bord antérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien avec une ligne horizontale passant par le bord supérieur du cartilage thyroïde. Le site de ponction de la voie postérieure de Jernigan se situe à 2 travers de doigt au-dessus de la clavicule, le long du bord postérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien et l'aiguille est introduite en visant le creux sus-sternal.

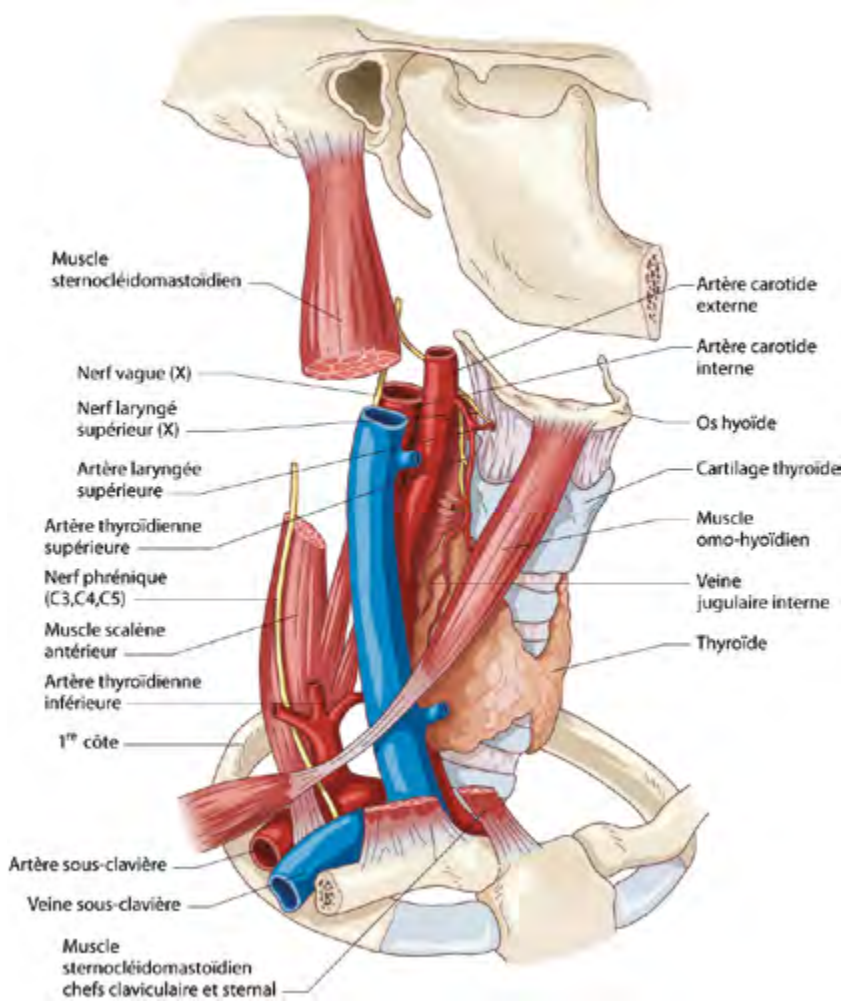


Figure 55-1 Repères anatomiques de la veine jugulaire interne.

L'abord jugulaire comporte deux principaux avantages : un taux de réussite et d'apprentissage élevé (85 à 90 %) et des complications rares : peu de risque de pneumothorax, de lésion du nerf phrénique ou de ponction trachéale ou œsophagienne (Tableau 55-I) [5]. Ses inconvénients sont la fréquence des ponctions carotidiennes (5 %) avec risque d'hématome cervical, l'embolie gazeuse et la difficulté à maintenir un pansement parfaitement adhérent. Une lésion du nerf phrénique peut entraîner des complications respiratoires dont l'origine est souvent ignorée.

Veine sous-clavière

Elle naît de la veine axillaire au bord externe de la première côte et se termine derrière l'articulation sternoclaviculaire (Figure 55-2). Un remplissage vasculaire préalable n'est pas nécessaire du fait de son ouverture quasi permanente par des adhérences de voisinage y compris chez le patient hypovolémique. La voie d'Aubaniac est la première voie d'abord décrite (en 1952) et la plus utilisée : le patient est installé avec un billot sous les épaules, ce qui permet

Tableau 55-I Fréquence des complications mécaniques observées selon la voie d'abord utilisée, adapté d'après [4].

	Jugulaire interne	*Sous-clavier*	*Fémoral*
Ponction artérielle	6,3 – 9,4	3,1 – 4,9	9,0 – 15,0
Hématome	0 – 2,2	1,2 – 2,1	3,8 – 4,4
Hémothorax	NA	0,4 – 0,6	NA
Pneumothorax	0 – 0,2	1,5 – 3,1	NA
Total	6,3 – 11,8	6,2 – 10,7	12,8 – 19,4

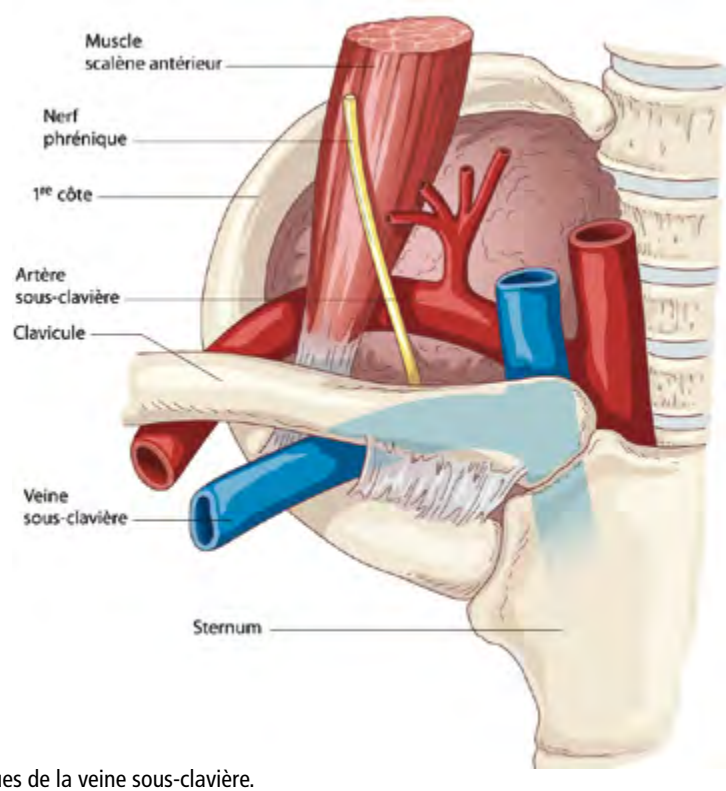


Figure 55-2 Repères anatomiques de la veine sous-clavière.

d'ouvrir l'angle costoclaviculaire et de faciliter la ponction. Le côté gauche est choisi préférentiellement du fait de la conformation anatomique de la veine facilitant la progression du cathéter. Le point de ponction est à la jonction des tiers interne et moyen de la clavicule ; l'aiguille est dirigée vers le sommet du triangle formé par les insertions sternales et claviculaires du muscle sterno-cléido-mastoïdien. Le trajet de ponction rase la face postérieure de la clavicule et la veine est atteinte à une distance de 2 à 5 cm du point de ponction. Un abord trop médian peut se compliquer du syndrome de la « pince costoclaviculaire », une compression du cathéter entre la clavicule et la première côte lors de mouvements de l'épaule, à l'origine de l'occlusion du cathéter, voire de la section intravasculaire de sa partie distale.

La veine sous-clavière permet d'accéder facilement à la veine cave supérieure. C'est une veine à fort débit, idéale pour les cathétérismes prolongés. Les avantages sont la facilité du cathétérisme, le confort pour le patient et le maintien aisé de l'adhésion du pansement. Les inconvénients sont essentiellement liés au risque de pneumothorax, plus rarement d'hémothorax ainsi que la lésion de l'artère sous-clavière difficilement comprimable. Son utilisation n'est donc pas recommandée en cas de trouble de l'hémostase ou de situation respiratoire précaire. Il en est de même du patient insuffisant rénal chronique pouvant bénéficier dans le futur de la réalisation d'une fistule artérioveineuse en raison du risque de sténose de la veine.

Veine fémorale

C'est une voie facile et comportant peu de risques immédiats. Elle présente en revanche des risques septiques et thrombotiques secondaires élevés. Elle est donc à réserver à l'urgence (en l'absence de suspicion de lésion de la veine cave inférieure) et aux situations où les autres voies sont impossibles. Pour faciliter le cathétérisme, le membre inférieur est installé en légère abduction et rotation externe, la ponction se fait au-dessous de l'arcade crurale et en dedans de l'artère fémorale, et le trajet de ponction suit l'axe des vaisseaux fémoraux (Figure 55-3).

Autres voies d'abords

Les veines axillaire et jugulaire externe sont très rarement utilisées pour insérer un cathéter veineux central. Les cathéters centraux à insertion périphérique (ou *PICC line*) voient leur utilisation se développer en raison de leur facilité d'insertion et de la possibilité de confier le geste à une infirmière formée. Après repérage échographique d'une veine basilique, humérale ou céphalique, la ponction est effectuée avec une aiguille de 21 G. L'incidence des complications immédiates est faible, le risque infectieux semble également limité, mais les complications thrombotiques sont fréquentes [6]. Leur intérêt en réanimation reste à évaluer par des études prospectives de grande ampleur.

Repérage échographique de la veine

Sa réalisation diminue le nombre d'échecs de cathétérisme, le nombre de ponction, donc de complications immédiates (ponctions artérielles et trajets aberrants), et le temps nécessaire à la mise en place du cathéter [7]. L'avantage de cette technique concerne essentiellement la veine jugulaire interne, les données (prometteuses) avec la veine sous-clavière ou la veine fémorale étant plus limitées. Son utilisation entraînerait également une

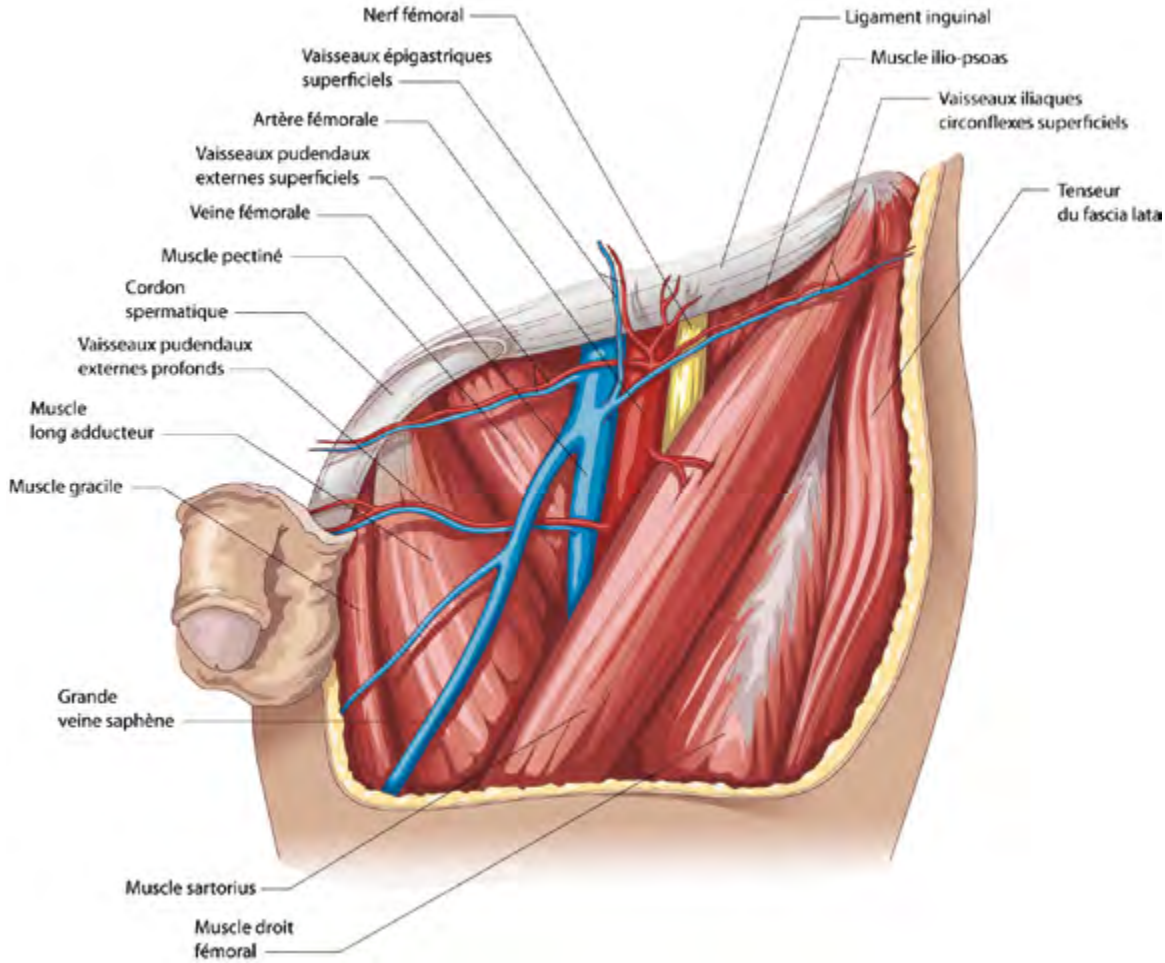


Figure 55-3 Repères anatomiques de la veine fémorale.

diminution des infections liées aux cathéters [8]. La généralisation de cette technique devrait être favorisée par la mise à disposition d'appareils portatifs de coût réduit et conviviaux, et par la facilité d'apprentissage de la technique.

Quelle que soit la veine abordée, le risque de complications mécaniques est réduit de moitié après la pose d'au moins 50 cathéters [9], et est multiplié par 6 après 3 échecs [9]. Ainsi, l'apprentissage du cathétérisme veineux central nécessite la présence d'un sénior à proximité immédiate et le changement d'opérateur doit être la règle après 3 échecs de ponction.

Modalités d'insertion des cathéters

La mise en place d'un cathéter veineux central doit être réalisée dans des conditions d'asepsie de type chirurgical : lavage chirurgical des mains en utilisant une solution hydro-alcoolique adaptée plutôt qu'un savon antiseptique (moins efficace, moins bien toléré et plus long de réalisation) ; habillage de l'opérateur (port d'un calot, masque, blouse et gants stériles) ; nettoyage de la zone d'insertion du cathéter avec une solution antiseptique en laissant sécher à l'air avant l'insertion du cathéter ; et mise en place de champs stériles débordant largement la zone de ponction [2]. Le risque infectieux augmentant avec la densité microbienne présente au site d'insertion, une préparation cutanée en quatre temps (lavage, rinçage, séchage et antisepsie) est recommandée, bien que son intérêt ne soit formellement démontré. Les solutions alcooliques de povidone iodée à 5 % ou de chlorhexidine à 0,5 % ou à 2 % sont les deux solutions antiseptiques recommandées dans cette indication, les secondes ayant la préférence des auteurs.

L'insertion du cathéter s'effectue selon la technique de Seldinger. Un guide spiralé à bout mousse est inséré dans une aiguille en position intraveineuse qui est ensuite retirée. Un dilatateur élargit le point de ponction si besoin ; le cathéter est introduit en coulissant sur le guide métallique. La longueur à introduire pour atteindre une position centrale dépend de la veine ponctionnée. La fixation du cathéter à la peau par une suture non résorbable doit être solide. L'utilisation de système sans fil se développe bien que leur intérêt dans la prévention de l'infection ne soit pas formellement démontré. La couverture du point de ponction est réalisée par un pansement stérile standard ou transparent semi-perméable à l'air qui permet l'inspection quotidienne du site d'insertion du cathéter. Une compresse est utilisée en cas d'écoulement au point de ponction.

Entretien de la ligne veineuse

Le risque de complications étant proportionnel à la durée du cathétérisme, le bénéfice du maintien du cathéter doit être discuté quotidiennement. L'efficacité de l'occlusion du site d'insertion cutanée du cathéter est démontrée [3]. Le type du pansement n'est pas décisif mais l'utilisation d'un pansement transparent semi-perméable permet une surveillance visuelle du site. De nouveaux pansements libérant de la chlorhexidine au point de ponction diminuent les complications infectieuses [10]. L'intervalle optimum de changement du pansement est de 3 à 7 jours, sauf si le site d'insertion est souillé par du sang ou s'il est humide, décollé ou visiblement souillé [10]. La date de réfection du pansement doit être notée sur celui-ci. Les manipulations de la ligne veineuse sont limitées au maximum, après désinfection des mains par friction hydro-alcoolique et utilisation de compresses imbibées d'antiseptiques. L'éloignement des sites d'injection par rapport à la zone d'insertion réduit le risque de contamination grâce à un prolongateur qui ne doit pas être changé durant toute la durée du cathétérisme. L'intervalle optimum de changement de la ligne veineuse est de 3 jours, sauf pour les tubulures ayant servi à administrer des dérivés sanguins ou des lipides (y compris le propofol) qui sont changées toutes les 24 heures. L'efficacité des filtres antimicrobiens n'est pas démontrée. L'héparinisation générale diminue le risque de thrombose sur cathéter [11]. Son effet sur le risque infectieux est suggéré par une méta-analyse [12]. La désinfection du site d'insertion du cathéter est réalisée avec la même solution antiseptique que celle utilisée lors de sa pose.

Complications secondaires

L'incidence des thromboses sur cathéter varie de 2 à 26 % selon les séries. Celle-ci est d'autant plus élevée que l'extrémité endovasculaire du cathéter n'est pas en position strictement centrale, ce qui justifierait pour certains la réalisation systématique d'une radiographie du thorax de face pour vérifier le bon positionnement du cathéter. La veine sous-clavière présente le risque thrombotique le plus faible ; le risque thrombotique associé à la veine jugulaire interne lui est quatre fois supérieur [12], et celui de la veine fémorale est dix fois plus élevé [13]. Utilisée de manière systématique, une échographie veineuse Doppler détecterait 33 % de thromboses veineuses profondes dans les unités de soins intensifs dont 15 % seraient liées au cathéter [14]. Le risque d'embolie pulmonaire ou de greffe bactérienne est mal connu. L'infection demeure la principale complication des cathétérismes veineux centraux. Un chapitre spécifique lui est consacré.

Conclusion

La pose d'un cathéter veineux central comporte des risques immédiats (ponction vasculaire, pneumothorax...) et secondaires (infection, thrombose...) justifiant d'une évaluation du rapport bénéfice-risque de chaque indication. Leur réduction implique une parfaite maîtrise de la technique et l'application d'une démarche qualité incluant procédures écrites et formation des acteurs. La voie sous-clavière doit être privilégiée dès que la durée prévue de cathétérisation dépasse 5 à 7 jours et si le risque de barotraumatisme ou de ponction artérielle non compressible est acceptable. Si le risque de complication mécanique est élevé, l'abord jugulaire interne peut être envisagé et la tunnelisation peut être recommandée. La voie fémorale est réservée à l'urgence ou lorsqu'un accès cave supérieur est impossible. La pose, l'entretien et les manipulations de la ligne veineuse imposent un ensemble de mesure visant à réduire le nombre de complications immédiates et secondaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Frasca D, Dahyot-Fizelier C, Mimoz O. Prevention of central venous catheter-related infection in the intensive care unit. Crit Care. 2010;14:212.
2. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Healthcare infection control practices advisory committee (HICPAC) (Appendix 1). Summary of recommendations: guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis. 2011;52:1087-99.
3. 5e Conférence de consensus organisée conjointement par la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) et la Société de réanimation de langue française (SRLF). Prévention des infections nosocomiales en réanimation, transmission croisée et nouveau-né exclus, le jeudi 20 novembre 2008. Disponible à : http://www.sfar.org/_docs/articles/102-ccons_inrea_sfarsrlf09.pdf
4. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. N Engl J Med. 2003;348:1123-33.
5. Patel C, Laboy V, Venus B, et al. Acute complications of pulmonary artery catheter insertion in critically ill patients. Crit Care Med. 1986;14:195-7.
6. Wilson TJ, Brown DL, Meurer WJ, Stetler WR Jr, Wilkinson DA, Fletcher JJ. Risk factors associated with peripherally inserted central venous catheter-related large vein thrombosis in neurological intensive care patients. Intensive Care Med. 2011 Nov 24 [Epub ahead of print].
7. Hind D, Calvert N, McWilliams R, et al. Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis. BMJ. 2003;16:361-7.
8. Karakitsos D, Labropoulos N, De Groot E, et al. Real-time ultrasound-guided catheterisation of the internal jugular vein: a prospective comparison with the landmark technique in critical care patients. Crit Care 2006;10:R162.
9. Sznajder JI, Zveibil FR, Bitterman H, et al. Central vein catheterization. Failure and complication rates by three percutaneous approaches. Arch Intern Med. 1986;146:259-61.
10. Timsit JF, Schwebel C, Bouadma L, et al. Dressing study group. Chlorhexidine-impregnated sponges and less frequent dressing changes for prevention of catheter-related infections in critically ill adults: a randomized controlled trial. JAMA. 2009;301:1231-41.
11. Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. Cochrane Database Syst Rev. 2008;2:CD002772.
12. Timsit JF, Farkas JC, Boyer JM, et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risk factors and relationship with catheter-related sepsis. Chest. 1998;114:207-13.
13. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;286:700-7.
14. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. JAMA. 1995;274:335-7.

56 GESTION DES VOIES AÉRIENNES EN RÉANIMATION

Julien POTTECHER, Boris JUNG et Pierre DIEMUNSCH

Intubation : sécurisation de la procédure

L'intubation et l'extubation font partie des gestes les plus réalisés en réanimation. L'intubation s'effectue la plupart du temps chez un patient hypoxémique ayant un état hémodynamique précaire et dont la vacuité gastrique n'est pas toujours acquise. L'instabilité de ces patients semble ainsi placer l'intubation trachéale comme un geste à haut risque. Alors qu'il existe des recommandations clairement codifiées pour l'intubation réalisée au bloc opératoire par la Société française d'anesthésie-réanimation (Sfar) et en pré-hospitalier par la Société de réanimation de langue française (SRLF) et que cette pratique a été bien évaluée au bloc opératoire [1] et en pré-hospitalier, peu de données sont disponibles concernant l'intubation en milieu de réanimation.

Les complications au cours de l'intubation sont habituellement classées en « complications vitales immédiates » (20-35 %) menaçant immédiatement le pronostic vital (décès, arrêt cardiaque, collapsus sévère, hypoxémie sévère) et les « complications sévères » (10-30 %) ne menaçant pas le pronostic vital dans les minutes qui suivent l'intubation, mais pouvant devenir vitales en l'absence de mesures appropriées (arythmie cardiaque, intubation difficile, intubation œsophagienne, intubation sélective, inhalation, traumatisme laryngé et dentaire, agitation) [2, 3, 4]. Pour limiter la survenue de ces complications, plusieurs mesures préventives peuvent être associées.

Optimisation de la pré-oxygénation

Au bloc opératoire, il est recommandé de proposer une pré-oxygénation chez les patients jugés « à risque de désaturation » avant de réaliser une induction anesthésique [1]. Chez le sujet indemne de pathologie respiratoire, la quasi-totalité de l'oxygène administré est localisée au niveau de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et ainsi on peut calculer qu'une pré-oxygénation de 3 minutes permet de constituer un stock d'oxygène dans les poumons permettant de réaliser une apnée de 8 minutes sans entraîner d'hypoxémie. Chez le patient critique, le motif principal d'intubation (60-90 %) est l'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) hypoxémique. La majorité des patients présentant une IRA présente une amputation du volume pulmonaire aéré (condensation alvéolaire, atélectasie, inondation alvéolaire au cours d'une décompensation cardiaque). La correction d'une hypoxémie par la pré-oxygénation en ventilation spontanée sera ainsi moindre du fait de l'effet shunt et de la diminution du rapport ventilation/perfusion qui l'accompagne. La ventilation manuelle au ballon chez un patient éveillé en ventilation spontanée est à haut risque d'inhalation et est très mal tolérée et n'est pas recommandée. Chez un patient anesthésié et en apnée, elle peut être réalisée en tenant compte de l'incidence très élevée d'estomac plein dans ce contexte. La ventilation non invasive (VNI) utilisée comme méthode de pré-oxygénation a été récemment évaluée. La VNI associant de l'aide inspiratoire (5 < niveau d'AI < 15 cmH_2O) à une PEP (5 cmH_2O) avec une FiO_2 à 100 % a permis d'améliorer la SpO_2 à la fin de la pré-oxygénation en comparaison à une pré-oxygénation standard en ventilation spontanée (SpO_2 = 98 % ± 2 versus 93 % ± 6 p < 0,001) [2]. Seuls 7 % des patients ont présenté une hypoxémie sévère dans le groupe VNI contre 42 % dans le groupe pré-oxygénation en ventilation spontanée. La PaO_2 restait supérieure dans le groupe VNI par rapport au groupe ventilation spontanée 30 minutes après l'intubation [2]. Les avantages physiologiques de la VNI comme technique de pré-oxygénation en comparaison à la ventilation spontanée, sont l'augmentation du volume pulmonaire aéré, la diminution de l'effet shunt, l'augmentation des réserves pulmonaires en oxygène, la diminution de la post-charge et de la précharge cardiaques des patients critiques. Si la VNI est proposée comme technique de pré-oxygénation, elle doit cependant être réalisée dans de bonnes conditions de sécurité en respectant les contre-indications (arrêt circulatoire, vomissements abondants, agitation extrême, traumatisme ou brûlure maxillofaciale, pneumothorax suffocant non drainé) et en limitant les pressions d'insufflation. La durée de la VNI est celle du temps de préparation du matériel d'intubation et le matériel utilisé celui toujours disponible dans une chambre de réanimation (masque d'anesthésie de sécurité, non sanglé et tenu par le médecin intubant le patient). Le capnographe peut être branché dès la pré-oxygénation, et des gaz humidifiés améliorent la tolérance du patient. La comparaison de la VNI à la VS comme technique de pré-oxygénation sur le devenir du patient critique est en cours d'analyse après la réalisation d'une étude randomisée contrôlée multicentrique (étude PREOXY, *clinical trial* : NCT00472160).

Optimisation de l'état hémodynamique

L'intubation en réanimation est souvent réalisée chez des patients à haut risque de complications hémodynamiques. Un remplissage vasculaire (250 à 500 mL de solutés cristalloïdes ou colloïdes)

peut être proposé avant l'intubation même en l'absence d'hypotension du fait du risque de survenue d'un collapsus postintubation (agents anesthésiques sympatholytiques, pression thoracique positive et collapsus de reventilation) [4]. En présence d'une hypotension et/ou de l'absence de réponse au remplissage vasculaire, il ne faudra pas retarder l'introduction d'amine vasoconstrictrice avant l'intubation, ce d'autant qu'il existe une pression artérielle diastolique basse (<45 mmHg) témoin d'une vasoplégie.

Intubation difficile en réanimation

Particularités

L'intubation difficile en réanimation présente quelques particularités : 1) aucune grande étude n'est disponible pour en préciser l'incidence mais il semblerait que sa fréquence soit bien plus élevée qu'au bloc opératoire de l'ordre d'environ 10 % [4] ; 2) l'intubation du patient critique est indispensable et on ne peut réveiller le patient pour différer l'intubation en cas d'intubation impossible ; 3) l'examen des facteurs de risque (score de Mallampati, distance thyromentonnière, ouverture de bouche) est probablement trop peu réalisé et parfois non réalisable (détresse neurologique, détresse respiratoire, absence de coopération...) ; 4) les conséquences d'une intubation difficile non prévue sont à très haut risque de complications cardiovasculaires ou respiratoires pouvant mettre en jeu le pronostic cérébral et/ou vital ; 5) le patient est le plus souvent à considérer comme ayant « l'estomac plein ». Il n'existe pas d'algorithme propre au patient critique et les algorithmes disponibles en anesthésie sont tout à fait transposables au patient critique en tenant compte de ses particularités. La recherche systématique de critères de ventilation au masque difficile [5, 6] ainsi que de critères d'intubation difficile [7], même s'ils n'ont pas été spécifiquement validés dans la population des patients de réanimation, semble ainsi un préalable indispensable à toute induction anesthésique (*voir* Chapitre 9, Anesthésie/généralités/gestion des voies aériennes en anesthésie). L'utilisation de lames de MacIntosh métalliques à usage unique doit être préférée à celui des lames plastiques, moins chères mais conduisant à une proportion inacceptable d'échecs à la première laryngoscopie [8]. Les lames métalliques à usage unique seraient même plus performantes que les lames métalliques réutilisables, principalement du fait de la meilleure lumière qu'elles fournissent. L'algorithme modifié d'après Walz [9] peut être proposé (Figure 56-1).

Intubation sous fibroscopie

En cas d'intubation difficile prévue, l'intubation vigile sous fibroscopie reste, comme en anesthésie, le *Gold Standard*. Le maintien de la ventilation spontanée, du tonus pharyngolaryngé et de l'oxygénation est un prérequis indispensable à sa réussite. La technique reste la même qu'au bloc opératoire mais elle n'est pas toujours réalisable notamment si le patient est en détresse respiratoire, incapable de coopérer. Une préparation soigneuse du patient [10] (pré-oxygénation méticuleuse, anesthésie locale au mieux préparée par une nébulisation de lidocaïne diluée, mèche de lidocaïne naphazolinée, complétée par une pulvérisation pharyngée [< 4 mg/kg]) et du matériel (sonde lubrifiée de diamètre adapté) est impérative. Le rémifentanil semble être intéressant comme agent analgésique dans cette indication [11] et son administration en objectif de concentration est particulièrement maniable. Le bronchoscope flexible à usage unique permet de s'affranchir des limites principales des fibroscopes d'intubation traditionnels, notamment leur disponibilité irrégulière, leur fragilité expliquant pour partie cette disponibilité incertaine et le problème du risque de contamination croisée par des agents infectieux à transmission conventionnelle ou non conventionnelle. Un seul représentant est actuellement commercialement disponible : l'A-Scope™ (Ambu™, DK). Ce dispositif qui, dans son maniement, est très semblable à un fibroscope est en fait dépourvu de fibres optiques et la source de lumière ainsi que la caméra sont fixées sur son extrémité mobile. Des améliorations ont été apportées, notamment sur le canal opérateur et la qualité de l'image. D'autres dispositifs possédant une partie jetable et une autre réutilisable sont en cours d'évaluation.

En cas d'intubation difficile non prévue, le praticien doit pouvoir accéder sans délai au contenu d'un chariot d'intubation difficile, dédié à l'unité de réanimation. Outre des lames métalliques de différentes tailles, le chariot devra comprendre un mandrin souple type Eschmann ou Frova, des dispositifs d'oxygénation supraglottiques de différentes tailles (masques laryngés n° 3,4 et 5), un dispositif LMA-Fastrach™, un kit d'abord cricothyroïdien (type Melker Emergency Cricothyrotomy Catheter Set Cook™ ou PCK - Portex™ Cricothyroidotomy Kit) ainsi qu'un vidéolaryngoscope dont l'offre s'est récemment étoffée (cf. *infra*).

Nouveaux vidéolaryngoscopes : intérêt en réanimation ?

Les vidéolaryngoscopes (VL) facilitent considérablement l'exposition de la glotte et permettent à l'opérateur de s'affranchir de l'alignement des axes, nécessaire au cours de la laryngoscopie directe. Ces VL connaissent un essor récent et rapide. Le Glide Scope™ (Verathon™) est l'un des VL les plus utilisés en France. Des lames à usage unique ne sont disponibles que dans sa version la plus récente (Cobalt™). D'autres dispositifs présentent des avantages spécifiques comme le Berci-Kaplan Video Laryngoscope BVL™ (Storz) dont la lame est particulièrement mince et autorise un emploi en cas d'ouverture de bouche limitée, le McGrath™ (Aircraft) qui possède un petit écran solidaire du manche, est adaptable en longueur avec une même lame à usage unique et est entouré d'une gaine de protection antichoc. Le C-Mac™ (Storz) n'a pas d'écran directement intégré mais un système vidéo compact adapté à la réanimation pré-hospitalière. On peut rapprocher le Truiew EVO$_2$™ (Truphatek) de ce groupe quoique ce dispositif ne soit muni d'une caméra et d'un écran que de façon optionnelle.

Glide Scope™, McGrath™, Truview™, C-Mac™ et BVL™ ont en commun l'absence de canal guide pour la sonde d'intubation. Ils exposent ainsi aux accidents de fausses routes durant la progression aveugle de la sonde surtout lorsque cette sonde est montée sur un mandrin rigide comme celui recommandé parfois. D'autres VL possèdent un canal guide qui permet d'avancer la sonde d'intubation vers la glotte, sans risque de fausse route traumatisante. On peut ranger dans cette catégorie le C-Trach™ qui est un Fastrach™ muni d'un écran amovible et d'un système optique permettant de voir la glotte (LMA Company). Pareillement, l'Airtraq™ (Prodol Meditec) possède un canal guide pour la sonde et un écran de visualisation de la glotte. L'AWS™ (pour AirWay Scope™, Pentax) et le King Vision™ (Ambu) sont d'autres exemples de VL autonomes. Ils ne sont pas totalement jetables mais leur lame est à usage unique et possède un canal guide pour la sonde. Même si leur manipulation partage

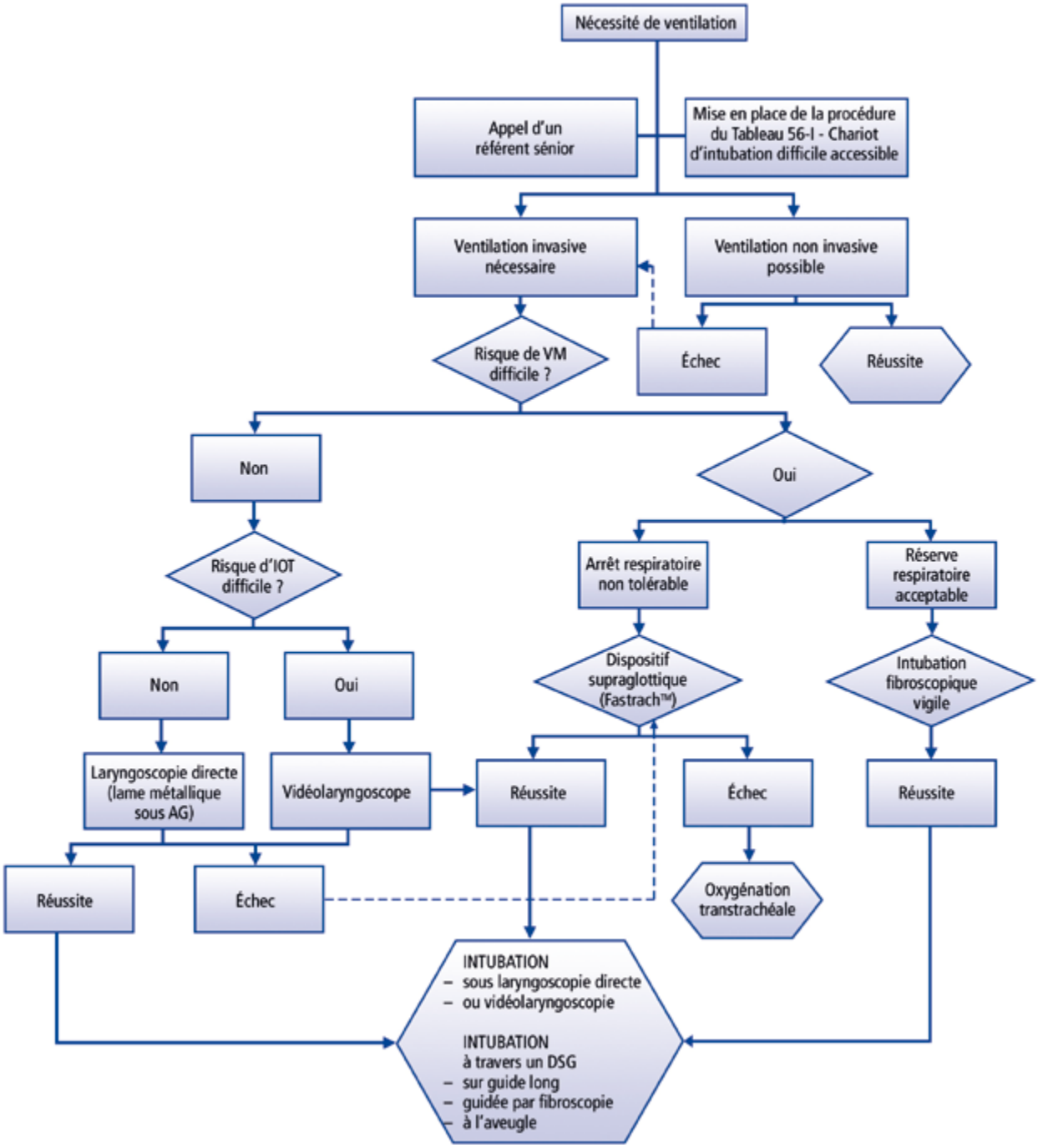


Figure 56-1 Algorithme d'abord des voies aériennes en réanimation (d'après [9]).
AG : anesthésie générale ; DSG : dispositif supraglottique ; IOT : intubation orotrachéale ; VM : ventilation au masque.
La mise en œuvre simultanée de plusieurs dispositifs (par exemple fibroscopie guidée par la vidéolaryngoscopie) réalisant l'abord multimodal des voies aériennes supérieures a pu régler de nombreuses situations d'échec de laryngoscopie et de vidéolaryngoscopie.

de nombreuses similitudes avec les laryngoscopes classiques, un point majeur commun à tous ces vidéolaryngoscopes est la courbe d'apprentissage nécessaire à leur utilisation optimale. On ne peut recommander l'utilisation de la vidéolaryngoscopie dans le contexte de l'intubation du patient de réanimation qu'à des équipes qui en ont l'usage régulier dans d'autres circonstances. Il semble cependant que la courbe d'apprentissage soit relativement courte, inférieure ou égale à 10 utilisations.

L'expérience acquise avec l'utilisation des VL en réanimation reste limitée. L'utilisation de l'Airtraq™ chez 20 patients de réanimation soit en sauvetage d'un échec de laryngoscopie directe, soit en première intention chez des sujets suspects d'intubation difficile, a donné entière satisfaction aux auteurs avec une intubation réussie dans tous les cas dès la première tentative [12]. Les vidéolaryngoscopes, s'ils permettent d'améliorer la laryngoscopie de façon spectaculaire, ne sont pas une

garantie d'intubation laryngée. En effet, ils ne règlent que la composante visuelle de la laryngoscopie alors que la composante mécanique du passage de la sonde à travers les cordes vocales reste subordonnée aux particularités anatomiques du patient. Il n'est ainsi pas exceptionnel de ne pouvoir intuber une glotte que l'on voit parfaitement. Une étude prospective randomisée récente de l'utilisation de l'Airtraq™ en situation pré-hospitalière par des médecins séniors entraînés fait état d'un taux d'échec inacceptable (53 %) essentiellement lié à des problèmes de manipulation qui entraînaient des ruptures de ballonnet et des intubations œsophagiennes malgré une vue laryngoscopique acceptable [13]. Il convient enfin de citer une catégorie à part de dispositifs : les stylets optiques à extrémité dirigeable qui associent la fermeté d'un guide rigide et la manœuvrabilité d'une extrémité souple. Le SOS™ ou Shikani Optical Stylet et le RIFL™ sont deux exemples de cette catégorie.

Quoi qu'il en soit, ces nouveaux dispositifs ne rendent tout leur potentiel que s'ils sont utilisés dans une vision également nouvelle de l'intubation qui tire profit des avantages de chacun d'entre eux tout en corrigeant leurs limites propres. Cela est réalisé en combinant leurs utilisations dans une approche multimodale du contrôle des voies aériennes supérieures dont l'exemple princeps est la fibroscopie (fibroscope ou bronchoscope à usage unique) facilitée par la vidéolaryngoscopie [14]. L'association de la vidéolaryngoscopie et de la fibroscopie souple permet ainsi d'associer les bénéfices des deux techniques (amélioration de la vue laryngoscopique par le VL et passage atraumatique des cordes vocales guidé par le fibroscope souple et dirigeable). La vidéolaryngoscopie facilite grandement le geste en maintenant l'oropharynx ouvert et en limitant les déviations latérales du fibroscope souple. L'utilisation du fibroscope souple autorise une pression moindre du VL sur la base de langue en en limitant considérablement le caractère douloureux. La combinaison laryngoscopie directe-fibroscopie souple a été rapportée chez les patients de soins intensifs et en tant que mesure d'aide à l'apprentissage de l'intubation fibroscopique [15]. Elle a permis la résolution favorable de nombreuses situations potentiellement létales en anesthésie et tend à prendre une place de plus en plus reconnue [16, 17].

Drogues anesthésiques et intubation à séquence rapide

Lors de l'induction anesthésique, le choix de l'hypnotique et sa posologie doivent impérativement prendre en compte l'état hémodynamique et la probabilité de collapsus cardiovasculaire. L'étomidate et la kétamine sont ainsi les hypnotiques de choix chez ces patients. Le pentobarbital garde une indication en cas d'état de mal convulsif ou d'accident vasculaire cérébral avec crise hypertensive. Par ailleurs, la kétamine est l'agent de choix en cas de bronchospasme.

La controverse sur l'étomidate a fait l'objet de nombreuses analyses et on peut retenir que : 1) une injection unique d'étomidate est suffisante pour entraîner un blocage enzymatique de la synthèse de cortisol pendant une durée de 24 à 48 heures (blocage de la 11β-hydroxylase) entraînant ainsi une dysfonction surrénale (*Cortisol Insuffisency Related to Critical Illness*, CIRCI) [18] et ce d'autant que le patient est à risque de CIRCI (exemple : sepsis) ; 2) l'impact sur la morbi-mortalité de ce blocage est toujours controversé en 2011 [19] ; 3) l'administration concomitante d'hydrocortisone et d'étomidate est en cours d'évaluation.

Pour la pratique, on peut retenir que le choix de l'hypnotique doit tenir compte de ses conséquences hémodynamiques immédiates, de ses effets indésirables propres (exemple : tachycardie et kétamine) et probablement des effets délétères de l'étomidate sur la physiologie surrénale surtout chez le patient septique.

L'utilisation de curares améliore le confort de l'intubation et diminue le risque d'inhalation lors de l'intubation de patients à estomac plein. Les deux molécules permettant une curarisation rapide sont la succinylcholine et le rocuronium. La succinylcholine est un curare dépolarisant qui, à dose anesthésique (1 mg/kg), entraîne une myorelaxation rapide (une minute) et de courte durée. Si aux urgences et en pré-hospitalier, la succinylcholine est le curare de référence de l'induction à séquence rapide, en réanimation les contre-indications et les effets secondaires sont nombreux et certains proposent en alternative le rocuronium (0,6 à 0,8 mg/kg, délai d'action 60 à 90 secondes, durée d'action 30 à 45 minutes). On peut retenir pour la pratique que si l'utilisation de la succinylcholine chez un patient au bord de la route ou en salle de déchocage est recommandée sauf contre-indication classique (allergie, hyperkaliémie, myopathie préexistante ou écrasement musculaire majeur), son utilisation pour un patient séjournant en réanimation depuis plusieurs jours est plus à risque [57]. Il existe en effet une réponse imprévisible du récepteur nicotinique, post-synaptique, à l'acétylcholine et une fragilité de la fibre musculaire rendant imprévisible le risque d'hyperkaliémie [20]. Il s'ajoute alors aux contre-indications classiques (paralysie médullaire, brûlures étendues, traumatisme musculaire à plus de 48 heures de l'accident) des contre-indications relatives à prendre en compte (sepsis, insuffisance rénale aiguë, « myopathie de réanimation »). C'est probablement la place du rocuronium à la condition de disposer de son « antidote », le sugammadex, qui permet d'encapsuler et de reverser la curarisation longue du rocuronium en cas « d'intubation impossible avec ventilation au masque impossible ».

Capnographie

La capnographie reste la technique reine pour confirmer la position endotrachéale de la sonde d'intubation. Alors que son utilisation est systématique au bloc opératoire, elle est insuffisamment employée en réanimation [21]. L'auscultation pulmonaire et gastrique, la présence de buée dans la sonde d'intubation ou la technique d'aspiration avec une seringue de 50 mL à gros embout suggèrent la bonne position de la sonde mais le délai de confirmation est plus long et non absolu. La confirmation de la position de la sonde par une courbe de capnographie ou le virement de couleur d'un capnomètre jetable permet de raccourcir le délai de réintubation et de diminuer le risque de survenue d'hypoxémie. Elle semble indispensable à la fois en pré-hospitalier comme pour les intubations réalisées à l'hôpital [4]. Elle devrait s'implanter dans les unités de réanimation et de déchocage dans les prochaines années. Enfin, il est important de rappeler que la courbe recueillie lors d'une intubation œsophagienne est plate après quelques cycles ventilatoires machine, ce qui la différencie fondamentalement de la courbe obtenue lors d'un arrêt circulatoire où la courbe n'est pas plate et le CO_2 expiré non nul. La mise en place de la capnographie en réanimation, nécessaire,

doit s'accompagner d'une formation théorique. Ainsi, l'absence de capnographe ou sa mauvaise interprétation a été associée à 82 % des séquelles cérébrales et/ou décès liés à l'intubation dans une enquête nationale réalisée en Angleterre [21].

Mesures initiées après l'intubation

Après vérification de la position endotrachéale de la sonde d'intubation, le médecin pourra réaliser, en l'absence de collapsus cardiovasculaire, une manœuvre de recrutement alvéolaire en appliquant par exemple une pression continue à 40 cm d'eau pendant une durée de 30 secondes [22]. Une étude a ainsi rapporté qu'une manœuvre de recrutement permettait d'obtenir une meilleure PaO_2 en comparaison à l'absence de manœuvre jusqu'à 30 minutes après l'intubation (110 ± 39 versus 180 ± 79 mmHg ; $p < 0,05$) [22]. Les réglages initiaux du ventilateur dépendent de chaque patient mais on peut proposer de limiter les volumes (Vt : 6-7 mL/kg) et les pressions insufflées (pPlat < 30 cmH_2O) afin de limiter le risque de collapsus cardiovasculaire bien qu'aucune étude à ce jour n'ait spécifiquement évalué ce point.

Enfin, afin d'éviter tout réveil intempestif précoce lors de la période de stabilisation du patient et favorisé par la courte demi-vie des produits anesthésiques utilisés, les médicaments de la sédation, préparés avant l'induction anesthésique, seront débutés dès confirmation de la bonne position de la sonde d'intubation. L'ensemble de ces mesures de prévention des complications vitales survenant au décours de l'intubation a été évalué sous forme de *bundle* et comparé à une cohorte historique où le choix des médicaments, les techniques de pré-oxygénation…étaient laissées libres aux cliniciens. Dans cette étude multicentrique, l'application de ces mesures a permis de diminuer de moitié l'incidence des complications vitales [4]. Le protocole est proposé dans le Tableau 56-I.

Tableau 56-I Procédures d'intubation en réanimation (d'après [33]).

Pré-intubation
1. **Remplissage systématique hors contre-indications** (≥ 500 mL de cristalloïdes ou 250 mL de colloïdes)
2. **Si collapsus marqué, introduction précoce des amines** (++ si pression artérielle diastolique < 35 mmHg)
3. **Pré-oxygénation en VNI si patient hypoxémique** ($FiO_2 = 1$, aide inspiratoire 5 < AI < 15 cmH_2O ; PEP = 5 cmH_2O)
4. **Présence systématique de 2 opérateurs**
5. **Préparation de la sédation et introduction immédiate après intubation**
Perintubation
6. **Utilisation de lame métallique pour la laryngoscopie**
7. **Induction à séquence rapide (ISR) hors contre-indications**
a. **Hypnotique d'action rapide : étomidate ou kétalar**
i. étomidate : 0,3 à 0,5 mg/kg IVD (20 mg/20 cc)
ii. ou kétamine : 1,5 à 2 mg/kg IVD (250 mg/10 cc soit 25 mg/cc)
b. **Curare de l'ISR**
i. succinylcholine : 1 mg/kg IVD (1 amp = 100 mg dans 10 cc) (hors contre-indications : hyperkaliémie, lésion médullaire ou du motoneurone > 48e h, allergie connue, brûlure grave > 48e h)
ii. ou rocuronium : 0,6 mg/kg IVD à préférer en cas de séjour prolongé en réanimation ou de facteur de risque de neuromyopathie
8. **Manœuvre de Sellick (pression cricoïde),** hors contre-indications
Postintubation
9. **Contrôle de la bonne position de la sonde par CAPNOGRAPHE ($EtCO_2$)**
10. **Mise en route précoce des amines si collapsus marqué**
11. **Ventilation initiale « protectrice »** Vt 6-7 mL/kg, 10 < FR < 15 c/min, FiO_2 pour SaO_2 95-98 %, Pplat < 30 cmH_2O, PEP < 5 cmH_2O (à réadapter à distance)
12. **Manœuvre de recrutement** (sauf collapsus cardiovasculaire) : CPAP 40 cmH_2O pendant 40 s, FiO_2 100 %
13. Maintien de la **pression du ballonnet** de la sonde d'intubation entre 25 et 30 cmH_2O
14. **Introduction de la sédation**

Nouveautés et sondes d'intubations : utiles ou gadgets ?

La mise en place d'une sonde d'intubation dans la trachée ne protège les voies aériennes que des inhalations massives mais absolument pas des micro-inhalations répétées. En effet, le ballonnet de la sonde, même correctement gonflé (20-30 cmH_2O), permet toujours le passage des sécrétions des voies aériennes supérieures ou des sécrétions digestives vers les voies aériennes inférieures du fait de la présence de pertuis le long du ballonnet. Les nouveautés proposées combinent un nouveau ballonnet, plus fin, en polyuréthane dont l'étanchéité serait améliorée, une forme du ballonnet oblongue pour épouser au mieux la muqueuse trachéale tout en minimisant les lésions d'hyperpression et éventuellement un canal d'aspiration sous-glottique qui permet l'aspiration des sécrétions localisées au-dessus du ballonnet et inaccessibles aux soins de bouche. En 2013 : 1) l'utilisation isolée d'un ballonnet en polyuréthane a permis la diminution de l'incidence des pneumonies nosocomiales dans une seule étude en chirurgie cardiaque [23] ; 2) la présence d'un canal d'aspiration sous-glottique permettrait la diminution de l'incidence des pneumonies nosocomiales [24] et est proposée par les recommandations anglaises [25] alors que le dernier consensus français ne se prononçait pas [26] ; 3) son intérêt médico-économique dépend de l'incidence habituelle des pneumonies nosocomiales dans la réanimation concernée et du coût de la pneumonie (qui varie de 5000 à 40 000 $ selon les études) ; 4) l'aspiration doit être prudente, un risque de lésion trachéale étant possible. Au total, l'utilisation des sondes avec canal d'aspiration sous-glottique n'est probablement pas justifiée au bloc opératoire mais peut se concevoir dans une stratégie **globale** de prévention des pneumonies nosocomiales pour les patients allant en réanimation. Il n'est cependant pas concevable de réintuber un patient simplement pour changer de sonde.

Particularités de l'intubation en réanimation selon le terrain

Traumatisme vertébromédullaire

L'intubation du patient suspect de lésion rachidienne cervicale est particulièrement préoccupante en situation pré-hospitalière, salle de déchoquage et réanimation [27]. D'une part, les manœuvres de prise en charge des voies aériennes peuvent aggraver les lésions neurologiques sur un rachis instable [28]

et, d'autre part, le bilan iconographique n'est pas toujours disponible au moment où la sécurisation des voies aériennes s'impose. L'immobilisation manuelle en ligne (*Manual In-Line Stabilization* ou MILS des Anglo-Saxons) est une manœuvre dont l'objectif est de limiter la mobilité rachidienne pendant la laryngoscopie ; le volet antérieur du collier cervical peut être retiré dès que l'assistant est en place, et celui-ci applique des forces d'intensité égale et de direction opposée à celles de l'opérateur qui effectue la laryngoscopie. À la vue de travaux sur des sujets sains ainsi que sur des cadavres [29], l'efficacité de la MILS semble contestable : elle permet de limiter globalement la mobilité du rachis avec un blocage proximal et distal, mais laisse le rachis moyen libre [30]. Il paraît néanmoins difficile de ne pas recommander sa réalisation alors que les sociétés savantes française [31] et américaine [32] la préconisent. Cependant, dans le contexte de l'intubation difficile en urgence chez un patient hypoxémique, il est sans doute moins délétère d'interrompre la MILS le temps de la sécurisation des VAS que de la maintenir à tout prix au risque de prolonger l'hypoxémie de façon irréversible. En situation pré-hospitalière, si l'intubation est urgente pour des raisons respiratoires ou à cause de lésions associées (traumatisme crânien), l'induction à séquence rapide avec laryngoscopie directe, utilisation systématique d'un mandrin d'Eschmann, stabilisation manuelle en ligne et sans manœuvre de Sellick reste la règle. Les agents d'induction seront préférentiellement la kétamine ou l'étomidate auquel on adjoindra la succinylcholine. Dans les mains d'opérateurs entraînés, un vidéolaryngoscope (l'Airtraq™ [Prodol Meditec]) peut avantageusement remplacer le laryngoscope de MacIntosh [33] mais nécessite une réelle expérience de la technique [13].

Après réalisation du bilan radiologique, si le scanner élimine une lésion rachidienne, la contention cervicale peut raisonnablement être retirée et l'intubation se fera selon une séquence rapide classique avec mandrin d'Eschmann et manœuvre de Sellick. À l'inverse, en cas de lésion rachidienne authentifiée, l'intubation sera idéalement réalisée vigile sous nasofibroscopie, technique qui entraîne le moins de mouvement de la colonne cervicale [29]. Si l'opérateur n'a pas une expérience suffisante de la fibroscopie, il aura recours au vidéolaryngoscope avec MILS. Il a cependant été montré que l'intubation sous GlideScope™ était associée à plus de mouvements cervicaux que celle sous fibroscopie souple [34]. Dans de rares circonstances (échec de réduction par traction ou détresse respiratoire secondaire chez un patient initialement en ventilation spontanée), l'intubation est réalisée à distance du traumatisme médullaire. À ce moment, l'utilisation de la succinylcholine peut faire courir le risque d'une hyperkaliémie fatale et doit être remplacée par l'association rocuronium-sugammadex. Dans toutes les situations, le bon sens clinique doit primer et l'opérateur doit utiliser en première intention la technique d'intubation qu'il maîtrise le mieux.

Hypertension intracrânienne

Au cours d'une intubation orotrachéale, les agents d'induction anesthésique, les curares, la laryngoscopie ainsi que la manipulation des voies aériennes et de la trachée peuvent concourir à une élévation de la pression intracrânienne (PIC) par des voies différentes [35]. En effet, la laryngoscopie constitue un stimulus nociceptif puissant qui entraîne à la fois une augmentation de la pression intracrânienne (PIC) et de la pression artérielle moyenne (PAM), maintenant la pression de perfusion cérébrale (PPC) constante. A contrario, les agents anesthésiques ainsi que les curares, par l'arrêt respiratoire et l'hypoventilation alvéolaire qu'ils induisent, provoquent une augmentation isolée de la PIC par vasodilatation artériolaire cérébrale. Parmi les agents d'induction, l'étomidate [36] et la kétamine [37] constituent les agents de choix. En effet, alors que la kétamine était historiquement contre-indiquée pour réaliser l'induction du patient suspect d'HTIC, des données récentes ont permis de réviser ce dogme. Tout d'abord, les études qui faisaient état d'une augmentation du débit sanguin cérébral, de la consommation cérébrale en oxygène et finalement de la PIC se référaient à des protocoles d'administration continue chez des patients dont la ventilation minute n'était pas contrôlée. D'autre part, comme antagoniste des récepteurs NMDA, la kétamine pourrait s'opposer aux effets neurotoxiques de la stimulation excessive de ces récepteurs chez le sujet cérébrolésé. En situation expérimentale, elle a démontré son effet neuroprotecteur et dans le contexte clinique, elle maintient la pression de perfusion cérébrale par stimulation sympathique qui conserve la pression artérielle moyenne. La prémédication par lidocaïne intraveineuse avant réalisation de la laryngoscopie pour limiter l'élévation de la PIC reste controversée.

Asthme aigu grave

L'intubation du patient en état d'asthme aigu grave est grevée d'une mortalité de 10 à 20 % et ne doit être réalisée qu'après échec des techniques non invasives [38], régulièrement efficaces dans la très grande majorité des cas. Les indications retenues sont l'arrêt cardiaque, l'arrêt respiratoire, l'hypoxémie menaçante malgré oxygénothérapie au débit maximum, l'épuisement manifeste du patient et les troubles de la conscience. L'hypercapnie n'est plus une indication systématique d'intubation et peut être tolérée tant qu'elle n'induit pas de trouble de la conscience, qu'elle ne dépasse pas 70 mmHg et s'accompagne d'un pH artériel supérieur à 7,20. L'intubation nasotrachéale sous contrôle fibroscopique et après prémédication par atropine et anesthésie topique est une possibilité mais ne doit être tentée que par un opérateur particulièrement entraîné et ne doit pas aggraver la réactivité bronchique et/ou laryngée. On lui préfère habituellement l'intubation orotrachéale (qui autorise une sonde de plus gros diamètre) après induction d'une anesthésie générale. Un prétraitement par aérosols de salbutamol permet d'atténuer l'augmentation des résistances bronchiolaires qui fait suite à l'intubation trachéale. La kétamine et le propofol sont les agents de choix grâce à leurs propriétés bronchodilatatrices. Les morphiniques histaminolibérateurs sont à éviter dans la mesure du possible. Après intubation, la ventilation mécanique devra autoriser un temps expiratoire prolongé (réduction de la fréquence respiratoire imposée, augmentation du débit inspiratoire) pour éviter à tout prix le piégeage expiratoire, source d'hyperinflation dynamique et de barotraumatisme. Une hypercapnie résiduelle pourra être tolérée, elle est de loin préférable à l'hyperinflation. La corticothérapie intraveineuse doit être poursuivie après intubation à la posologie de 40 mg de méthylprednisolone ou équivalent toutes les 6 heures. Ceci est également valable pour les bêtamimétiques inhalés administrés grâce à des nébuliseurs pneumatiques ou ultrasoniques.

Prévention et traitement du stridor postextubation

La réalisation du sevrage du ventilateur, traité dans un autre chapitre, conduit à l'extubation. La réalisation de l'extubation peut se compliquer d'une obstruction des voies aériennes supérieures, se manifestant par un stridor voire une détresse respiratoire laryngée imposant une réintubation chez un patient présentant une diminution du calibre laryngé. Le stridor postextubation survient avec une incidence variable allant de 4 à 37 % [39]. Les facteurs de risque connus sont le sexe féminin, l'intubation en conditions d'urgence, l'intubation difficile, la durée de l'intubation, l'utilisation de pressions du ballonnet supérieure à 30 cmH_2O, l'utilisation de sondes de diamètre trop important et l'agitation au réveil qui favorise l'œdème des voies aériennes et enfin l'extubation non programmée [40]. Le dépistage des patients à risque comprend la recherche des facteurs de risque et peut inclure la réalisation d'un test de fuite. Le test de fuite consiste, après information du patient et aspiration trachéale et soins de bouche, à placer le patient intubé en ventilation assistée contrôlée et à dégonfler le ballonnet. Le médecin recherche alors sur le ventilateur la différence entre volume courant inspiré et volume courant expiré après stabilisation du régime ventilatoire. S'il n'y a pas de différence entre volume inspiré et expiré, il existe très probablement un œdème laryngé épousant la sonde d'intubation (l'exception étant l'intubation avec une sonde de diamètre trop important pour le patient et qui épouse le larynx en l'absence d'œdème). À l'inverse, une différence entre volume inspiré et expiré supérieure à 110 mL chez l'adulte (avec un volume courant inspiré entre 450 et 600 mL) ou supérieure à 12 % est associée à un risque faible de stridor postextubation [41]. Il n'est pas nécessaire de proposer le test de fuite en routine mais probablement à réserver aux patients présentant des facteurs de risque de stridor.

Afin d'éviter la survenue d'une détresse respiratoire laryngée, situation dangereuse, et imposant souvent une réintubation en urgence, une corticothérapie préventive peut être indiquée [39]. Les études réalisées ont rapporté des résultats contradictoires essentiellement du fait de l'hétérogénéité des schémas thérapeutiques et des critères d'inclusion des patients. En effet, si la corticothérapie administrée à l'ensemble des patients n'apporte pas de bénéfice certain, il semblerait que les patients à risque et ceux dont le test de fuite est en faveur d'un œdème bénéficient d'une corticothérapie [39]. Le schéma le plus évalué est celui de François et al. qui a proposé une injection intraveineuse de 20 mg de méthylprednisolone 12 heures avant l'intubation puis 20 mg toutes les 4 heures jusqu'à l'extubation [40].

Le traitement curatif d'un stridor postextubation est celui d'un œdème laryngé. Il inclut des aérosols d'adrénaline diluée (1 mg/5 mL) et la corticothérapie (méthylprednisolone intraveineux, 0,5-1 mg/kg par 24 heures). Afin de limiter le risque de complications vitales associées à une réintubation impossible, il est surtout essentiel de ne pas la retarder et de prévoir les équipements usuels face à une intubation difficile prévue.

En conclusion, le stridor postextubation peut annoncer une détresse respiratoire laryngée menaçant le pronostic vital. La connaissance des facteurs de risque, le diagnostic à l'aide d'un test de fuite, la place de la corticothérapie préventive doivent être connus afin de limiter au maximum la situation dangereuse de la réintubation en urgence d'un patient dont la filière laryngée serait obstruée par un œdème.

Trachéotomie en réanimation

Quand la réaliser ?

Au vu de la littérature, il n'est aujourd'hui pas possible de trancher simplement en faveur ou en défaveur d'une trachéotomie précoce (réalisée dans la 1re semaine de ventilation mécanique) chez le patient non sélectionné. L'impact de la trachéotomie sur la mortalité, la durée de ventilation, la durée de séjour, l'incidence des pneumonies acquises sous ventilateur est en effet controversé ; les études majeures les plus récentes ne montrant pas de différence entre trachéotomie précoce et intubation prolongée [42, 43, 44].

Dans certaines catégories de patients cependant (polytraumatisé ou cérébrolésé), la trachéotomie précoce semble bénéfique en termes de durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation. Elle constitue donc une recommandation de niveau II de l'*Eastern Association for the Surgery of Trauma* chez les cérébrolésés et de niveau III chez les autres traumatisés [45].

Blot et al. ont ainsi comparé trachéotomie très précoce (au 4e jour de ventilation) et intubation prolongée dans un essai multicentrique randomisé évaluant 123 patients. Aucun effet de la trachéotomie sur les paramètres de morbimortalité n'a pu être montré. Des tests subjectifs d'autonomie et de confort du patient (difficulté de se mobiliser, sensation de bouche sèche, perception de soi...) étaient cependant en faveur de la trachéotomie [42]. Dans une étude multicentrique italienne, la trachéotomie précoce (dans la 1re semaine) a été comparée à la trachéotomie tardive (dans la 3e semaine) avec comme critère de jugement l'incidence des pneumonies acquises sous ventilation mécanique [43]. Il n'y avait pas de différence sur l'incidence des pneumonies mais la durée ventilation mécanique était plus courte chez les patients trachéotomisés précocement. Il faut également tenir compte de la difficulté, éprouvée par tous les cliniciens, à prédire précocement la durée de ventilation mécanique [42].

Si la trachéotomie ne semble pas améliorer mortalité et durée de dépendance à la réanimation, elle pourrait avoir des effets bénéfiques sur la réhabilitation des patients en diminuant la posologie des sédatifs utilisés, l'incidence des épisodes d'agitation et l'augmentation de la quantité de nutrition orale chez les patients trachéotomisés précocement. Dans le sous-groupe de patients ventilés plus de 4 jours après chirurgie cardiaque, une étude prospective randomisée confirme l'absence d'effet de la trachéotomie précoce sur la mortalité et les durées de ventilation et de séjour mais montre que la trachéotomie est associée à une diminution des quantités de médicaments de la sédation, de l'analgésie et de la confusion mentale en comparaison à l'intubation prolongée [44]. Cette étude incluait un protocole d'analgosédation pour l'ensemble des patients. Le nombre de jours où le patient était jugé « confortable » par l'équipe infirmière (et non par le patient lui-même) et la proportion de patients allant au fauteuil dans les 28 premiers jours étaient plus importants dans le groupe trachéotomie.

Au vu de la littérature actuelle, la trachéotomie pourrait être envisagée, non pas pour améliorer la survie ou raccourcir la durée de ventilation et de séjour mais s'intégrer dans une stratégie de réhabilitation précoce. Cependant, la place de la trachéotomie comme élément favorisant spécifiquement l'arrêt de la sédation, la reprise de la nutrition orale, la phonation grâce aux canules fenêtrées ou aux valves phonatoires ou la mobilisation intensive

reste à évaluer. La mise en place d'une trachéotomie doit également prendre en compte des facteurs tels que la disponibilité de lits d'aval, de centre de sevrage respiratoire ou de lits de longue durée lorsque le sevrage est long. Enfin, le sevrage de la ventilation mécanique ne peut se concevoir aujourd'hui qu'avec une analgosédation optimisée [46] et la position de la trachéotomie doit être intégrée à cette réflexion. Les résultats d'une grande étude anglaise multicentrique randomisée devraient permettre de préciser, de façon plus fine encore, les bénéfices de la trachéotomie précoce chez les patients de réanimation *Tracheostomy Management in Critical Care* (TracMan, ISRCTN28588190).

Percutanée ou chirurgicale ?

Historiquement, la trachéotomie était traditionnellement réalisée par un abord chirurgical direct, au bloc opératoire et par une équipe chirurgicale. Avec la mise au point de techniques percutanées par Ciaglia [47] d'abord en 1985 puis Griggs en 1990 [48] et grâce à l'amélioration constante du matériel disponible, les pratiques ont radicalement changé. Tant et si bien que la grande majorité des trachéotomies des patients de réanimation sont maintenant réalisées par voie percutanée, au chevet du malade, par l'équipe de réanimation. La littérature récente ainsi que trois méta-analyses [49, 50, 51] semblent indiquer que la trachéotomie percutanée est supérieure à la trachéotomie chirurgicale sur au moins trois aspects. Le premier est la réduction des infections de l'orifice stomial (odds ratio : 0,28 [0,16-0,49] ; $p < 0,0005$). Celle-ci s'explique par la réduction de la dissection et de l'attrition tissulaire que permet la technique percutanée par rapport à l'abord chirurgical. La réduction du saignement est retrouvée de façon significative (odds ratio : 0,29 [0,12-0,75] ; $p < 0,01$) lorsque la trachéotomie percutanée est comparée à la trachéotomie chirurgicale réalisée au bloc opératoire. Dans ces mêmes conditions, la trachéotomie percutanée pourrait s'accompagner d'une réduction de la mortalité qui atteint juste le seuil de la significativité (odds ratio : 0,71[0,5-1] ; $p = 0,05$). La technique est économiquement rentable par rapport à la trachéotomie chirurgicale [52], et diminue les coûts de 456 $ en moyenne, notamment par ce qu'elle est de réalisation plus rapide et qu'elle ne nécessite pas de réquisitionner l'équipe et les locaux du bloc opératoire. Pour ces mêmes raisons, elle est également plus sûre, en évitant le transport intra-hospitalier de patients critiques ventilés et facilité l'organisation du geste, s'affranchissant des contraintes du programme opératoire. Néanmoins, la méta-analyse de Higgins [50], si elle met en exergue une cicatrisation cutanée de meilleure qualité ($p = 0,01$), rapporte également une fréquence plus grande de déplacement et d'obstruction de canule après trachéotomie percutanée versus chirurgicale (odds ratio : 2,79 [1,29-6,03] ; $p = 0,009$). Comparée à la trachéotomie chirurgicale au chevet du patient, la trachéotomie percutanée pourrait s'accompagner d'un taux de complications mineures (désaturation < 90 %, saignement ne nécessitant pas transfusion) précoces plus important [51]. Le taux de conversion d'une trachéotomie tentée initialement percutanée vers un abord chirurgical est proche de 5 %. L'incidence des sténoses sous-glottiques ne semble pas influencée par la technique (odds ratio : 0,59 [0,27-1,29] ; $p = 0,19$).

Le repérage échographique permet de localiser l'espace entre le premier et le deuxième anneau trachéal et élimine la présence de structure vasculaire (veine jugulaire antérieure dilatée, artère thyroïdienne supérieure) en regard du point de ponction pressenti [53]. Le contrôle endoscopique per-procédure permet de confirmer la localisation du point de ponction ainsi que sa position bien médiane et autorise le suivi de toutes les étapes de dilatation. Il est également possible de confirmer la bonne position de la canule au-dessus de la carène une fois le geste effectué et de réaliser une toilette bronchique en aspirant sang et sérosités liées au geste. La ventilation minute est diminuée et la pression de pic des voies aériennes peut être augmentée, exposant le patient respectivement au risque d'hypercapnie et de barotraumatisme. Même chez des patients considérés « à risque » (halo cervical, $FiO_2 > 50$ %, PEEP > 10 cmH_2O, anticoagulation systémique efficace), la trachéotomie percutanée reste la technique de choix dans les mains d'équipes entraînées avec une incidence de complications identique (1,4 %) à celle des patients sans facteur de risque [54]. La trachéotomie percutanée est d'ores et déjà le standard de soins dans beaucoup de pays européens. Les contre-indications absolues demeurent cependant le rachis cervical instable, l'abord chirurgical antérieur récent (< 5 jours) du rachis cervical ainsi que l'hypoxémie profonde sous ventilation mécanique ($PaO_2/FiO_2 < 150$). L'absence de repère anatomique palpable sur la ligne médiane du cou du patient (cartilage thyroïde et cricoïde, incisure sternale), les antécédents de chirurgie ou d'irradiation cervicales ainsi que l'obésité morbide sont des contre-indications relatives et dépendantes de l'expérience des opérateurs. Des améliorations technologiques, comme la dilatation pneumatique de l'orifice trachéal (Cook™, Ciaglia Blue Dolphin™), sont régulièrement apportées à la technique de trachéotomie percutanée et leurs avantages potentiels en cours d'investigation.

Abords des voies aériennes et qualité des soins

L'extubation accidentelle des patients de réanimation est un événement relativement fréquent dont l'incidence dépasse les 5 % et qui peut induire une surmortalité significative chez les patients ventilés hypoxémiques [55]. Une sédation adaptée, des protocoles de service pour le sevrage respiratoire et la réalisation des soins ainsi que le respect d'un ratio infirmière/patient inférieur à 1/3 permettraient de limiter ce risque [56].

La décanulation est un événement indésirable potentiellement grave chez le patient trachéotomisé. En effet, sa détection n'est pas toujours évidente cliniquement ou sur une radiographie thoracique et ce n'est que la fibroscopie à travers la canule qui pourra confirmer sa bonne position trachéale au-dessus de la carène. Lorsque la décanulation est précoce, le trajet du trachéostome n'est pas toujours « organisé » et la recanulation est parfois impossible. Dans cette situation, l'intubation orotrachéale en urgence avec un ballonnet placé en distalité du trachéostome permet d'assurer l'oxygénation et la sécurisation des voies aériennes. En cas de trachéotomie percutanée, la recanulation avec une canule d'un diamètre identique s'avère parfois impossible car l'orifice cutané externe est d'un diamètre tout juste supérieur à la section de la canule. La mise en place d'une canule de diamètre plus faible est alors indiquée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Prise en charge des voies aériennes en anesthésie adulte à l'exception de l'intubation difficile: conférence de consensus. Ann Fr Anesth Réanim. 2003;22:745-9.
2. Baillard C, Fosse JP, Sebbane M, et al. Noninvasive ventilation improves preoxygenation before intubation of hypoxic patients. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:171-7.
3. Jaber S, Amraoui J, Lefrant JY, et al. Clinical practice and risk factors for immediate complications of endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. Crit Care Med. 2006;34:2355-61.
4. Jaber S, Jung B, Corne P, et al. An intervention to decrease complications related to endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. Intensive Care Med. 2010;36: 248-55.
5. Kheterpal S, Martin L, Shanks AM, Tremper KK. Prediction and outcomes of impossible mask ventilation: a review of 50,000 anesthetics. Anesthesiology. 2009;110:891-7.
6. Langeron O, Masso E, Huraux C, et al. Prediction of difficult mask ventilation. Anesthesiology. 2000;92:1229-36.
7. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American society of anesthesiologists task force on management of the difficult airway. Anesthesiology. 2003;98:1269-77.
8. Amour J, Marmion F, Birenbaum A, et al. Comparison of plastic single-use and metal reusable laryngoscope blades for orotracheal intubation during rapid sequence induction of anesthesia. Anesthesiology. 2006;104:60-4.
9. Walz JM, Zayaruzny M, Heard SO. Airway management in critical illness. Chest. 2007;131:608-20.
10. Heidegger T. Videos in clinical medicine. Fiberoptic intubation. N Engl J Med. 2011;364:e42.
11. Machata AM, Gonano C, Holzer A, et al. Awake nasotracheal fiberoptic intubation: patient comfort, intubating conditions, and hemodynamic stability during conscious sedation with remifentanil. Anesth Analg. 2003;97:904-8.
12. Corso RM, Piraccini E, Terzitta M, et al. The use of Airtraq videolaryngoscope for endotracheal intubation in Intensive Care Unit. Minerva Anestesiol. 2011;76:1095-6.
13. Trimmel H, Kreutziger J, Fertsak G, et al. Use of the Airtraq laryngoscope for emergency intubation in the prehospital setting: a randomized control trial. Crit Care Med. 2011;39:489-93.
14. Greib N, Stojeba N, Dow WA, et al. A combined rigid videolaryngoscopy-flexible fibrescopy intubation technique under general anesthesia. Can J Anaesth. 2007;54:492-3.
15. Hagberg CA, Westhofen P. A two-person technique for fiberscope-aided tracheal extubation/reintubation in intensive care unit (ICU) patients. J Clin Anesth. 2003;15:467-70.
16. Sharma D, Kim LJ, Ghodke B. Successful airway management with combined use of Glidescope videolaryngoscope and fiberoptic bronchoscope in a patient with Cowden syndrome. Anesthesiology. 2010,113:253-5.
17. Thompson C, Moga R, Crosby ET. Failed videolaryngoscope intubation in a patient with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and spinal cord injury. Can J Anaesth. 2010;57:679-82.
18. Wagner RL, White PF, Kan PB, et al. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. N Engl J Med. 1984;310:1415-21.
19. Kamp R, Kress JP. Etomidate, sepsis, and adrenal function: not as bad as we thought? Crit Care. 2007;11:145.
20. Martyn JA, Richtsfeld M. Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states: etiologic factors and molecular mechanisms. Anesthesiology. 2006;104:158-69.
21. Cook TM, Woodall N, Harper J, Benger J. Major complications of airway management in the UK: results of the Fourth National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Difficult Airway Society. Part 2: intensive care and emergency departments. Br J Anaesth. 2011;106:632-42.
22. Constantin JM, Futier E, Cherprenet AL, et al. A recruitment maneuver increases oxygenation after intubation of hypoxemic intensive care unit patients: a randomized controlled study. Crit Care. 2010;14:R76.
23. Poelaert J, Depuydt P, De Wolf A, et al. Polyurethane cuffed endotracheal tubes to prevent early postoperative pneumonia after cardiac surgery: a pilot study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135:771-6.
24. Lacherade JC, De Jonghe B, Guezennec P, et al. Intermittent subglottic secretion drainage and ventilator-associated pneumonia: a multicenter trial. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:910-7.
25. Masterton RG, Galloway A, French G, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother. 2008;62:5-34.
26. Prévention des infections nosocomiales en réanimation - transmission croisée et nouveau-né exclus; 2008. Available from: http://www.sfar.org/_docs/articles/102-ccons_inrea_sfarsrlf09.pdf
27. Crosby ET. Airway management in adults after cervical spine trauma. Anesthesiology, 2006,104: 1293-318.
28. Hastings RH, Kelley SD. Neurologic deterioration associated with airway management in a cervical spine-injured patient. Anesthesiology. 1993;78:580-3.
29. Brimacombe J, Keller C, Kunzel KH, et al. Cervical spine motion during airway management: a cinefluoroscopic study of the posteriorly destabilized third cervical vertebrae in human cadavers. Anesth Analg. 2000;91:1274-8.
30. Manoach S, Paladino L. Manual in-line stabilization for acute airway management of suspected cervical spine injury: historical review and current questions. Ann Emerg Med. 2007;50:236-45.
31. Edouard A. Prise en charge d'un blessé adulte présentant un traumatisme vertébromédullaire. Conférence d'experts de la Société française d'anesthésie-réanimation; 2003.
32. Wilson WC. Trauma: airway management. ASA difficult airway algorithm modified for trauma - and five common trauma intubation scenarios. ASA Newsletter; 2005. p. 69.
33. Turkstra TP, Pelz DM, Jones PM. Cervical spine motion: a fluoroscopic comparison of the AirTraq Laryngoscope versus the Macintosh laryngoscope. Anesthesiology. 2009;111:97-101.
34. Wong DM, Prabhu A, Chakraborty S, et al. Cervical spine motion during flexible bronchoscopy compared with the Lo-Pro GlideScope. Br J Anaesth. 2009;102:424-30.
35. Bozeman WP, Idris AH. Intracranial pressure changes during rapid sequence intubation: a swine model. J Trauma. 2005;58:278-83.
36. Bramwell KJ, Haizlip J, Pribble C, et al. The effect of etomidate on intracranial pressure and systemic blood pressure in pediatric patients with severe traumatic brain injury. Pediatr Emerg Care. 2006;22:90-3.
37. Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? Anesth Analg. 2005;101:524-34, table of contents.
38. Brenner B, Corbridge T, Kazzi A. Intubation and mechanical ventilation of the asthmatic patient in respiratory failure. Proc Am Thorac Soc. 2009;6:371-9.
39. Jaber S, Jung B, Chanques G, et al. Effects of steroids on reintubation and postextubation stridor in adults: meta-analysis of randomised controlled trials. Crit Care. 2009;13:R49.
40. Francois B, Bellissant E, Gissot V, et al. 12-h pretreatment with methylprednisolone versus placebo for prevention of postextubation laryngeal oedema: a randomised double-blind trial. Lancet. 2007;369:1083-9.
41. Jaber S, Chanques G, Matecki S, et al. Post-extubation stridor in intensive care unit patients. Risk factors evaluation and importance of the cuff-leak test. Intensive Care Med. 2003;29:69-74.
42. Blot F, Similowski T, Trouillet JL, et al. Early tracheotomy versus prolonged endotracheal intubation in unselected severely ill ICU patients. Intensive Care Med. 2008;34:1779-87.

43. Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early vs late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;303:1483-9.
44. Trouillet JL, Luyt CE, Guiguet M, et al. Early percutaneous tracheotomy versus prolonged intubation of mechanically ventilated patients after cardiac surgery: a randomized trial. Ann Intern Med. 2011;154:373-83.
45. Holevar M, Dunham JC, Brautigan R, et al. Practice management guidelines for timing of tracheostomy: the EAST practice management guidelines work group. J Trauma. 2009;67:870-4.
46. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. Crit Care Med. 2006;34:1691-9.
47. Ciaglia P, Firsching R, Syniec C. Elective percutaneous dilatational tracheostomy. A new simple bedside procedure; preliminary report. Chest. 1985;87:715-9.
48. Griggs WM, Worthley LI, Gilligan JE, et al. A simple percutaneous tracheostomy technique. Surg Gynecol Obstet. 1990;170:543-5.
49. Delaney A, Bagshaw SM, Nalos M. Percutaneous dilatational tracheostomy versus surgical tracheostomy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2006;10:R55.
50. Higgins KM, Punthakee X. Meta-analysis comparison of open versus percutaneous tracheostomy. Laryngoscope. 2007;117:447-54.
51. Oliver ER, Gist A, Gillespie MB. Percutaneous versus surgical tracheotomy: an updated meta-analysis. Laryngoscope. 2007;117:1570-5.
52. Freeman BD, Isabella K, Cobb JP, et al. A prospective, randomized study comparing percutaneous with surgical tracheostomy in critically ill patients. Crit Care Med. 2001;29:926-30.
53. Sustic A. Role of ultrasound in the airway management of critically ill patients. Crit Care Med. 2007;35:S173-7.
54. Kornblith LZ, Burlew CC, Moore EE, et al. One thousand bedside percutaneous tracheostomies in the surgical intensive care unit: time to change the gold standard. J Am Coll Surg. 2011;212:163-70.
55. Epstein SK, Nevins ML, Chung J. Effect of unplanned extubation on outcome of mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:1912-6.
56. Tanios MA, Epstein SK, Livelo J, Teres D. Can we identify patients at high risk for unplanned extubation? A large-scale multidisciplinary survey. Respir Care. 2010;55:561-8.
57. Blanié A, Ract C, Leblanc PE, Cheisson G, Huet O, Laplace C, et al. The limits of succinylcholine for critically ill patients. Anesth Analg. 2012;115:873-9.

57 VENTILATION MÉCANIQUE (SEVRAGE EXCLU)

Bernard GEORGES, Laure CROGNIER et Hodane DJAMA

La ventilation mécanique a considérablement évolué ces dernières années grâce aux travaux de certaines équipes référentes dans ce domaine. Leurs études sur la synchronisation patient-ventilateur [1], sur la ventilation protectrice et le recrutement alvéolaire dans le cadre du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [2], sur le respect de la fonction diaphragmatique [3], ont permis une meilleure compréhension de la ventilation mécanique et une meilleure façon de l'appréhender. Les améliorations technologiques des ventilateurs ont également été d'une aide précieuse. Le but de la ventilation mécanique consiste toujours en la prise en charge totale ou partielle de la ventilation du patient lorsque celle-ci est défaillante. Elle assure de façon artificielle le renouvellement de l'air alvéolaire :

– soit en raison d'une hypoventilation alvéolaire d'origine centrale ou périphérique ;
– soit en raison d'une hypoxémie avec atteinte parenchymateuse ;
– soit dans le cadre d'une défaillance mono- ou multi-organes où elle a un rôle thérapeutique.

Dans le premier cas, la ventilation mécanique joue le rôle d'une pompe. Dans les autres cas, elle lutte contre l'épuisement musculaire, diminue la dépense énergétique et la consommation d'oxygène des muscles respiratoires. Dans tous les cas, elle améliore les échanges gazeux.

Il existe de nombreux modes ventilatoires mais on distingue classiquement deux groupes : les modes en volume et les modes en pression. Dans le premier cas, le réglage principal porte sur le volume courant, lui-même réglé en fonction du débit et d'un temps d'insufflation. Dans le deuxième cas, le réglage porte sur un niveau de pression pendant le temps d'insufflation. Ce chapitre a pour but d'aborder un certain nombre de modes ventilatoires, sachant que la compréhension des modes ventilatoires, représentés par la ventilation assistée contrôlée (VAC) et l'aide inspiratoire (AI) est fondamentale [4, 5]. Ces deux modes très largement utilisés peuvent à eux seuls permettre d'accompagner le patient au cours de son hospitalisation, de la prise en charge totale de sa ventilation au sevrage du ventilateur [6].

C'est dans les années 1950 que l'épidémie de poliomyélite et les progrès réalisés sur l'intubation permirent l'essor de la ventilation artificielle moderne. Les générateurs de flux ont depuis remplacé les générateurs de pression ou de volume des premiers ventilateurs. Les pistons des années 1950 ont été remplacés par des valves mécaniques dans les années 1970, elles-mêmes remplacées actuellement par des valves électromagnétiques. L'informatisation et les écrans vidéo ont fait leur apparition, permettant une interface conviviale. Le développement des capteurs de pression ou de débit et de l'informatique a permis la visualisation de courbes ou de boucles utiles pour une meilleure appréciation de la ventilation du patient. De nouveaux modes ventilatoires, plus ou moins sophistiqués, issus d'une recherche active, apparaissent.

Modes ventilatoires contrôlés ou assistés contrôlés classiques

Ventilation à volume contrôlé (VC)

Définition

Tout le support ventilatoire est fourni par le ventilateur [7]. Le volume courant et la fréquence respiratoire sont fixes et réglés. Le patient n'a donc aucune autonomie et toute demande supplémentaire risque de se traduire par une désadaptation au ventilateur. Le patient doit donc être adapté au ventilateur, au prix d'une sédation parfois excessive, voire d'une curarisation.

Mode d'utilisation

Les réglages du clinicien sont les suivants :
– volume courant (Vt) ;
– fréquence des cycles respiratoires (Fr) ;
– rapport I/E ;
– forme du débit ;
– concentration en oxygène (FiO_2) ;
– pression expiratoire positive (PEP).

VOLUME COURANT

Le volume courant correspond au volume délivré à chaque insufflation. Il est de l'ordre de 6 à 8 mL/kg dans des conditions normales. Les travaux sur la prévention des lésions induites par la ventilation ont bien montré le risque lié à l'utilisation de volumes courants trop grands responsables d'une surdistension avec barotraumatisme et volotraumatisme [8]. Un objectif de pression plateau, reflet de la pression intra-alvéolaire, inférieur à 30 cmH_2O est impératif. Un volume courant trop élevé peut également être responsable d'une PEP intrinsèque, surtout si le temps expiratoire (Te) est trop court. Le volume courant doit assurer le maintien d'une ventilation suffisante car s'il est trop faible, le risque est la survenue d'un dérecrutement alvéolaire pouvant être responsable d'une hypoxémie et d'une désadaptation entre le patient et

le ventilateur. Ce volume courant doit donc être réglé en fonction du poids prédit du patient, dont il existe plusieurs formules en fonction de la taille du patient et de son sexe. Il existe des abaques en fonction de la formule choisie, mais un calcul simple et approximatif peut être :

- homme : taille (cm) – 100 = poids prédit (kg) ;
- femme : taille (cm) – 110 = poids prédit (kg).

FRÉQUENCE RESPIRATOIRE

La fréquence respiratoire initialement choisie est de 12 à 30 cycles par minute, pouvant exceptionnellement atteindre 35 cycles par minute dans certains cas particuliers dont le SDRA. Elle sera adaptée en fonction de la clinique et des objectifs gazométriques choisis, basés surtout sur le pH, une hypercapnie dite « permissive » pouvant parfois être tolérée.

La fréquence respiratoire correspond au nombre de cycles respiratoires (Ttot) pendant une unité de temps. Sur une minute, elle peut donc s'écrire « 1 / Ttot ». La ventilation minute (Vmin) est égale au produit des 2 paramètres Vt et Fr et peut donc s'écrire :

$$Vmin = (1 / Ttot) \cdot Vt.$$

Un cycle respiratoire (Ttot) comprend le temps inspiratoire (Ti) et le temps expiratoire (Te) :

$$Ttot = Ti + Te.$$

En multipliant numérateur et dénominateur par Ti, la ventilation minute est définie par l'équation de Milic-Emili [9] :

$$Vmin = (Ti / Ttot) \cdot (Vt / Ti)$$

où Ti / Ttot représente l'horloge centrale ou *timing*,
et Vt / Ti représente le débit inspiratoire ou *driving*.

Le rapport du temps inspiratoire (Ti) sur le temps expiratoire (Te) est physiologiquement de l'ordre de 1 sur 2 à 1 sur 3. Le temps expiratoire doit être favorisé dans certaines pathologies obstructives tel l'asthme, en raccourcissant le Ti, ou chez le bronchopathe chronique obstructif (BPCO) ; on peut ainsi réduire l'hyperinflation dynamique et améliorer les échanges gazeux [10]. Le Ti est un paramètre important à régler.

DÉBIT INSPIRATOIRE

C'est classiquement le débit constant ou débit carré qui est utilisé dans ce mode de ventilation. Il existe d'autres formes de débit dont le débit décélérant que nous verrons secondairement. L'avantage théorique d'une meilleure homogénéisation et d'un meilleur recrutement avec le débit décélérant n'est pas prouvé sur le plan gazométrique [11].

Certains ventilateurs s'inspirent de l'équation de Milic-Emili pour le réglage du débit inspiratoire (Vt / Ti), ce qui n'est pas toujours logique et peut être une source de désadaptation patient-ventilateur [12]. Ainsi, pour un volume courant de 500 mL, une fréquence réglée à 20/min et un rapport I/E de 1/3, on obtient un cycle respiratoire Ttot de 3 secondes et un Ti de 1 seconde, soit un débit inspiratoire de 0,5 L/s, c'est-à-dire 30 L/min. Il devrait dans des circonstances normales être supérieur à 60 L/min [13].

MODE DE FONCTIONNEMENT

La ventilation mécanique génère des pressions positives contrairement à la ventilation spontanée où la phase inspiratoire se caractérise par une pression intrathoracique négative génératrice du débit inspiratoire (Figure 57-1). Lorsque la valve inspiratoire s'ouvre, avec un débit délivré de forme carrée, les pressions P1 enregistrées par un capteur de pression situé à l'intérieur du ventilateur témoignent d'une augmentation de pression jusqu'à un pic

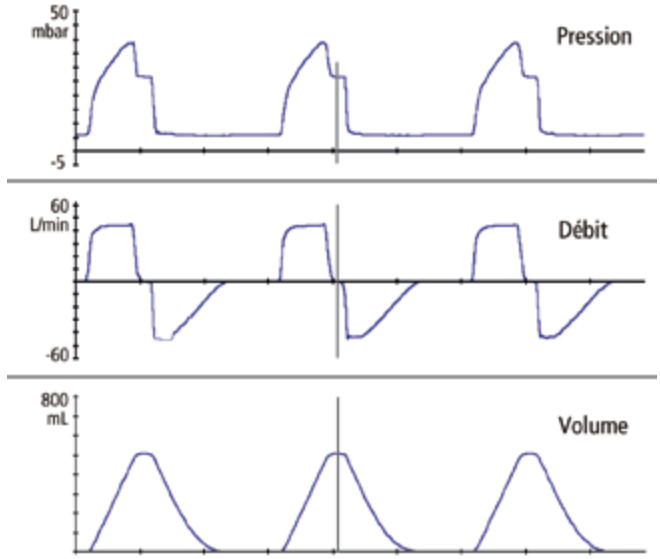


Figure 57-1 Enregistrement des courbes de pression (mbar), de débit (L/min) et de volume (mL) en fonction du temps chez un patient en VAC. La pression maximale correspond à la pression de crête, puis diminue et se stabilise au niveau de la pression plateau. Le débit est carré ou constant (Réanimation polyvalente, CHU Rangueil).

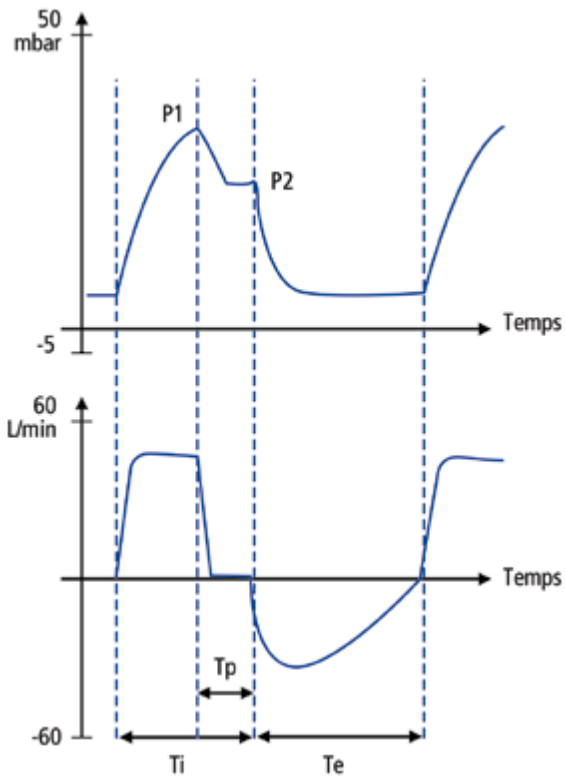


Figure 57-2 Courbes de pression (mbar) et de débit (L/min) chez un patient en VAC en fonction du temps. P1 correspond à la pression de crête, P2 à la pression plateau. Ti correspond au temps inspiratoire, Te au temps expiratoire et Tp au temps de pause.

appelé « pression de crête » (Figure 57-2). Puis il existe une diminution de cette pression qui se stabilise jusqu'à la fin de la phase inspiratoire : c'est la « pression de plateau » ou pause télé-inspiratoire. Après cette phase inspiratoire (I), la phase expiratoire (E)

est passive avec retour à la pression atmosphérique ou au niveau de la pression expiratoire positive (PEP) [14].

Si la pression est mesurée au niveau des voies respiratoires du patient, on enregistre des pressions P2 différentes de P1 avec une montée en pression plus lente, sans pression de crête, mais avec une égalisation au niveau de la pression de plateau. Cette différence initiale correspond aux forces résistives comprenant celles du circuit et des voies aériennes supérieures. La pression de plateau ou pause télé-inspiratoire correspond à une occlusion des deux valves inspiratoire et expiratoire et donc à la pression intra-alvéolaire, qui en aucun cas, ne doit être supérieure à 30 cmH_2O [15]. Pour un même Vt administré, la pression qui résulte dans les voies aériennes dépend des caractéristiques respiratoires propres du patient, à savoir les résistances et la compliance.

En ventilation spontanée, la pression exercée par les muscles respiratoires pour générer un cycle ventilatoire s'oppose à deux types de forces : les résistances et l'élastance, cette dernière étant inversement proportionnelle à la compliance. Cette pression est représentée par l'équation du mouvement du système respiratoire et s'écrit :

$P = Po + (résistances \times débit) + (élastance \times volume)$

où P représente la pression des voies aériennes et Po la pression de départ [16]. En VC, P est exercée en totalité par le ventilateur. En ventilation assistée, il y a une intrication entre le ventilateur et les muscles respiratoires pour exercer cette pression.

SURVEILLANCE

Les paramètres patient surveillés seront le volume courant, la fréquence des cycles respiratoires, le rapport I/E, la FiO_2, la pression de crête dont l'augmentation peut témoigner d'un encrassement de sonde ou d'une augmentation des résistances, la pression plateau, dont l'augmentation témoignera d'une surdistension alvéolaire, et la PEP [6].

Ventilation assistée contrôlée (VAC)

Définition

La ventilation assistée contrôlée (VAC) diffère de la VC par la possibilité de réaliser des cycles respiratoires supplémentaires par rapport à la fréquence de base grâce aux systèmes de déclenchement. On obtient à chaque fois le volume courant préréglé [17]. Alors que la VC est utilisée chez un patient anesthésié ou à la commande ventilatoire défaillante, la VAC s'adapte mieux au patient de réanimation non sédaté ou à la sédation allégée. Le support ventilatoire est fourni par le ventilateur dans la mesure où le patient reçoit un volume courant préréglé à une fréquence minimale prédéfinie. Le clinicien peut ne pas faire la différence entre VC et VAC sur les ventilateurs modernes car les réglages et le mode sont pratiquement identiques. La différence réside dans le réglage du trigger et la possibilité pour le patient de réaliser des efforts inspiratoires.

Mode d'utilisation

Les réglages du clinicien sont identiques à ceux de la VC : Vt, Fr, rapport I/E, forme du débit, FiO_2, PEP, auxquels on rajoute le seuil de déclenchement (SD), développé à la section « Aide inspiratoire », ci-après.

Ce n'est pas un mode de sevrage. Il offre une sécurité en permettant une meilleure adaptation du patient au ventilateur sans être obligé de le sédater fortement. Cette synchronisation permet une diminution de la lutte patient-machine [1]. Tout mode contrôlé doit être réglé avec un seuil de déclenchement bas autorisant le patient à déclencher. C'est le niveau de sédation qui fixe la ventilation contrôlée ou assistée contrôlée.

FRÉQUENCE RESPIRATOIRE

La fréquence respiratoire correspond à une fréquence minimale de sécurité. Le patient a la possibilité en réalisant des efforts inspiratoires d'obtenir des volumes courants préréglés. La fréquence du patient peut donc être supérieure à la fréquence réglée sur le ventilateur, pouvant entraîner une modification du rapport I/E. En effet, si Ti est fixe, une augmentation de la fréquence se fera aux dépens de Te, avec le risque de majorer la PEP intrinsèque.

DÉBIT INSPIRATOIRE

C'est un paramètre très important à régler en VAC. Il est le plus souvent carré ou constant et doit impérativement être supérieur ou égal à 60 L/min (1 L/s) surtout lorsque le patient est conscient. Un débit inspiratoire trop faible peut être responsable d'une augmentation du travail respiratoire et d'une désadaptation patient-ventilateur. Le patient peut alors faire des efforts inspiratoires très importants, est inconfortable, ce qui se traduit au niveau du ventilateur par une modification de la courbe de pression respiratoire, qui s'aplatit ou devient concave. Au contraire, un débit inspiratoire trop fort peut engendrer un Ti trop court et des doubles déclenchements.

L'utilisation volontaire de volumes courants trop petits par rapport à la demande ventilatoire du patient peut entraîner des doubles déclenchements. Le débit décélérant aurait alors l'avantage théorique de produire un débit de pointe plus élevé et de diminuer le travail respiratoire du patient.

SURVEILLANCE

Les paramètres patient surveillés seront comme pour la VC, le volume courant, la fréquence des cycles respiratoires, le rapport I/E, la FiO_2, la pression de crête, la pression plateau et la PEP. On notera également le seuil de déclenchement. La fréquence patient doit être proche de la fréquence préréglée. Si tel n'est pas le cas, hormis un problème clinique spécifique, il faut envisager soit un mode de sevrage, soit une augmentation de la fréquence minimale prédéfinie.

En effet, l'effort inspiratoire peut être nul si le patient se laisse entraîner par la machine, mais il peut devenir très important et, comme l'a montré Marini, se poursuivre pendant toute la phase inspiratoire [12]. Il y a donc une ambivalence entre la recherche d'une diminution de travail respiratoire en imposant les volumes courants et l'augmentation de ce travail (coût énergétique) pour les déclenchements. De plus, l'augmentation des besoins du patient, et donc de la fréquence respiratoire, peut entraîner une alcalose respiratoire et une augmentation de la PEP intrinsèque, conséquence d'un Ti fixe dans le rapport Ti/Te alors que la fréquence ne l'est plus systématiquement.

Terminologie

La plupart des ventilateurs modernes de réanimation intègrent le seuil de déclenchement comme réglage obligatoire et la terminologie de la VAC devient par exemple : volume contrôlé pour le Maquet Servo I®, ventilation contrôlée pour les Dräger Medical Evita 4® ou XL®, ventilation à volume contrôlé pour le PB 840®

de Covidien ou le Care Station d'Engström®, General Electric, ventilation assistée contrôlée pour le Galiléo® d'Hamilton Médical et enfin VC-VAC pour l'Extend® de chez Taema, la liste n'étant pas exhaustive.

Ventilation à pression contrôlée (PC) ou à pression assistée contrôlée (PAC)

Définition

Comme pour la ventilation contrôlée en volume, tout le support ventilatoire est fourni par le ventilateur. La différence réside dans le contrôle du niveau de pression pendant un temps d'insufflation défini, et non du volume courant [5]. Comme pour la VC et la VAC, la fréquence est fixe en PC, imposant souvent une lourde sédation pour une bonne adaptation au ventilateur, alors que c'est une fréquence minimale prédéfinie en PAC. Les indications seraient essentiellement le contrôle du barotraumatisme mais son avantage n'est pas prouvé [18].

Mode d'utilisation

Les réglages du clinicien sont les suivants :

- niveau de pression d'insufflation ;
- fréquence des cycles respiratoires (Fr) ;
- rapport I/E ;
- pente de montée en pression ;
- concentration en oxygène (FiO_2) ;
- pression expiratoire positive (PEP) ;
- seuil de déclenchement (SD) pour la PAC.

VOLUME COURANT ET NIVEAU DE PRESSION

Le volume courant n'est pas assuré. Il dépend de plusieurs paramètres dont le niveau de pression préréglé, la compliance thoracopulmonaire, et les efforts inspiratoires du patient. Pour un patient stable, c'est donc le niveau de pression qui détermine le volume courant, réglé en fonction du ventilateur, soit au-dessus de 0 cmH_2O, soit au-dessus du niveau de PEP. Ce mode ventilatoire comporte plusieurs risques de ne pas délivrer le volume courant requis.

En règle générale, ce mode de ventilation est utilisé pour contrôler le risque de barotraumatisme, par exemple dans le SDRA. Le niveau de pression est alors choisi pour ne pas dépasser un certain seuil, estimé à 30 cmH_2O de pression plateau, incluant le niveau de PEP [19]. L'objectif d'un volume courant de 6 mL/kg de poids idéal devient secondaire. Si les autres paramètres ne bougent pas, toute diminution de compliance entraîne une diminution parallèle du volume courant.

Pour un niveau de pression identique, l'allongement du rapport I/E peut permettre d'optimiser le volume courant [18].

Le volume courant dépend de la différence de pression entre le niveau de pression préréglé et la pression intrapulmonaire (ΔP). Si l'activité inspiratoire du patient est très importante, la pression transpulmonaire, c'est-à-dire la différence entre la pression alvéolaire et la pression pleurale, augmente et engendre des grands volumes courants responsables de volo- ou barotraumatisme. Au contraire, une augmentation des résistances du patient ou une polypnée risquent de générer une PEP intrinsèque élevée et d'augmenter la PEP totale. La diminution de ΔP, c'est-à-dire la différence entre la pression d'insufflation et la PEP totale, entraîne une diminution parallèle du volume courant.

À réglages strictement identiques, les modes VAC et PAC doivent offrir le même Vt. La pression inspiratoire doit correspondre à la pression plateau, reflet de la pression intra-alvéolaire, à condition que Ti soit suffisamment long et que le débit téléinspiratoire soit nul.

DÉBIT INSPIRATOIRE

La deuxième différence par rapport à la ventilation en volume contrôlé concerne le débit inspiratoire qui est décélérant (Figure 57-3).

Lorsque la valve inspiratoire s'ouvre, le débit inspiratoire délivré par le ventilateur doit être rapide, compris entre 60 et 100 L/min de façon à atteindre rapidement un débit maximal, appelé débit de pointe. Il permet d'atteindre le niveau de pression prérequis puis ce débit ralentit de façon à maintenir une pression constante au niveau des voies aériennes, permettant théoriquement une meilleure homogénéisation et un meilleur recrutement alvéolaire [11].

Si le débit est trop rapide, la pression du ventilateur peut augmenter trop précocement et être mal tolérée par le patient. Le Vt est alors mal délivré et une fréquence trop élevée aggrave le risque d'augmentation des espaces morts et d'hypercapnie, contrairement aux modes en volume contrôlé.

SURVEILLANCE

Le paramètre essentiel à surveiller est le Vt puisqu'il n'est pas assuré. Les autres paramètres à surveiller seront comme pour la VC ou la VAC, le seuil de déclenchement, la fréquence des cycles respiratoires, le rapport I/E, la FiO_2, et la PEP, auxquels on rajoute le niveau de pression, la pente de montée en pression.

Terminologie

Les terminologies retrouvées sur les ventilateurs modernes concernant la pression assistée contrôlée sont par exemple : ventilation assistée contrôlée en pression pour l'Extend® de Taema, pression contrôlée pour le Servo I® de Maquet, *airway pressure release ventilation* (APRV) pour les Evita® de Dräger, ventilation à pression contrôlée pour le PB 840® de Covidien, la liste n'étant pas exhaustive.

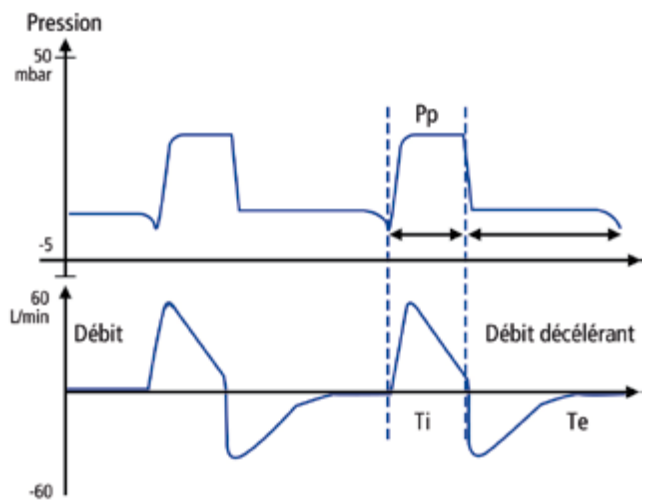


Figure 57-3 Courbes de pression (mbar) et de débit (L/min) chez un patient en PAC en fonction du temps. Pp correspond à la pression plateau. Ti correspond au temps inspiratoire, Te au temps expiratoire. Le débit est décélérant.

Ventilation assistée contrôlée intermittente (VACI)

Définition

Les cycles contrôlés ou assistés restent comme en VAC imposés par le ventilateur, mais la fréquence prédéfinie des cycles est diminuée, laissant au patient la possibilité d'une ventilation spontanée entre ces cycles (Figure 57-4) [20]. Les avantages théoriques sont de diminuer la lutte patient-machine, de favoriser la reprise d'une activité musculaire spontanée, une moindre sédation et une meilleure stabilité hémodynamique qu'en VAC.

Cependant, le travail respiratoire reste très important, comprenant les déclenchements des cycles contrôlés et la ventilation spontanée à travers le circuit. Au maximum, on peut avoir pendant les cycles spontanés des volumes courants inefficaces qui ne balaient que les espaces morts. L'étude multicentrique réalisée par Brochard et al. a montré qu'il y avait plus d'échec de sevrage en VACI qu'avec la pièce en T ou l'AI [21].

Mode d'utilisation

Le rajout d'une AI permet de supprimer les inconvénients des cycles spontanés pendant la VACI. Si cette technique est utilisée, on peut s'interroger quant à l'intérêt des cycles contrôlés alternés avec des cycles spontanés. Les cycles assistés de la VACI peuvent être en volume ou en pression, mais celle-ci ne devrait plus être utilisée dans le cadre du sevrage ventilatoire.

Modes particuliers

Ventilation contrôlée à régulation de pression (VCRP) : mode mixte

Définition

La VCRP (Maquet Servo I™) est un mode de ventilation où le volume courant est assuré par le ventilateur à une fréquence préréglée par le clinicien. Deux différences l'opposent à la VAC. En VCRP, le débit est toujours décélérant alors qu'il est souvent carré en VAC, avec les avantages théoriques du débit décélérant sur l'homogénéisation et le recrutement alvéolaire.

La deuxième différence consiste pour le ventilateur à maintenir un niveau de pression le plus faible possible tout en garantissant le volume courant.

Mode d'utilisation

Les réglages du clinicien sont identiques à ceux de la VAC :

- volume courant cible (Vt) ;
- Fr ;
- rapport I/E ;
- concentration en oxygène (FiO_2) ;
- PEP ;
- seuil de déclenchement (SD).

Le débit est obligatoirement décélérant.

Mode de fonctionnement

C'est un mode mixte cycle à cycle. La pression inspiratoire est ajustée à chaque cycle ventilatoire par le ventilateur de façon à atteindre le volume courant préréglé. Après quelques cycles d'essai, si le volume courant correspond à la valeur préréglée, le niveau de pression est maintenu constant au cycle suivant. Si ce Vt est supérieur à la valeur préréglée, le niveau de pression est diminué au maximum de 3 cmH_2O au cycle suivant et inversement si le Vt est inférieur, de façon à s'adapter à tout moment à des modifications de compliance ou de résistance.

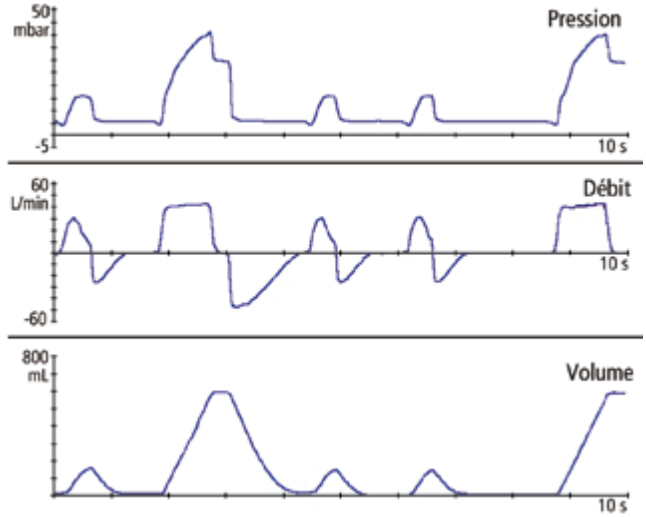


Figure 57-4 Courbes de pression (mbar), de débit (L/min) et de volume courant chez un patient en VACI en fonction du temps. Un cycle assisté contrôlé est suivi de cycles spontanés (Réanimation polyvalente, CHU Rangueil).

D'aucuns ont argumenté que la pression maximale était inférieure en VCRP qu'en VAC, et donc que ce mode avait un risque de barotraumatisme moindre à Vt identique. Ceci est faux. On a effectivement en comparant VCRP et VAC, une diminution de la pression de pic liée à une diminution des pressions résistives en raison du passage du débit carré au débit décélérant. Mais la pression télé-inspiratoire, ou pression plateau, reflet de la pression intra-alvéolaire, est identique à Vt identique.

Le deuxième problème réside dans le volume courant cible qui dépend de la différence de pression entre le niveau de pression préréglé et la pression intrapulmonaire (ΔP). Si l'objectif Vt cible est atteint avec une activité inspiratoire très importante du patient, le niveau de pression du ventilateur et donc son assistance vont diminuer d'autant. Le travail respiratoire du patient risque d'être important et le clinicien ne sait plus quelle est la part du ventilateur et celle du patient. Ce mode peut être dangereux.

Surveillance

Les paramètres surveillés chez le patient sont identiques à la VAC. En raison de l'adaptation permanente de pression, ce mode ne devrait être utilisé que chez des patients sans activité propre et dont les caractéristiques varient peu d'un cycle à l'autre.

Biphasic positive airway pressure-airway pressure release ventilation (BIPAP-APRV) – Bi-Vent – VAC Autoflow

Définition

Le mode BIPAP (*biphasic positive airway pressure*), Evita™ Dräger, est un mode ventilatoire à deux niveaux de pression qui permet au

patient de ventiler spontanément en valve à la demande sur les deux niveaux de pression réglés (Figure 57-5) [22]. Le clinicien règle la fréquence des cycles et peut éventuellement adjoindre une AI pendant la phase expiratoire.

Mode de fonctionnement

Il s'agit de la superposition d'une ventilation en pression contrôlée où l'on règle la pression d'insufflation, la PEP, la fréquence, le rapport I/E, la FiO_2, le seuil de déclenchement et d'une ventilation spontanée qui est acceptée à tout moment, que ce soit pendant la phase inspiratoire ou pendant la phase expiratoire [22].

C'est donc une ventilation à deux niveaux de pression-consigne : la pression d'insufflation et la pression expiratoire, positive en présence d'une PEP ou au niveau de la pression atmosphérique. S'il n'y a aucune modification de pression initiée par le patient, ce mode peut être assimilé à un mode en pression contrôlée. Dans le cas d'une chute de la pression, par exemple au cours d'un mouvement inspiratoire, la valve inspiratoire délivre un débit pour remonter au niveau de la pression de consigne. Dans le cas d'une augmentation de la pression, par exemple au cours de la toux, la valve expiratoire libère un certain débit pour revenir à la pression de consigne (*voir* Figure 57-5).

Ceci est rendu possible grâce aux progrès technologiques des valves, chacune étant pilotée par un microprocesseur propre :

– la valve inspiratoire fonctionne traditionnellement comme en VS ou en AI et délivre un débit correspondant à la pression-consigne ;

– la valve expiratoire, dans ce mode, autorise une ventilation spontanée en étant régulée de façon à maintenir pour chaque niveau de pression-consigne, une pression constante dans les voies aériennes supérieures alors qu'une valve expiratoire classique est fermée pendant la phase inspiratoire et s'ouvre au début de l'expiration.

Le cyclage est lui aussi particulier. Les deux triggers permettent une synchronisation parfaite avec la ventilation spontanée du patient :

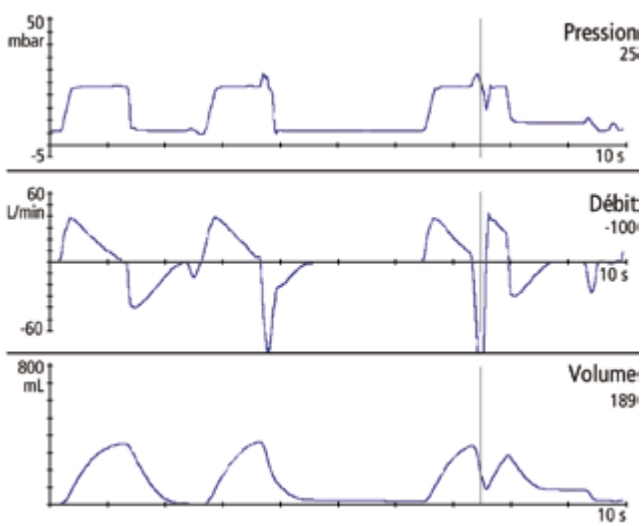


Figure 57-5 Courbes de pression (mbar), de débit (L/min) et de volume courant chez un patient en mode BIPAP en fonction du temps (Réanimation polyvalente, CHU Rangueil).

– le trigger inspiratoire en débit, très sensible, répond à l'effort inspiratoire du patient et peut s'exercer à partir de 75 % du temps expiratoire pour initier un nouveau cycle ;

– le trigger expiratoire en débit peut s'exercer à partir de 75 % du temps inspiratoire.

Une aide inspiratoire peut être rajoutée, qui n'est active que pendant la phase expiratoire. Plus exactement, l'AI ne peut être active que pendant 75 % du temps expiratoire. Au-delà, l'effort du patient initie un nouveau cycle en pression contrôlée.

Terminologie

On peut en rapprocher la Bi-Vent™ (Maquet Servo I™), la Bi-Level™ (Covidien PB 840™), la VAC Autoflow™ (Dräger), la BiLevel™ (General Electric), le DuoLevel™ (Taema).

La Bi-Vent™ (Maquet Servo I™) se différencie par une terminologie différente avec PEP haute pour la pression d'insufflation, réglages des temps de pression haute et de pression basse pour Fr, et surtout par une AI qui peut être active en fonction du réglage sur les phases inspiratoires et expiratoires, ce qui implique une prudence particulière avec une surveillance étroite des niveaux de pression.

Dans le mode DuoLevel™ (Taema), on ne peut adjoindre d'AI supplémentaires, mais les périodes d'inhibition sont raccourcies de façon à laisser au patient la latitude de pouvoir déclencher des cycles supplémentaires.

La VAC Autoflow™ (Evita™ Dräger) combine les avantages de la VCRP proposée par Siemens avec un débit décélérant et surtout un Vt assuré, ainsi que la BIPAP.

Avantages de ces modes

Ces modes permettent un recrutement alvéolaire dans les zones péridiaphragmatiques et surtout de diminuer la sédation en pratiquant un sevrage plus précoce et en autorisant une certaine autonomie respiratoire [23].

L'autre avantage serait lié à la ventilation en mode pression et surtout au débit décélérant. En dehors du contrôle de la pression plateau, ces modes ventilatoires permettent de mieux délivrer le débit initial et de diminuer le travail du patient en assurant une meilleure synchronisation qui devient excellente tant au niveau inspiratoire qu'au niveau expiratoire. Ces améliorations se traduiraient par une meilleure oxygénation artérielle.

Surveillance

Elle est identique aux modes en pression contrôlée, surtout si le patient n'a aucune ventilation spontanée. En revanche, dès que le patient assure une ventilation spontanée, le Vt peut varier fréquemment. La surveillance de la Fr et de la ventilation-minute est donc plus judicieuse, associée à l'inspection du patient qui doit être confortable.

Pression expiratoire positive (PEP)

Définition

La pression expiratoire positive correspond au maintien d'une pression supérieure à la pression atmosphérique au niveau des voies aériennes pendant la phase expiratoire.

C'est une technique de ventilation qui peut s'appliquer à tous les modes ventilatoires, qu'ils soient contrôlés ou assistés [24], utilisée chez de très nombreux patients, dont les patients en insuffisance respiratoire aiguë, le BPCO, et surtout dans le SDRA.

Avantages

Le principal avantage de la PEP est le recrutement alvéolaire qui se traduit par une augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), une diminution du shunt intrapulmonaire et une amélioration de l'oxygénation [24]. Elle évite le dérecrutement alvéolaire et maintient les alvéoles ouvertes, entraînant une diminution des forces de cisaillement.

La PEP lutte contre le collapsus bronchiolaire lié à l'écrasement des bronchioles par l'œdème pulmonaire, évite le collapsus alvéolaire, source d'atélectasies et d'hypoventilation alvéolaire. Elle a un effet protecteur contre l'œdème interstitiel en augmentant la pression intra-alvéolaire. Dans le SDRA, son rôle est capital pour éviter le dérecrutement alvéolaire et maintenir les alvéoles ouvertes, et en association avec une diminution du Vt, limite les forces de cisaillement [2, 8, 25, 26, 27].

Elle permet par ailleurs de lutter contre l'auto-PEP chez le patient BPCO [28].

Inconvénients

Les inconvénients sont liés à la majoration des effets mécaniques et hémodynamiques de la ventilation mécanique avec risque de surdistension du parenchyme pulmonaire. Elle augmente les espaces morts. Il a été bien montré, dans le cadre des travaux sur le SDRA, que l'exposition au risque de barotraumatisme était plus liée à une pression de plateau trop élevée qu'à la PEP elle-même. L'augmentation de la pression intrathoracique réduit le retour veineux, le débit cardiaque et peut être responsable d'une chute de la pression artérielle surtout en situation d'hypovolémie [24]. Elle majore la rétention hydrosodée, notamment par le biais d'une diminution de la filtration glomérulaire et d'une augmentation de la sécrétion d'ADH.

Réglage de la PEP

La détermination de la PEP optimale a fait l'objet de nombreux travaux, surtout lors de la ventilation du SDRA. La « best PEEP » définie par Suter était basée sur le meilleur transport en oxygène et sur la compliance la plus élevée. Puis son optimisation s'est focalisée sur le recrutement alvéolaire basé sur les images scannographiques ou sur les courbes de compliance mesurées au lit du malade par plusieurs méthodes, dont la méthode des débits lents continus ou la méthode par occlusion à différents niveaux de PEP.

Les dernières grandes études « ALVOLI », « LOVS » et surtout « EXPRESS » ont permis d'évoluer vers le meilleur compromis entre des objectifs gazométriques plus simples et de recrutement en minimisant les lésions induites par la ventilation. L'étude « EXPRESS » propose donc une ventilation protectrice avec des Vt de l'ordre de 6 mL/kg de poids prédit et une PEP maximale sans dépasser une pression-plateau de 28-30 cmH_2O [2, 8, 15, 26, 27].

Modes ventilatoires d'aide au sevrage

Le sevrage est la période de transition entre une ventilation contrôlée stricte et l'autonomie respiratoire complète. On le différencie du sevrage définitif qui correspond à son aboutissement, c'est-à-dire à la suppression de la ventilation mécanique qui conduit à l'extubation, avec comme critère de succès, une autonomie respiratoire complète supérieure à 48 heures. Une recherche systématique de sevrabilité des patients par des tests de sevrage, ou « tests de ventilation spontanée », devrait être protocolisée dans chaque unité.

Ce sevrage, dans 70 à 80 % des cas, est facile avec une durée inférieure à 48 heures. En milieu de réanimation, ce sevrage peut être « difficile », si la durée est supérieure à 48 heures ou après un échec au premier test, et devient très difficile au-delà d'une semaine ou après plusieurs échecs [29]. C'est dans ces cas que le patient bénéficie des modes d'assistance partielle.

Aide inspiratoire (AI)

Définition

L'aide inspiratoire est une assistance ventilatoire qui permet à chaque cycle déclenché par le patient de délivrer un débit élevé, de type décélérant, à un niveau de pression prédéterminé et constant, pendant la phase inspiratoire [30].

Les buts de ce mode ventilatoire sont :
- la diminution du travail respiratoire ;
- l'augmentation du volume courant ;
- le ralentissement de la fréquence respiratoire [31].

Mode de fonctionnement

Le principe est de mettre en relation un système à haute pression représenté par le ventilateur et un système à basse pression représenté par le patient. Une fois ces deux systèmes en relation, par l'intermédiaire du trigger, le débit va très rapidement du système à haute pression vers le système à basse pression jusqu'à atteindre un maximum appelé « débit de pointe ». Il y a alors une égalisation des pressions et un ralentissement du débit, d'où « débit décélérant » jusqu'à la phase expiratoire (Figure 57-6). L'aide inspiratoire comporte donc trois phases :
- le déclenchement du ventilateur ;
- la mise en pression ;
- l'arrêt de l'aide.

DÉCLENCHEMENT DU VENTILATEUR

Cette première phase comprend la détection de l'appel inspiratoire (trigger ou seuil de déclenchement) et l'ouverture de la valve inspiratoire.

L'ensemble de ces deux paramètres va générer un effort plus ou moins important en fonction du système de déclenchement, de la place de la valve et de sa qualité. Ils imposent un travail respiratoire, un coût énergétique et peuvent être responsables d'une fatigue respiratoire avec échec du sevrage [32].

Détection de l'appel inspiratoire : systèmes de déclenchement

- Elle peut se faire par une *baisse de pression* que réalise le patient lors de l'effort inspiratoire. L'importance de l'effort dépend du niveau de dépression fixé, mais aussi de la position du

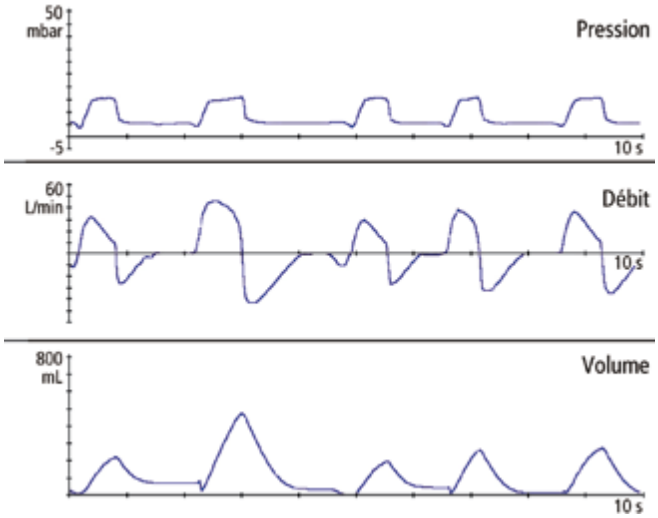


Figure 57-6 Courbes de pression (mbar), de débit (L/min) et de volume courant chez un patient en AI en fonction du temps (d'après Réanimation polyvalente, CHU Rangueil).

capteur de pression situé dans le circuit inspiratoire : plus il est loin du patient, plus le volume compressible est important.

- Elle peut aussi se faire par une *chute du débit*. Lorsque le débit inspiré par le patient atteint la valeur seuil, la valve s'ouvre. La plupart des ventilateurs modernes intègrent ce système de déclenchement, dérivé du système dit *flow-by* initié par Puritan Bennett™. C'est la différence entre les débits mesurés sur les circuits inspiratoire et expiratoire qui permet la détection de l'appel.
- Certains ventilateurs proposent les deux systèmes (Evita™ Dräger, Maquet Servo I™).

Quel que soit le système de déclenchement, ce réglage est essentiel. En effet, d'une part l'effort peut être trop important, d'autre part si le réglage est trop sensible, le risque est celui d'autodéclenchement. Les triggers en débit sont plus sensibles que les triggers en pression, permettent une rapide montée en pression et imposent moins de travail respiratoire [33]. Les systèmes de déclenchement en pression génèrent un effort proportionnel au seuil, avec le risque si le seuil est trop élevé, d'un travail important et d'une montée en pression trop lente [34]. La détection des efforts inspiratoires peut être difficile en cas de fuite. Les ventilateurs modernes proposent des compensations de fuite, surtout en mode VNI.

Ouverture de la valve La qualité des valves à la demande est un progrès important des ventilateurs modernes. Les valves pneumatiques ont disparu pour faire place à des valves électromagnétiques pilotées par microprocesseurs, valves très performantes qui s'ouvrent en moins de 10 ms.

Cette première phase associant détection de l'appel et ouverture de la valve doit se faire en moins de 100 ms.

L. Brochard, J.-C. Ricard et leurs équipes ont réalisé des travaux devenus incontournables en comparant le fonctionnement de différentes valves sur plusieurs ventilateurs [32]. Ces études sur banc d'essai ont permis de tester l'effort réel du patient au meilleur réglage du trigger, sa qualité en termes de temps d'ouverture et la qualité de la pressurisation. Les ventilateurs ont donc été classés en trois groupes. Dans le premier groupe, groupe des ventilateurs modernes sur le marché depuis 1993, le temps d'ouverture était inférieur à 100 ms, de 50 à 80 ms. Dans le deuxième groupe, ventilateurs d'ancienne génération, le temps d'ouverture était supérieur à 100 ms. Cette étude confirmait les progrès technologiques des ventilateurs de dernière génération au niveau des valves, des délais, mais aussi au niveau de la qualité de la pressurisation. Les ventilateurs d'ancienne génération avaient des difficultés pour délivrer une pression positive dans les 300 ms, surtout lors d'efforts importants. Le troisième groupe de ventilateurs concernait les ventilateurs à turbine, certains ayant des qualités proches des ventilateurs de dernière génération [32].

MISE EN PRESSION

Le niveau de l'aide inspiratoire est atteint plus ou moins rapidement en fonction du débit inspiratoire instantané initial.

Lorsque la montée en pression est trop lente, l'aide inspiratoire peut n'être délivrée qu'à la fin de l'effort inspiratoire du patient. Elle n'apporte aucun bénéfice sur le travail respiratoire, quand elle ne l'augmente pas. Les ventilateurs modernes ont la possibilité de régler la vitesse de montée en pression pour s'adapter aux besoins du patient. Il est en effet primordial d'assurer l'aide dès le début de l'insufflation.

Enfin, le maintien du plateau d'inspiration joue un rôle non négligeable.

ARRÊT DE L'AIDE

La reconnaissance de la fin de l'inspiration se fait sur une chute du débit : c'est la consigne de cyclage. Pour la plupart des ventilateurs, la valeur seuil est de 25 % du débit de pointe. Cette consigne de cyclage est réglable, de 10 % à 70 % sur les ventilateurs modernes. De ce seuil dépend le temps inspiratoire, et donc le volume courant. Une consigne de cyclage trop basse, de l'ordre de 10 % telle qu'elle était préréglée sur certains ventilateurs d'ancienne génération, entraîne des Ti trop longs, donc des Vt trop importants et un Te trop court, avec le risque d'hyperinflation dynamique et d'efforts inefficaces [1], surtout chez le patient obstructif où un Ti court, donc une consigne de cyclage de l'ordre de 50 %, est préférable (Figure 57-7).

La limite de temps inspiratoire est un élément de sécurité indispensable. La consigne de cyclage est un paramètre important à régler, qui permet la synchronisation de la phase expiratoire.

Déterminants du volume courant en AI

Le volume courant dépend de plusieurs facteurs :

– le niveau d'aide inspiratoire : le volume courant (Vt) augmente parallèlement pour un patient donné ;

– pour un même niveau d'AI, le Ti et la montée en pression ;

– l'activité inspiratoire spontanée du sujet : pour un même niveau d'AI, les variations du Vt témoignent de la participation plus ou moins importante du patient. La mise en jeu des muscles respiratoires permet de générer une différence de pression (ΔP) dont dépendent le débit de pointe et donc le volume courant (Vt) ;

– la compliance du système respiratoire du patient.

Problèmes posés par l'auto-PEP

Définie comme une pression positive résiduelle intra-alvéolaire à la fin de l'expiration, elle peut gêner le sevrage ventilatoire, en particulier chez le BPCO. À la fin de l'expiration, le patient doit faire un effort plus important par rapport au sujet sain, que l'on peut décomposer en un premier effort pour ramener le niveau de

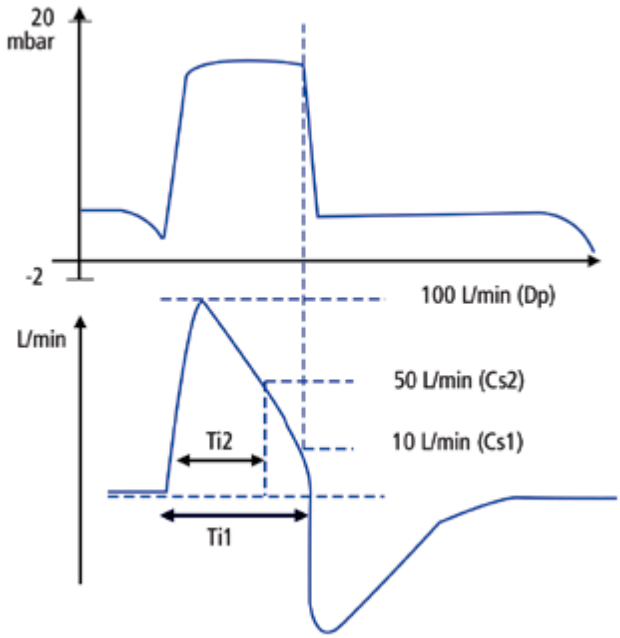


Figure 57-7 Courbes de pression (mbar), de débit (L/min) et de volume courant chez un patient AI en fonction du temps (Réanimation polyvalente, CHU Rangueil).

pression intra-alvéolaire à la pression buccale, puis un deuxième effort pour atteindre le seuil de déclenchement. Certains auteurs proposent d'adjoindre une PEP minime pour diminuer ce gradient de pression [35].

Avantages de l'aide inspiratoire

DIMINUTION DU TRAVAIL VENTILATOIRE

Le but principal de l'aide inspiratoire est de diminuer le travail des muscles respiratoires. Les travaux d'Annat qui comparent la consommation d'oxygène en ventilation contrôlée, ventilation spontanée avec pression expiratoire positive (VSPEP) ou aide inspiratoire (AI), montrent bien qu'il existe une diminution de la consommation en O_2 lors d'une aide inspiratoire à 15 cmH_2O par rapport à une VSPEP [36]. Brochard analyse le travail respiratoire avec les courbes pression-volume, et montre également une diminution de celui-ci en AI [37].

AUGMENTATION DU VOLUME COURANT ET DIMINUTION DE LA FRÉQUENCE RESPIRATOIRE

L'augmentation du Vt est proportionnelle au niveau de l'aide inspiratoire et est responsable d'une diminution de la fréquence respiratoire [31].

COMPENSATION DU CIRCUIT

L'AI permet de compenser l'augmentation du travail dû à la sonde d'intubation, au circuit du ventilateur et à la valve à la demande. Ce niveau de base varie de 7 cmH_2O pour un patient sans antécédent ventilé avec un humidificateur chauffant, à 10 cmH_2O pour un BPCO ou un patient ventilé avec un filtre humidificateur. Ce niveau d'AI peut être utilisé pour réaliser un test de ventilation spontanée, offrant certaines sécurités par rapport au test sur tube en T. Si le test est positif, le patient est considéré comme extubable [38].

On peut en rapprocher la « compensation automatique de sonde » proposée par les Evita™ de Dräger pour vaincre la résistance de la sonde d'intubation, où la perte de charge est proportionnelle au débit et inversement proportionnelle au diamètre de celle-ci. Le ventilateur calcule la perte de charge en amont de la sonde et au niveau de la trachée puis la compense automatiquement. Cette compensation s'exerce lors de l'insufflation, mais peut aussi s'exercer au tout début de la phase expiratoire pour diminuer les résistances à l'expiration. Par rapport à l'AI, la compensation automatique du tube assurerait chez le patient un meilleur confort en diminuant notamment l'hyperinflation pulmonaire [39].

Modes d'utilisation

L'aide inspiratoire peut être utilisée seule : tous les paramètres sont réglés par le médecin. Les critères pour un niveau d'AI optimum sont [30] :

- un seuil de déclenchement (SD) le plus sensible possible sans risque d'autodéclenchement ;
- une obtention rapide et sans délai du plateau de pression ;
- une consigne de cyclage adaptée à chaque patient, avec une sécurité sur un Ti maximum pour arrêter l'aide ;
- une fréquence respiratoire inférieure à 25 par minute ;
- l'absence de la mise en jeu des muscles accessoires,
- une $PaCO_2$ inférieure à 40 mmHg, ou à la $PaCO_2$ antérieure.

Elle peut être combinée à d'autres modes de ventilation ou asservie.

Le niveau de l'AI est un paramètre important à régler. Elle doit être efficace pour diminuer le travail et la fréquence respiratoire du patient. Une sous-assistance entraîne une polypnée, des volumes courants trop faibles et un tirage. Un niveau trop important entraîne une alcalose respiratoire avec risque d'apnée, une insufflation trop importante avec auto-PEP, un travail supplémentaire du patient pour expirer et des efforts inefficaces [1].

Surveillance

Trois paramètres sont essentiels dans la surveillance de ce mode de ventilation : le Vt puisqu'il n'est pas assuré, la Fr car elle peut être le signe d'un épuisement en cas de polypnée, ou d'un niveau d'AI trop important en cas de bradypnée, voire d'apnée, et la ventilation minute. Les autres paramètres sont également pris en considération : le SD, avec une attention particulière car son réglage est important, la pression d'insufflation et la PEP. L'appréciation du confort du patient donne l'idée d'une optimisation du réglage.

Autres modes

VACI + aide inspiratoire

L'AI permettrait de supprimer les inconvénients des cycles spontanés pendant la VACI. Si cette technique a été largement utilisée, on peut s'interroger quant à l'intérêt des cycles contrôlés à côté des cycles assistés. Il a été démontré que la VACI prolongeait la durée du sevrage ventilatoire [21].

Ventilation spontanée avec pression expiratoire positive (VSPEP)

C'est une ventilation spontanée à un niveau de pression constant [20]. C'est le patient qui réalise tout le travail ventilatoire. L'avantage est le recrutement alvéolaire.

Volume assuré en « pression support » (VAPS)

Le VAPS ou volume assuré en « pression support » est un mode mixte dans le cycle (Bird 8400 ST™). Le patient déclenche une insufflation comme une AI classique avec un niveau préréglé, en réalisant un effort inspiratoire. Si à la fin de cette insufflation, lorsque le débit décélérant atteint la consigne de cyclage, le patient n'a pas reçu le volume courant de « sécurité », le débit cesse de décroître et se stabilise en débit constant pour atteindre le volume courant fixé [40]. L'intérêt est d'assurer un volume courant en respectant l'autonomie du patient, mais il faut être très vigilant sur le risque d'augmentation des pressions d'insufflation.

On en rapproche la ventilation spontanée avec AI et volume courant minimum (VS-AI-Vtmin) que l'on retrouve chez Taema.

Modes asservis

Le ventilateur modifie automatiquement l'assistance ventilatoire à partir d'algorithmes portant sur un ou plusieurs objectifs fixés. L'intérêt est de s'adapter aux modifications des besoins ventilatoires du patient, de raccourcir la durée du sevrage et d'améliorer la synchronisation patient ventilateur.

L'idée est déjà ancienne puisque le classique MMV (*mandatory minute volume*) développé dans les années 1980 par Ohmeda (CPU™) permettait de maintenir la ventilation minute (Vmin) supérieure à une valeur minimale de consigne. S'il pouvait offrir une sécurité lors du réveil de l'anesthésie, son utilisation était dangereuse lors de sevrage ventilatoire car le volume minute pouvait être maintenu par une fréquence respiratoire élevée, source d'un travail et d'une fatigabilité importants.

Proposée par CFPO, la ventilation avec AI variable (VAIV) (Horus™, César™) avait pour objectif de maintenir une fréquence respiratoire autour d'une valeur cible (« objectif fréquence ») en faisant varier le niveau de l'aide inspiratoire. Le niveau d'AI augmentait parallèlement à l'augmentation de fréquence respiratoire, permettant de la ramener au niveau de l'objectif et de réduire le travail respiratoire. La baisse du niveau d'AI parallèle à une diminution de la fréquence respiratoire permettait un sevrage progressif. Cet asservissement était intéressant car la fréquence respiratoire est le témoin d'une augmentation des besoins respiratoires.

Depuis, d'autres modes asservis sont apparus grâce aux améliorations technologiques des ventilateurs. Si certains n'ont pas de bénéfice évident [41], d'autres représentent des avancées technologiques ou conceptuelles très intéressantes [42].

Volume assisté (VA)

On le retrouvait sur le Servo 300™ (Siemens) et actuellement sur le Servo I™ (Maquet). Son objectif est de maintenir une ventilation minute minimale, basée à la fois sur un Vt cible et une Fr cible en faisant varier le niveau de l'AI. Si le Vt est inférieur au Vt cible, le niveau de l'AI augmente. Si la fréquence du patient est inférieure à la Fr cible, le ventilateur calcule un nouveau Vt, limité par sécurité à 150 % du Vt cible initial, en se basant sur la ventilation minute minimale cible. Il augmente alors le niveau de l'AI. Ce type d'asservissement a été peu étudié, mais paraît intéressant car la diminution du volume courant peut être le reflet d'une fatigue. Les contre-indications essentiellement d'ordre neurologiques doivent être respectées.

Ventilation assistée proportionnelle (PAV)

DÉFINITION

La ventilation assistée proportionnelle est un support ventilatoire partiel dans lequel le ventilateur délivre cycle à cycle un débit qui dépend de l'effort du patient, du pourcentage d'assistance des muscles respiratoires et des contraintes mécaniques respiratoires [43].

MODE DE FONCTIONNEMENT

Il n'y a pas de réglage de débit, de volume, ou de niveau de pression des voies aériennes supérieures. En situation normale, le débit délivré au patient est proportionnel à son effort. Lorsque le patient est en VAC, le volume délivré est indépendant de son effort. En AI, il dépend du ΔP, mais la pression générée est constante quel que soit l'effort du patient. Si en ventilation spontanée, le patient présente une altération de la fonction respiratoire, son effort sera important pour un rendement médiocre. La PAV, en s'adaptant à la demande et aux contraintes mécaniques respiratoires du patient, permet de revenir à une situation normale (Figure 57-8) [43].

La délivrance du gaz se fait par un piston qui se déplace en proportion d'un courant. L'intensité de ce courant est elle-même proportionnelle aux signaux de débit et de volume générés par le patient. Le clinicien détermine un gain sur ces signaux de débit et de volume entraînant une assistance en débit qui compense l'augmentation de résistance pulmonaire, et une assistance en volume pour vaincre la perte d'élasticité des poumons [44]. On règle une proportionnalité (ventilateur/patient) et un facteur amplificateur.

Le ventilateur génère donc une pression proportionnelle au débit instantané et au volume instantané.

MODE D'UTILISATION

Le ventilateur calcule les résistances et une « compliance dynamique » du patient, qui doivent être interprétées avec prudence, moyennées sur plusieurs cycles et qui vont permettre le réglage initial lorsque le patient est mis sous ce mode ventilatoire.

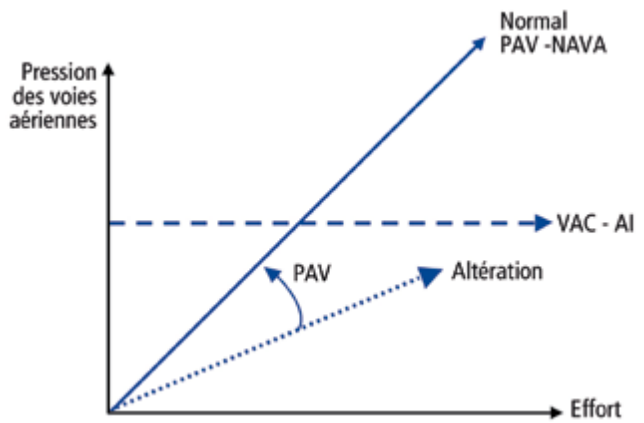


Figure 57-8 Pression des voies aériennes du patient en fonction de son effort. En VAC et AI, la pression est constante quel que soit l'effort du patient. En situation normale, la pression est proportionnelle à l'effort du patient avec un rendement harmonieux. Lorsqu'il existe une altération des fonctions respiratoires avec une diminution de la compliance thoracopulmonaire, l'effort du patient est important pour un mauvais rendement. La PAV permet de revenir à une situation normale. On peut en rapprocher la NAVA.

Le calcul des résistances permet de régler l'assistance en débit. Pour des résistances mesurées à 10 mbar/L/s, si on veut compenser à 80 %, l'assistance en débit sera de 8 mbar/L/s.

Le calcul de l'élastance (1/compliance) permet de régler l'assistance en volume. Pour une compliance mesurée à 40 mL/mbar, l'élastance est de 25 mbar/L. Si on veut compenser à 80 %, l'assistance en volume sera de 20 mbar/L.

Ainsi un patient qui mobilise un débit de 60 L/min, soit 1 L/s, et un volume de 500 mL, recevra une assistance en débit de 8 mbar et une assistance en volume de 10 mbar.

INTÉRÊT ET SURVEILLANCE

Son intérêt est de permettre une très bonne adaptation au changement de demande ventilatoire du patient à condition que les changements concomitants de la mécanique ventilatoire soient pris en compte en temps réel [45]. En effet, il y a une synchronisation parfaite entre l'effort inspiratoire et l'assistance par le ventilateur [43, 46]. Plusieurs études ont démontré son intérêt en termes de confort pour le patient, d'une plus grande variabilité respiratoire et d'une meilleure qualité de sommeil [41, 46].

Cependant, plusieurs problèmes se posent dont la difficulté d'un réglage relativement complexe au lit du patient, le risque d'emballement ou *runaway*, l'évaluation régulière de la mécanique ventilatoire du patient. Ces modes, tel PPS (Evita™, Dräger), sont peu utilisés en pratique courante (Figure 57-9). L'automatisation des mesures des résistances et de la compliance proposée par Covidien (PAV+) serait un réel progrès. La surveillance doit donc être très stricte, en particulier celle du volume courant qui n'est pas assurée dans ce mode de ventilation, et de la fréquence respiratoire du patient.

Adaptative support ventilation (ASV)

L'ASV est un mode ventilatoire asservi à une ventilation minute cible. Le ventilateur (Galiléo™, Hamilton Médical) mesure automatiquement la mécanique ventilatoire du patient et détermine un volume courant et une fréquence respiratoire optimaux par rapport à la ventilation minute réglée [47, 48]. Un algorithme complexe ajuste en permanence l'assistance respiratoire en pression et éventuellement la fréquence respiratoire pour atteindre la cible visualisée par une courbe de ventilation minute réglée par le clinicien. Les cycles peuvent être assistés, mais aussi contrôlés en l'absence de déclenchement par le patient.

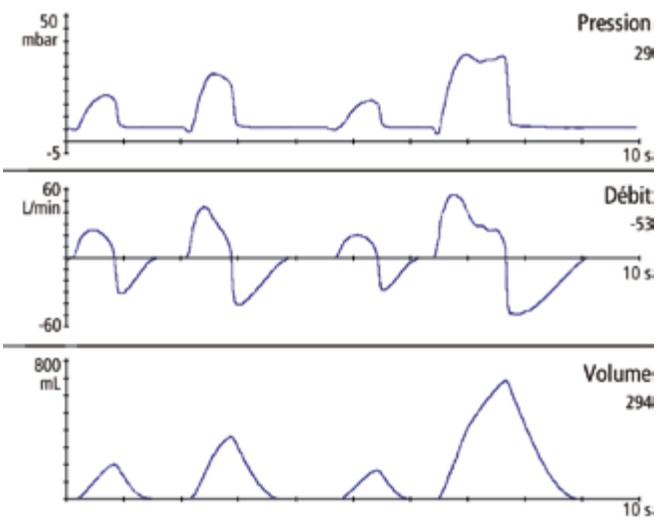


Figure 57-9 Courbes de pression (mbar), de débit (L/min) et de volume courant chez un patient en PAV (Mode PPS, Evita IV®, Dräger) en fonction du temps (Réanimation Polyvalente, CHU Rangueil). Notons la variabilité des Vt.

Système Smartcare®

DÉFINITION

Le système Smartcare™ n'est pas un nouveau mode de ventilation mécanique à proprement parler. C'est un mode de ventilation en VSAI PEEP classique auquel a été ajouté un algorithme décisionnel dont le but est de fournir un protocole clinique automatisé pour la conduite du sevrage. Les premiers travaux sur l'élaboration de cet algorithme datent du milieu des années 1990 [49]. Il a été commercialisé par Dräger dans le courant des années 2000.

MODE DE FONCTIONNEMENT

Le mode de fonctionnement du système Smartcare™ repose sur trois étapes :

- Le premier but du système Smartcare™ est de maintenir les patients au sein d'une zone de confort grâce à un algorithme prenant en compte trois paramètres : la fréquence respiratoire qui doit être comprise entre 15 et 30 cycles par minute, un volume courant minimum qui doit être supérieur à 300 mL et la pression de fin d'expiration en CO_2 ($PetCO_2$) qui doit être inférieure à 55 mmHg. Ces bornes peuvent être élargies en cas de pathologies particulières du patient, respiratoire ou neurologique. Le logiciel ajuste les niveaux de pression compatibles avec une ventilation normale au sein de cette zone de confort.
- Le deuxième but du système Smartcare™ est, tout en restant dans la zone de confort, de diminuer progressivement le niveau de l'AI, par pallier de 2 à 4 cmH_2O.
- La troisième étape du système Smartcare™ consiste à réaliser la procédure de sevrage automatisé avec un niveau d'AI minimum. Une information à l'écran nous renseigne sur la positivité du test et la possibilité d'extuber le patient.

INTÉRÊT

Des études cliniques ont montré que le réajustement continuel des niveaux de pression d'aide inspiratoire réduisait la charge de travail respiratoire [50]. L'utilisation d'un système automatisé par rapport au mode classique VSAI PEEP tend à améliorer les interactions patients-ventilateur en augmentant la variation des niveaux de pression d'AI tout au long de la journée et à réduire la surassistance en diminuant ces niveaux de pression [50].

Thille et al. ont montré que la réduction des niveaux de pression d'AI de 20 à 13 cmH_2O permettait de réduire les asynchronies en réduisant les déclenchements inefficaces [51]. Ces résultats confirmaient qu'une réduction des niveaux de pression AI réduisait les volumes courants et s'accompagnait d'une diminution du temps d'insufflation et de la PEP intrinsèque.

L'étude multicentrique de Lellouche et al. objective en comparant ce mode automatisé à la VSAI classique, une réduction de la durée de sevrage de 4 jours à 2 jours et une réduction de la durée totale de ventilation artificielle de 12 jours à 7,5 jours, entraînant une diminution de la durée d'hospitalisation de 3,5 jours [52].

Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA)

DÉFINITION

La *neurally adjusted ventilatory assist* ou neuro-asservissement de la ventilation assistée (NAVA) est un nouveau mode de ventilation qui, à partir de l'enregistrement du signal électromyographique (EMG) de la contraction diaphragmatique (Edi), délivre une assistance proportionnelle à l'effort du patient (Figure 57-10) [53]. Ce mode est disponible sur les respirateurs Servo I™ (Maquet Critical Care, Solna, Sweden) possédant le module NAVA et permet d'améliorer la synchronisation patient-ventilateur [54].

MODE DE FONCTIONNEMENT

La NAVA est une ventilation assistée comme la VS AI PEP, dont la particularité est d'utiliser le signal électromyographique du diaphragme (Edi) pour déclencher le ventilateur contrairement aux modes classiques reconnaissant l'effort inspiratoire du patient sur une différence de débit ou de pression dans le circuit [55]. Le recueil de ce signal électrique se fait à l'aide d'électrodes positionnées sur une sonde nasogastrique (Eadi cathéter™, Maquet). L'assistance développée par le ventilateur est donc proportionnelle à l'activité diaphragmatique, dont témoigne le signal électrique, amplifiée par un facteur multiplicateur, le niveau NAVA, et répond à la formule [53] :

$$\text{Pression délivrée } (cmH_2O) = \text{signal Eadi } (\mu volts) \cdot \text{niveau NAVA } (cmH_2O / \mu volt)$$

INTÉRÊT

Les avantages sont multiples. Le fait que l'effort inspiratoire du patient soit détecté directement au niveau du diaphragme, et donc au plus près du patient, permettrait de diminuer les efforts inefficaces et de s'affranchir de la PEP intrinsèque [56].

Le mode NAVA permettrait d'améliorer la synchronisation patient-ventilateur, et de délivrer une assistance proportionnelle, variable d'un cycle à l'autre, qui dépend de l'intensité de la stimulation diaphragmatique. Cette assistance proportionnelle permet de ce fait de limiter les périodes de sur ou de sous-assistance et de procurer au patient une respiration plus physiologique, variable dans le temps en fonction de la demande du patient [57].

Réglage des alarmes

Le paramétrage des alarmes ne doit pas être oublié lors du réglage du ventilateur. La tendance des industriels est d'homogénéiser les alarmes des différents ventilateurs grâce aux recommandations des experts [6].

Dans les modes où le Vt est assuré, le réglage portera sur les paramètres à surveiller (que nous avons vu à chaque chapitre) et sera fonction des objectifs choisis, en s'adaptant en permanence à l'évolution du patient. Il faut noter que sur l'ensemble des ventilateurs, le déclenchement de l'alarme de pression maximale entraîne l'arrêt par sécurité du débit insufflé, et le Vt ne sera pas délivré en totalité. Une alarme sur la pression plateau peut être intéressante dans certaines indications.

Dans les modes à pression contrôlée, les ventilateurs qui proposent une alarme sur le Vt présentent un réel avantage.

Dans les modes d'assistance partielle et dans les modes asservis, le réglage portera sur les paramètres à surveiller en insistant particulièrement sur la ventilation minute, la fréquence respiratoire et sur le Vt, même si celui-ci peut présenter une variabilité importante. Le réglage d'une ventilation d'apnée est indispensable dans ces modes.

Le réglage des alarmes doit être un complément d'une surveillance clinique étroite, d'une monitorisation de l'oxymétrie de pouls (SpO_2), d'une analyse des gaz du sang en discontinu et éventuellement de la capnométrie utilisée comme alarme de débranchement.

Conclusion

Parmi les nombreux modes ventilatoires proposés, la VAC reste en réanimation le mode ventilatoire de base. Sa connaissance est fondamentale pour optimiser son réglage et éviter toute action délétère sur la fonction ventilatoire du patient. Les travaux sur la ventilation protectrice sont une aide précieuse pour un réglage optimisé.

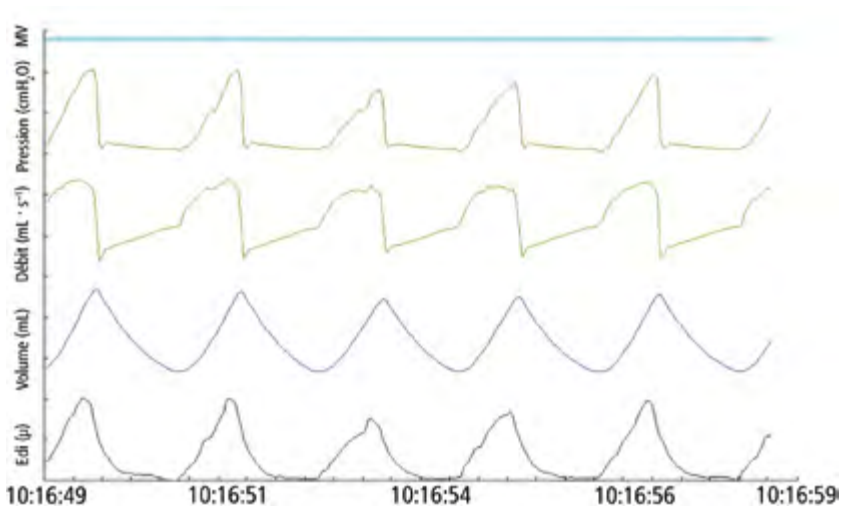


Figure 57-10 Courbes de pression (cmH_2O), de débit (mL/s), de volume courant (mL) et du signal Edi (µv) chez un patient en NAVA (Servo I™, Maquet) en fonction du temps. Les contractions diaphragmatiques et les cycles d'assistance respiratoire sont parfaitement synchronisés (Réanimation polyvalente, CHU Rangueil).

L'aide inspiratoire est une technique d'aide au sevrage très intéressante et souple d'utilisation. Les études sur l'AI sont nombreuses, mais ses qualités dépendent du ventilateur utilisé. Les ventilateurs ont progressé dans ce domaine et proposent par ailleurs des asservissements très intéressants.

Les améliorations technologiques des ventilateurs permettent d'offrir des outils d'explorations au lit du patient, des courbes pouvant aider au réglage de la ventilation, une convivialité certaine, ainsi que des modes ventilatoires novateurs. La recherche dans ce domaine s'oriente vers des modes assurant une meilleure synchronisation patient-ventilateur. Les assistances proportionnelles type PAV ou NAVA, ou des procédures de sevrage automatisé, paraissent très prometteuses, et présentent un intérêt majeur, argumentées par les travaux sur la variabilité et la fonction diaphragmatique.

L'expérience du médecin dans le domaine du sevrage reste cependant irremplaçable.

BIBLIOGRAPHIE

1. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, et al. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. Intensive Care Med. 2006;32:1515-22.
2. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2010;303:865-73.
3. Jaber S, Jung B, Matecki S, Petrof BJ. Clinical review: ventilator-induced diaphragmatic dysfunction – human studies confirm animal model findings! Crit Care. 2011;15:206.
4. Georges B. Modes de ventilation mécanique. In: Samii K. Anesthésie-réanimation chirurgicale, 3e édition. Paris: Médecine Sciences Flammarion. 2003; p. 785-98.
5. Mercat A. Les modes ventilatoires. In: Brochard L, Mercat A, Richard JC. Ventilation artificielle. De la physiologie à la pratique. Paris: Elsevier Masson (ed). 2008; p. 23-35.
6. Bonmarchand G. Le monitorage et les alarmes ventilatoires. Rean Urg. 2000;9:395-7.
7. Marini JJ. Ventilation mécanique contrôlée. In: Brochard L, Mancebo J. Ventilation artificielle : principe et applications. Paris: Arnette (ed). 1994; p. 21-49.
8. Boutin C, Cohendy R, Muller L, et al. Impact of express study on clinical practice in ARDS patients: a single french ICU experience. Ann Fr Anesth Réanim. 2010;29:524-9.
9. Milic-Emili J. Recent advences in clinical assesment of control of breathing. Lung. 1982;160:1-17.
10. Rossi A, Polese G, Brandi G, Conti G. Intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi). Intensive Care Med. 1995;21:522-36.
11. Ravenscraft SA, Burke WC, Marini JJ. Volume-cycled decelerating flow. An alternative form of mechanical ventilation. Chest. 1992;101:1342-51.
12. Marini JJ, Capps JS, Culver BH. The inspiratory work of breathing during assisted mechanical ventilation. Chest. 1985;87:612-8.
13. Bonmarchand G, Chevron V, Chopin C, et al. Increased initial flow rate reduces inspiratory work of breathing during pressure support ventilation in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Intensive Care Med. 1996;22:1147-54.
14. Brochard L. Bases de mécanique respiratoire nécessaires à la compréhension de la ventilation contrôlée. In: Brochard L, Mercat A, Richard JC. Ventilation artificielle. De la physiologie à la pratique. Paris: Elsevier Masson (ed). 2008; p. 51-7.
15. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;299:646-55.
16. Chatburn RL. Classification of ventilator modes: update and proposal for implementation. Respir Care. 2007;52:301-23.
17. Benito S. Ventilation assistée contrôlée. In: Brochard L, Mancebo J. Ventilation artificielle, principes et applications. Paris: Arnette (ed). 1994; p. 111-9.
18. Lessard MR, Guerot E, Lorino H, et al. Effects of pressure-controlled with different I:E ratios versus volume-controlled ventilation on respiratory mechanics, gas exchange, and hemodynamics in patients with adult respiratory distress syndrome. Anesthesiology. 1994;80:983-91.
19. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The multicenter trail group on tidal volume reduction in ARDS. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:1831-8.
20. Chopin C, Chambrin MC. Essai de classification des modes actuels de ventilation mécanique en pression positive. Réan Urg. 1998;7:87-99.
21. Brochard L, Rauss A, Benito S, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 1994;150:896-903.
22. Hormann C, Baum M, Putensen C, et al. Biphasic positive airway pressure (BIPAP) - a new mode of ventilatory support. Eur J Anaesthesiol. 1994;11:37-42.
23. Putensen C, Zech S, Wrigge H, et al. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:43-9.
24. Mancebo J. Pression expiratoire positive. In: Brochard L, Mancebo J. Ventilation artificielle : principes et applications. Paris: Arnette (ed). 1994; p. 51-70.
25. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 1998;338:347-54.
26. Gordo-Vidal F, Gomez-Tello V, Palencia-Herrejon E, et al. High PEEP vs conventional PEEP in the acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Med Intensiva. 2007;31:491-501.
27. Richard JC, Maggiore SM, Jonson B, et al. Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1609-13.
28. Ranieri VM, Giuliani R, Dambrosio M, et al. Effect of PEEP on the pulmonary volume in patients with chronic obstructive bronchopathy during mechanical ventilation. Minerva Anestesiol. 1991;57:848.
29. Lemaire F. Le sevrage de la ventilation mécanique. In: Brochard L, Mancebo J. Ventilation artificielle : principes et applications. Paris: Arnette (ed). 1994; p. 275-86.
30. Brochard L. Aide inspiratoire. In: Brochard L, Mancebo J. Ventilation artificielle : principes et applications. Paris: Arnette (ed). 1994; p. 133-50.
31. Brochard L. Inspiratory pressure support. Eur J Anaesthesiol. 1994;11:29-36.
32. Richard JC, Carlucci A, Breton L, et al. Bench testing of pressure support ventilation with three different generations of ventilators. Intensive Care Med. 2002;28:1049-57.
33. Aslanian P, El Atrous S, Isabey D, et al. Effects of flow triggering on breathing effort during partial ventilatory support. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:135-43.
34. Lofaso F, Aslanian P, Richard JC, et al. Expiratory valves used for home devices: experimental and clinical comparison. Eur Respir J. 1998;11:1382-8.
35. Garcia Vicente E, Sandoval Almengor JC, Diaz Caballero LA, Salgado Campo JC. Invasive mechanical ventilation in COPD and asthma. Med Intensiva. 2011;35:288-98.
36. Annat GJ, Viale JP, Dereymez CP, et al. Oxygen cost of breathing and diaphragmatic pressure-time index. Measurement in patients with COPD during weaning with pressure support ventilation. Chest. 1990;98:411-4.
37. Brochard L, Harf A, Lorino H, Lemaire F. Inspiratory pressure support prevents diaphragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis. 1989;139:513-21.

38. Brochard L, Rua F, Lorino H, et al. Inspiratory pressure support compensates for the additional work of breathing caused by the endotracheal tube. Anesthesiology. 1991;75:739-45.
39. Guttmann J, Bernhard H, Mols G, et al. Respiratory comfort of automatic tube compensation and inspiratory pressure support in conscious humans. Intensive Care Med. 1997;23:1119-24.
40. Amato MB, Barbas CS, Bonassa J, et al. Volume-assured pressure support ventilation (VAPSV). A new approach for reducing muscle workload during acute respiratory failure. Chest. 1992;102:1225-34.
41. Branson RD. Dual control modes, closed loop ventilation, handguns, and tequila. Respir Care. 2001;46:232-3.
42. Lellouche F, Brochard L. Advanced closed loops during mechanical ventilation (PAV, NAVA, ASV, SmartCare). Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2009;23:81-93.
43. Younes M. Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. Theory. Am Rev Respir Dis. 1992;145:114-20.
44. Younes M, Puddy A, Roberts D, et al. Proportional assist ventilation. Results of an initial clinical trial. Am Rev Respir Dis. 1992;145:121-9.
45. Ranieri VM, Giuliani R, Mascia L, et al. Patient-ventilator interaction during acute hypercapnia: pressure-support versus proportional-assist ventilation. J Appl Physiol. 1996;81:426-36.
46. Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C, et al. Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: pressure support versus proportional assist ventilation. Crit Care Med. 2007;35:1048-54.
47. Jaber S, Sebbane M, Verzilli D, et al. Adaptive support and pressure support ventilation behavior in response to increased ventilatory demand. Anesthesiology. 2009;110:620-7.
48. Iotti GA, Polito A, Belliato M, et al. Adaptive support ventilation versus conventional ventilation for total ventilatory support in acute respiratory failure. Intensive Care Med. 2010;36:1371-9.
49. Dojat M, Brochard L. Knowledge-based systems for automatic ventilatory management. Respir Care Clin N Am. 2001;7:379-96, viii.
50. Dojat M, Harf A, Touchard D, et al. Evaluation of a knowledge-based system providing ventilatory management and decision for extubation. Am J Respir Crit Care Med. 1996;153:997-1004.
51. Thille AW, Cabello B, Galia F, et al. Reduction of patient-ventilator asynchrony by reducing tidal volume during pressure-support ventilation. Intensive Care Med. 2008;34:1477-86.
52. Lellouche F, Mancebo J, Jolliet P, et al. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:894-900.
53. Sinderby C. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA). Minerva Anestesiol. 2002;68:378-80.
54. Sinderby C, Beck J. Proportional assist ventilation and neurally adjusted ventilatory assist - better approaches to patient ventilator synchrony? Clin Chest Med. 2008;29:329-42, vii.
55. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. Nat Med. 1999;5:1433-6.
56. Spahija J, de Marchie M, Albert M, et al. Patient-ventilator interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. Crit Care Med. 2010;38:518-26.
57. Coisel Y, Chanques G, Jung B, et al. Neurally adjusted ventilatory assist in critically ill postoperative patients: a crossover randomized study. Anesthesiology. 2010;113:925-35.

58 SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGUË

Samir JABER, Matthieu CONSEIL, Yannaël COISEL, Gérald CHANQUES et Boris JUNG

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) reste une pathologie fréquente et grave en réanimation. Les progrès réalisés durant les dix dernières années, tant au niveau de la compréhension physiopathologique que de la prise en charge ventilatoire de ces patients, ont permis une réduction significative de la mortalité. Les objectifs de ce chapitre sont : 1) de décrire les principaux mécanismes physiopathologiques du SDRA et 2) de décrire les principes du traitement ventilatoire et non ventilatoire en s'appuyant sur les données récentes de la littérature.

Nouvelle définition et épidémiologie

En 1967, Ashbaugh et al. [1] rapportaient la description princeps du SDRA. Depuis cette date, le SDRA a vu sa définition évoluer selon différents critères cliniques et paracliniques.

En 1994, la conférence d'experts américano-européenne proposa la définition actuelle qui est la plus utilisée par la communauté internationale [2]. Cette définition associe un début aigu et brutal d'une insuffisance respiratoire aiguë, des opacités parenchymateuses bilatérales compatibles avec un œdème pulmonaire, l'absence d'évidence clinique d'hypertension auriculaire gauche suspectée (ou pression capillaire pulmonaire mesurée inférieure à 18 mmHg) qui reflète une défaillance cardiaque gauche et une hypoxémie (définie par un rapport $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg) quel que soit le niveau de pression expiratoire positive (PEP). Si le rapport PaO_2/FiO_2 est entre 200 et 300 mmHg, cette entité (pré-SDRA pour certains) est alors appelée *acute lung injury* (ALI) pour « lésion pulmonaire aiguë ».

L'amélioration des connaissances physiopathologiques et de l'expérience clinique acquises dans ce domaine durant toutes ces années passées a conduit à réactualiser la définition du SDRA.

En 2012, à Berlin un groupe de seize experts internationaux a finalisé un modèle conceptuel de SDRA, prenant en compte différents critères cliniques, radiologiques et physiologiques. Ce modèle fournissant une « prédéfinition » a ensuite été validé prospectivement sur une cohorte de 269 patients issus de trois centres italiens, notamment en termes de capacité à prédire la mortalité et la durée de ventilation mécanique. Cette validation prospective a ainsi permis d'éliminer un certain nombre de critères non relevants, pour finalement aboutir à la nouvelle définition du SDRA, dite « définition de Berlin » [3, 4] (Tableau 58-I), lieu du consensus.

Tableau 58-I Syndrome de détresse respiratoire aiguë : définition de Berlin de 2012.

	Léger	*Modéré*	*Sévère*
Temps	Début aigu < 1 semaine d'un contexte clinique compatible, nouveau/aggravation de symptômes		
Hypoxémie PaO_2/FiO_2 (mmHg)	200-300	100-200	< 100
	PEP > 5 cmH_2O		
Origine de l'œdème	Défaillance respiratoire non expliquée essentiellement par une défaillance cardiaque ou une surcharge		
Anomalies radiologiques	Opacités bilatérales non expliquées par des épanchements, atélectasies ou nodules		

Cette nouvelle définition prend en compte pour l'interprétation du rapport PaO_2/FiO_2 une valeur minimale de 5 cmH_2O de PEP contrairement à la précédente définition qui ne prenait pas en compte la valeur de PEP. De plus, trois types de gravité sont retenus en fonction de la sévérité de l'oxygénation, en fonction du rapport PaO_2/FiO_2 et donc la notion d'ALI a disparu.

De nombreux travaux ont évalué l'incidence du SDRA parmi les patients admis en service de réanimation. L'incidence rapportée du SDRA est variable selon les études, entre 3 et 20 pour 100 000 habitants [5, 6]. L'un des travaux les plus importants [6] a colligé les données rapportées par 70 services de réanimation à travers 18 pays européens. Pendant une période de deux mois, les auteurs ont rapporté 401 patients atteints de SDRA sur 6522 patients admis, soit une incidence de 6,1 %. Une autre étude [7] évaluait l'incidence du SDRA à l'admission en réanimation à 4,5 %.

L'étiologie du SDRA peut être pulmonaire (SDRA primaire : pneumonie infectieuse ou non, inhalation...) ou extrapulmonaire (SDRA secondaire : péritonite, pancréatite...). La mortalité du SDRA est très élevée, comprise entre 30 et 75 % selon les travaux [5, 6, 8]. Il ne semble pas exister de différence significative de mortalité entre SDRA pulmonaire et extrapulmonaire comme le suggère une méta-analyse [9] regroupant 34 études incluant plus de 4300 patients.

Plusieurs travaux ont recherché des facteurs indépendants de mortalité [5, 6, 8, 10]. Alors que la profondeur de l'hypoxémie initiale est parfois un facteur controversé de mortalité, d'autres indices comme l'importance de l'espace mort (reflet des zones non perfusées) ont été décrits comme facteur indépendant de mortalité [11]. Cependant, les patients atteints de SDRA

meurent le plus souvent de défaillance multiviscérale plutôt que d'une hypoxémie réfractaire. Les patients survivants ont le plus souvent une récupération partielle de leur fonction respiratoire. Herridge et al. [12] rapportent, à partir d'une série prospective de 83 patients ayant survécu à un SDRA, une limitation modérée de la fonction respiratoire. La capacité vitale forcée et la capacité pulmonaire totale avaient une valeur égale à 75 % de celle de la valeur théorique pour l'âge. Orme et al. [13] rapportent à partir de 66 patients la persistance d'un trouble ventilatoire obstructif chez un patient sur cinq et la perturbation de la capacité de diffusion du CO (DLCO) chez trois patients sur quatre.

Alors que la fonction respiratoire récupère les trois quarts de sa valeur théorique six mois après la sortie de réanimation, la qualité de vie reste le plus souvent altérée. En effet, Herridge et al. [12] ont montré une diminution de la distance parcourue en marchant pendant six minutes un an après un SDRA. Cette diminution était proportionnelle à la sévérité initiale du SDRA. Dans cette étude [12], un patient sur deux avait pu reprendre sa profession antérieure. Des résultats assez similaires mais plus altérés sont retrouvés cinq ans après le SDRA [14]. Orme et al. [13] rapportent des résultats identiques. Pour Heyland et al. [15], la diminution des scores de qualité de vie à six mois n'était pas uniquement liée aux séquelles respiratoires mais également aux conséquences musculaires, nutritionnelles, psychologiques du séjour en réanimation et aux tares préexistantes à l'admission.

Physiopathologie

Œdème pulmonaire lésionnel

Dans la phase précoce du SDRA, on observe un œdème pulmonaire lésionnel par destruction de la membrane alvéolocapillaire qui est consécutive à une agression pulmonaire soit directe (pneumonie, inhalation, contusion pulmonaire, embolie graisseuse, circulation extrapulmonaire, coagulopathie intravasculaire disséminée, brûlure...), soit indirecte (pancréatite, sepsis, péritonite, polytraumatisme...). Les alvéoles sont envahies par des protéines de l'inflammation, des cytokines, des cellules (polynucléaires neutrophiles, cellules épithéliales...). Le SDRA survient le plus souvent au décours d'une agression pulmonaire directe lors d'une pneumonie ou d'une inhalation. Cependant, une péritonite, une pancréatite ou une brûlure étendue entraînent une réaction inflammatoire importante (syndrome de réponse inflammatoire systémique) qui va engendrer des lésions de la membrane alvéolocapillaire et un SDRA dit secondaire. L'afflux de cellules et de protéines est à l'origine de la détresse respiratoire initiale. Il faut différencier l'œdème lésionnel qui caractérise le SDRA de l'œdème hydrostatique rencontré au cours d'un OAP cardiogénique. Dans ce cas, le mécanisme n'est pas une destruction de la membrane alvéolocapillaire mais l'augmentation de la pression hydrostatique par diminution des capacités de la pompe cardiaque [16].

Fibroprolifération secondaire

La première phase, œdémateuse, a une durée d'environ une semaine [16]. Dans un second temps, on observe un afflux de fibroblastes qui caractérise la phase de fibroprolifération dont l'évolution naturelle se fait vers la fibrose pulmonaire [16]. La fibrose pulmonaire est à l'origine d'une hypoxémie persistante associée à une diminution de la compliance pulmonaire. Les patients avec une fibrose pulmonaire au cours du SDRA ont des pressions des voies aériennes (Pmax et Pplateau) élevées et ont un pronostic vital sombre.

Diminution de la compliance pulmonaire

La compliance pulmonaire représente les propriétés élastiques du poumon (Figure 58-1). Elle est égale au rapport du volume insufflé sur la pression mesurée. Au cours du SDRA, le poumon perd une partie de ses propriétés élastiques du fait du comblement alvéolaire [5, 17, 18]. La paroi thoracique peut également participer à la « rigidité » du système respiratoire (péritonite avec 3e secteur).

En pratique, cette diminution de la compliance a des retentissements sur les pressions mesurées sur le ventilateur (Pmax et Pplateau) (Figure 58-2) ; ainsi pour un même volume courant (Vt) insufflé, les pressions mesurées seront plus importantes (Figure 58-3). Les propriétés élastiques du système respiratoire et la réponse à la PEP peuvent être approchées par la réalisation (automatisée sur certains ventilateurs) au lit du malade de courbes pression-volume.

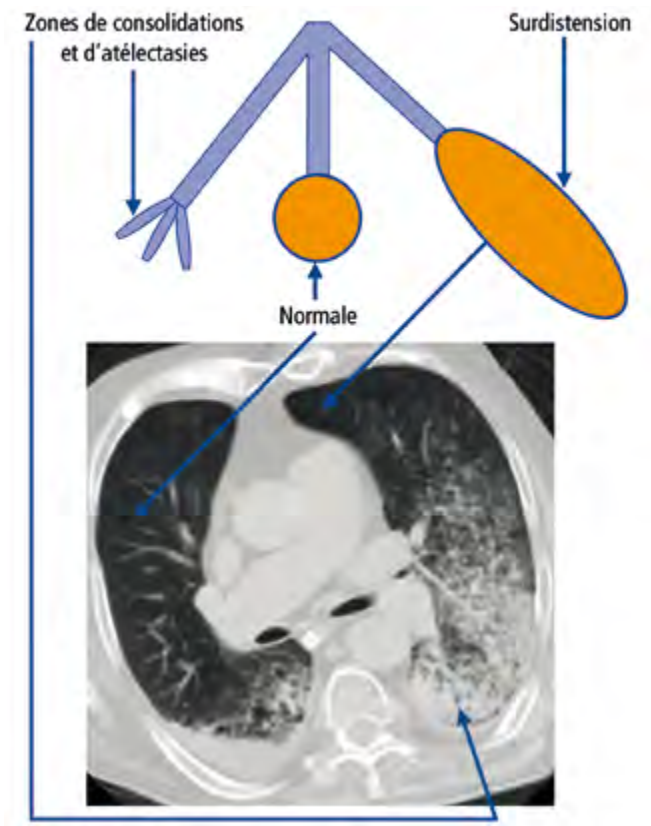


Figure 58-1 Hétérogénéité pulmonaire au cours du SDRA.
Au cours du SDRA coexistent des zones pulmonaires normalement ventilées, des zones condensées non ou peu ventilées et des zones surdistendues.

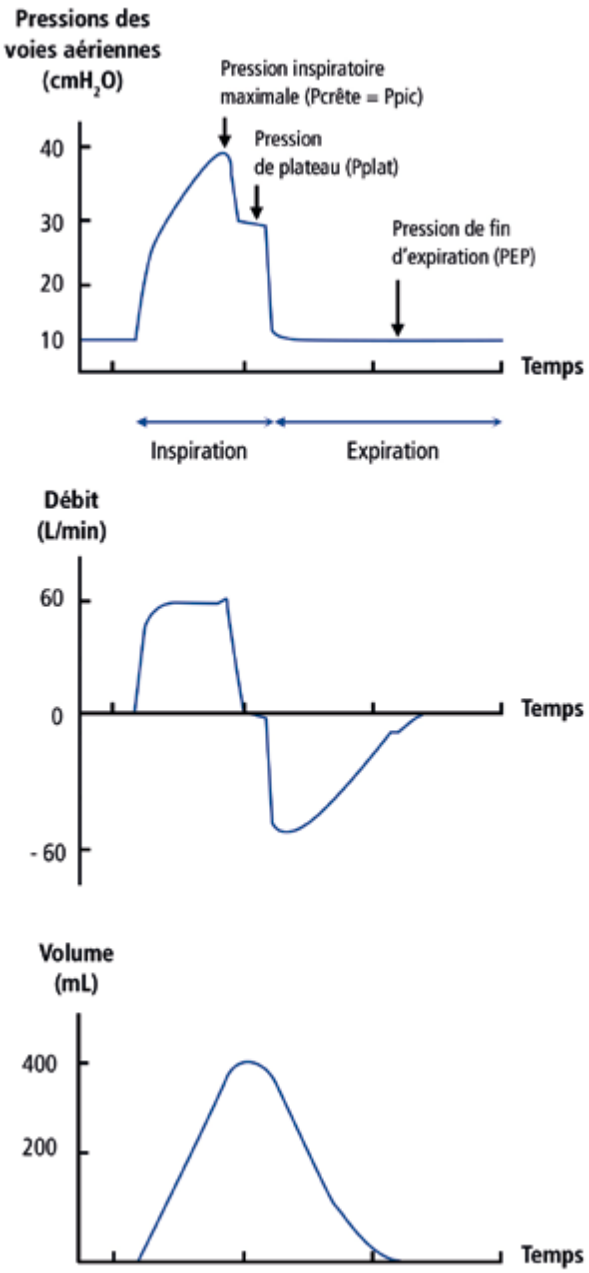


Figure 58-2 Les différents pressions dans les voies aériennes, les valeurs des débits et du volume courant en ventilation en volume contrôlé.
L'insufflation de gaz dans le poumon engendre une pression dont l'analyse se décompose en pression maximale (= Pcrête = Ppic), pression de plateau et pression télé-expiratoire. La différence Pmax-Pplat représente la pression résistive liée aux résistances à l'écoulement du gaz dans les voies aériennes et la sonde d'intubation, et la pression élastique qui est la différence entre la Pplat et la pression expiratoire positive (PEP). Notez les valeurs recommandées au cours du SDRA pour le volume courant (400 mL correspond souvent à une valeur de 6 mL/kg de poids idéal théorique), la valeur du débit inspiratoire (60 L/min = 1 L/s), une PEP = 10 cmH_2O en restant toujours en dessous d'une valeur de pression de plateau inférieure à 30 cmH_2O.

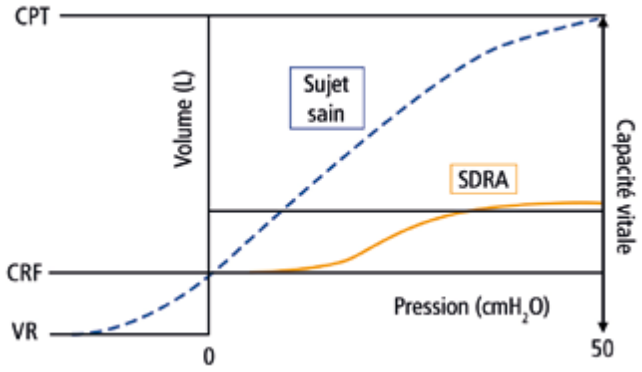


Figure 58-3 Courbe pression-volume chez un patient atteint de SDRA et chez un sujet sain.
L'insufflation d'un même volume chez un patient atteint de SDRA entraîne une augmentation de pression plus importante que chez un sujet sain car la compliance pulmonaire est abaissée dans le SDRA.

Hétérogénéité des rapports ventilation-perfusion

Une des caractéristiques du SDRA est l'hétérogénéité du parenchyme pulmonaire (*voir* Figure 58-1). Il co-existe à un même moment des zones pulmonaires pathologiques, comblées d'œdème et de cellules (le plus souvent les zones postérieures, dorsales), des zones dont la ventilation est dépendante des pressions d'insufflation du ventilateur et des zones normalement aérées (le plus souvent les zones antérieures, céphaliques) (*voir* Figure 58-1). Cette hétérogénéité peut être décrite comme une succession de « couches » de parenchyme qui, des zones normales aux zones « comblées », s'empilent de haut en bas, les zones supérieures pesant sur les zones inférieures [19].

L'hétérogénéité rend particulièrement difficile les réglages de la ventilation mécanique car si les zones collabées vont « s'ouvrir » avec l'augmentation du volume courant (ou de la pression inspiratoire), les zones saines vont être surdistendues. La surdistension des zones saines est pourtant à éviter car l'étirement des parois alvéolaires est à l'origine de lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique.

La ventilation mécanique peut être à l'origine de lésions iatrogènes appelées VILI (*ventilatory induced lung injury*) pour lésions pulmonaires induites par la ventilation. On distingue le barotraumatisme, conséquence de pressions d'insufflation trop élevées, et le volotraumatisme, conséquence de volumes insufflés trop élevés. Le cyclage d'ouverture et de fermeture des alvéoles entraîne des lésions de cisaillement qui vont stimuler la production de cytokines pulmonaires pro-inflammatoires [20-22]. La ventilation actuelle du SDRA, dite « protectrice », vise à limiter les volumes et les pressions d'insufflation. Inversement, la diminution trop importante de la pression de plateau est à l'origine d'un dérecrutement et d'un risque accru d'atélectasies. Cet « atélectrauma » est lui aussi pro-inflammatoire en plus de majorer le shunt. La meilleure connaissance de la physiopathologie permet de limiter le risque de biotrauma en trouvant le meilleur compromis dans le réglage des paramètres de ventilation mécanique.

Traitement ventilatoire (Figure 58-4)

Modes ventilatoires : volume ou pression ?

Les modes en pression utilisant un débit décélérant et régulant la pression (pression contrôlée, aide inspiratoire...) ont l'avantage par définition de contrôler la pression insufflée de façon constante dans les voies aériennes. Ceci permet donc d'éviter le risque barotraumatique lorsque l'on utilise des pressions d'insufflations inférieures à 30 cmH_2O. Le risque est en cas de diminution de la compliance du système respiratoire (atélectasie, intubation sélective...) ou l'augmentation des résistances des voies aériennes (sonde bouchée ou encrassée...) de ne plus assurer la ventilation alvéolaire, faisant courir le risque d'une acidose hypercapnique sévère. Il est donc important dans un mode en pression de surveiller la spirométrie (volume courant et ventilation minute) et la capnographie. À l'inverse, dans cette situation (diminution de compliance et/ou augmentation de résistance), l'utilisation d'un mode en volume assurant un débit carré contrôlé permet de délivrer le volume courant quelle que soit la mécanique ventilatoire mais au prix d'une augmentation de la pression des voies aériennes incontrôlée faisant courir un risque barotraumatique. En pratique, il est recommandé d'utiliser le mode ventilatoire dont on a l'habitude en pratique quotidienne, à savoir celui que l'équipe connaît le mieux et qu'elle estime être le plus sécurisant. Le mode ventilatoire le plus souvent utilisé est le mode en volume assisté-contrôlé. Il doit être privilégié car il s'agit du mode de ventilation de référence le mieux connu par la majorité des utilisateurs, parce qu'il permet de délivrer un volume précis et un monitorage simple de la pression de plateau (reflet du risque barotraumatique). Il est recommandé de régler un temps de pause de 0,2 à 0,4 seconde, ce qui permettra d'obtenir automatiquement la valeur de la pression de plateau (*voir* Figure 58-2).

Quel volume courant ? Quelles pressions dans les voies aériennes ?

La réduction du Vt au cours de la ventilation mécanique des patients en SDRA est un impératif. Cette justification repose d'abord sur des études physiologiques animales et humaines puis sur des études randomisées et contrôlées. De nombreux travaux expérimentaux ont montré que l'utilisation de hauts volumes courants entraînait un œdème pulmonaire lésionnel [23]. Des études un peu plus récentes ont prouvé que les animaux qui avaient subi une agression pulmonaire étaient plus sensibles que les autres à la ventilation à hauts volumes [20, 22]. Chez l'homme, la réduction du volume courant permet de réduire la réaction inflammatoire alvéolaire et systémique [24]. De nombreuses études ont évalué l'effet de la réduction du Vt sur la survie des patients en SDRA. Si les deux études « positives » [25, 26] ont largement alimenté la polémique, responsable d'un arrêt transitoire des activités de

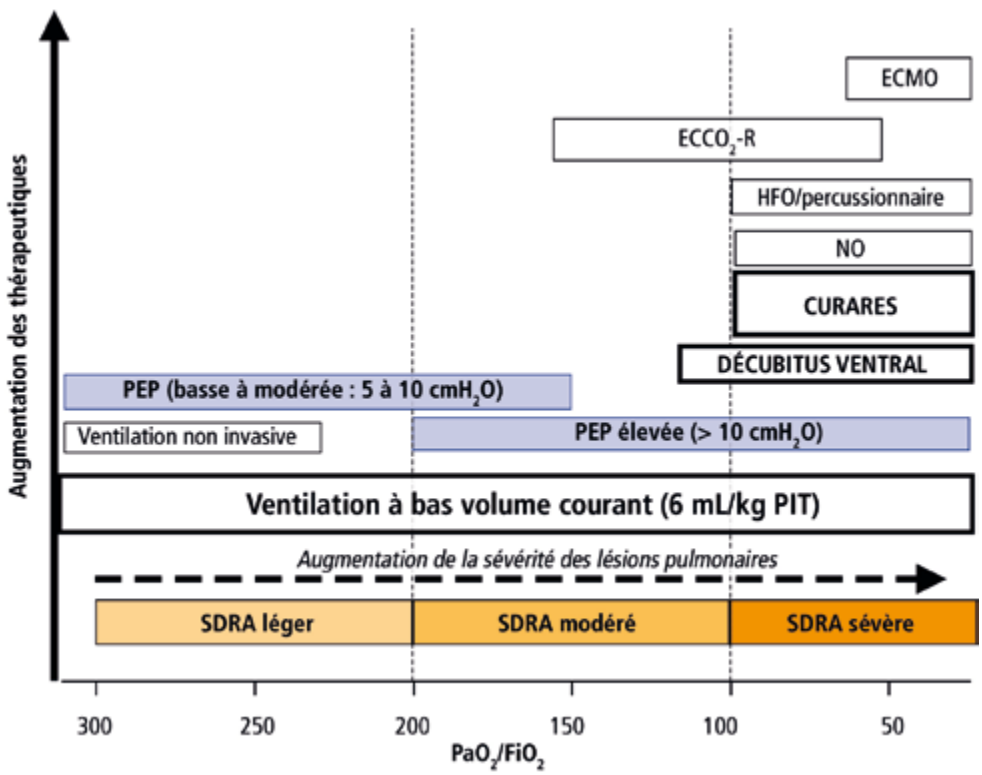


Figure 58-4 Principales thérapeutiques à mettre en œuvre au cours du SDRA en fonction de sa sévérité (d'après [3, 4]).
$ECCO_2$-R : *extracorporeal carbon dioxide removal* : circulation extracorporelle avec épuration de CO_2 ; ECMO : oxygénation par membrane extracorporelle ; HFO : ventilation à oscillation à haute fréquence ; NO : oxyde nitrique ; PEP : pression expiratoire positive ; PIT : poids idéal théorique ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

l'ARDS *Network*, un consensus peut se dégager actuellement : l'utilisation de Vt supérieur à 10 mL/kg est responsable d'une surmortalité importante. Il n'existe pas d'argument dans la littérature permettant de trancher entre 6 et 10 mL/kg. Le choix du Vt dans cette « fourchette » doit donc être adapté à chaque patient en fonction de l'atteinte pulmonaire et de la pression de plateau. Dans tous les cas, il faut garder à l'esprit que la réduction du Vt est responsable d'une hypercapnie et que celle-ci ne devra être tolérée qu'après optimisation de la ventilation : réglage optimal de la fréquence respiratoire, réduction de l'espace mort instrumental (ablation du raccord et du filtre humidificateur, au profit d'un humidificateur chauffant).

Bien que l'utilisation du poids théorique déterminé à partir d'abaques en fonction de la taille et du sexe du patient permette de s'affranchir des problèmes liés à la mesure du poids des patients de réanimation, il n'existe pas de « chiffre magique » du volume courant à régler et il faut plutôt s'orienter vers « une titration individuelle » du Vt pour chaque patient en respectant certaines règles issues des études physiologiques animales et cliniques. En effet, comme le disent certains auteurs : « donner le même volume courant à tous les patients, c'est comme si l'on donnait le même antibiotique à tous les patients sans prendre en compte les caractéristiques du patient, du site suspecté ou prouvé, des germes retrouvés et de l'écologie du service ».

En pratique, le consensus actuel se situe donc entre 6 et 8 mL/kg. Le volume pulmonaire étant indépendant de la masse grasse, le Vt doit être réglé en fonction du poids idéal théorique et non du poids réel. Cette condition est d'autant plus importante si les patients sont en surpoids. La formule de calcul du poids idéal théorique (PIT) selon Lorentz est : pour les hommes : T – 100 – [(T – 150) / 4] et pour les femmes : T – 100 – [(T – 150) / 2,5]. Une approximation simple et dérivée de la formule précédente peut être proposée : pour les hommes : T – 100, et pour les femmes : T – 110 (la taille étant exprimée en centimètres).

La diminution de la compliance lors du SDRA entraîne une augmentation des pressions intrathoraciques visualisées par une augmentation de la pression de crête (Pmax) (*voir* Figure 58-2). Cependant, la pression de crête reflète à la fois la pression alvéolaire (pulmonaire) mais aussi la pression à travers les circuits du ventilateur (pression résistive). C'est la pression de plateau obtenue en réalisant une pause en fin d'inspiration sur le ventilateur qui reflète seulement les pressions alvéolaires. L'augmentation brutale de la Pmax peut ainsi refléter une obstruction des voies aériennes (bouchon muqueux, morsure de la sonde d'intubation par le patient) aussi bien qu'un problème pulmonaire (pneumothorax).

En se rappelant que c'est la pression de plateau qui reflète le mieux la pression alvéolaire, on comprend l'intérêt de sa surveillance pluriquotidienne. Pour diminuer le risque de lésions induites par la ventilation mécanique, elle doit être strictement inférieure à 30 cmH_2O [5]. L'équipe de Boston [27] a rapporté, dans un travail prospectif incluant 61 patients avec un SDRA, que le réglage de la PEP guidée par la valeur de la pression transpulmonaire (pression des voies aériennes – Pœsophagienne) permet d'améliorer la morbidité et la mortalité. En effet, une mesure continue de la pression œsophagienne, reflet de la pression pleurale, permettrait de calculer la pression transpulmonaire (pression des voies aériennes – Pœsophagienne) afin de mieux guider les valeurs de PEP à utiliser. Régler la valeur de la PEP pour maintenir une pression transpulmonaire positive permettrait d'éviter le collapsus alvéolaire télé-expiratoire (atélectasies) plus particulièrement chez les patients ayant une pression pleurale élevée (exemple : patients obèses ou SDRA très sévère avec altération de la mécanique ventilatoire). À l'inverse, chez les patients ayant une pression pleurale basse, la réduction de la PEP tout en maintenant une pression transpulmonaire positive permettrait d'éviter et/ou de limiter le risque de surdistension et/ou de barotraumatisme [27, 28].

Quel niveau de PEP ?

Les débats sur le choix du « bon niveau de PEP » sont presque aussi anciens que le SDRA. En effet, si la nécessité d'une PEP s'est révélée très tôt comme indiscutable [29], les débats autour de la *best* PEP (valeur de PEP permettant le meilleur compromis entre l'amélioration des échanges gazeux et de la mécanique ventilatoire sans effets délétères sur l'hémodynamique) courent toujours. Le but de la PEP est double, d'une part lutter contre la diminution de capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) constitutive du SDRA (aggravée par la réduction du Vt) et permettre une limitation de l'hypoxie [5, 18]. D'autre part, la PEP permet de limiter les lésions « d'ouverture-fermeture » au niveau alvéolaire qui majorent le « biotrauma » [30]. La recherche du niveau de PEP optimal doit néanmoins tenir compte des « effets secondaires » d'une telle pression, à savoir les répercussions hémodynamiques sur le ventricule droit [31] et la surdistension des territoires initialement sains [32]. Idéalement, le réglage du niveau de PEP doit se faire en tenant compte des caractéristiques de chaque patient [5, 33]. L'analyse de la courbe pression-volume, réalisée en conditions statiques ou quasi statiques, permet classiquement de mettre en évidence un point d'inflexion inférieur. Ce point correspond à la pression critique d'ouverture des alvéoles et de nombreux auteurs ont proposé de régler la PEP au-dessus de ce niveau de pression. Cette attitude, qui permettrait de se tenir en permanence au-dessus de la pression d'ouverture, a suscité des controverses. En effet, l'analyse de la boucle pression-volume comporte une phase inspiratoire et une phase expiratoire, marquées d'une hystérésis (les points de la phase inspiratoire ne sont pas situés au même endroit que les points de la phase expiratoire). Ainsi, il existe sur la branche expiratoire de la boucle un point d'inflexion qui correspond à la pression critique de fermeture. Celle-ci est classiquement inférieure à la pression d'ouverture et suffirait à maintenir le poumon « ouvert », à la condition d'avoir au préalable « réouvert » les territoires collabés [34]. L'analyse scannographique des patients en SDRA a permis d'évaluer la distribution régionale de la PEP en fonction du degré d'aération (initiale) des différents territoires [32]. Dès lors, il est plus aisé de comprendre qu'en fonction du type d'atteinte pulmonaire, le niveau de PEP *ad hoc* n'est pas le même. Dans ce sens, il a été proposé d'utiliser des PEP élevées chez les patients présentant une atteinte pulmonaire diffuse mais des niveaux plus faibles lorsque la perte d'aération est principalement localisée au niveau des zones postérieures et basales avec de larges plages de parenchyme pulmonaire sain par ailleurs [18, 33]. Cette stratégie permet, entre autres, de limiter au maximum la surdistension du parenchyme pulmonaire sain. Trois études randomisées et contrôlées utilisant un Vt de 6 mL/kg de PIT comparant un haut versus un bas niveau de PEP ont été conduites dans les dernières années.

L'étude américaine ALVEOLI [35] de l'ARDS *Network*, incluant 549 patients, qui a comparé une stratégie de PEP « élevée » (13 ± 3 cmH_2O) avec FiO_2 basse à une PEP « basse » (8 ± 3 cmH_2O) avec FiO_2 élevée, ne retrouvait pas de différence significative pour la mortalité à l'hôpital entre les deux bras de l'étude (25 % versus 27 %). De même, dans l'étude canadienne LOVS [36] qui a inclus près de 1000 patients et qui avait une méthodologie assez comparable, il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la mortalité à J28 (28 % versus 32 %) ou hospitalière (36 % versus 40 %).

L'étude française ExPress [37] a comparé une stratégie de recrutement maximal à une stratégie de distension minimale basée sur la mécanique ventilatoire. Dans le bras interventionnel (recrutement « optimal »), la PEP était réglée de telle façon que la Pplat soit entre 28 et 30 cmH_2O avec un Vt de 6 mL/kg alors que dans le bras « standard », la PEP était réglée entre 5 et 9 cmH_2O. Les résultats montraient une diminution significative en termes de durée de ventilation et de « jours vivants » sans défaillance d'organes encore plus marquée chez les patients les plus sévères, mais pas de diminution de la mortalité.

Une méta-analyse [38] compilant ces trois études [35-37] incluant au total 2229 patients ne retrouve pas d'amélioration en termes de mortalité en faveur d'une PEP élevée lorsque l'analyse inclut les patients tout venant, mais suggère un bénéfice pour les patients les plus graves en termes d'hypoxémie et en termes de recours à une thérapeutique de sauvetage (décubitus ventral, NO...). Une autre méta-analyse [39] plus récente, utilisant une analyse « individuelle » en compilant l'ensemble des données individuelles des 2229 patients des trois études, suggère également un bénéfice chez les patients les plus hypoxémiques ayant les critères de SDRA (PaO_2/FiO_2 < 200 mmHg). En effet, la mortalité hospitalière des 1892 patients ayant un SDRA était de 34,1 % pour les patients ayant reçu une PEP élevée alors qu'elle était de 39,1 % chez les patients ayant reçu une PEP basse (risque relatif ajusté : 0,90 ; 95 % IC : 0,81-1,00 ; p = 0,049).

On peut reprocher à ces trois études [35-37] comme à la plupart des études sur le SDRA, d'inclure les SDRA tout venants sans tenir compte du type et de l'origine (pulmonaire versus extrapulmonaire) et de ne pas tenir compte du type d'atteinte des lésions pour chaque patient. En effet, certains patients avec une atteinte « lobaire » ont pu recevoir des niveaux de PEP élevés et inversement. En l'absence d'argument net sur la mortalité, on ne peut que recommander d'adapter le niveau de PEP au type d'atteinte pulmonaire avec un avantage très probable aux niveaux de PEP élevés dans la limite des phénomènes de surdistension et en tenant compte des contraintes sur le ventricule droit. S'appuyant sur des données récentes issues des études physiologiques et scannographiques [18, 33, 40, 41], plusieurs équipes commencent à recommander des niveaux de PEP plutôt élevés (12-20 cmH_2O) à la phase initiale des SDRA de type diffus ou mixtes (non lobaires) et des niveaux plutôt bas pour les SDRA lobaires (< 6-8 cmH_2O).

Idéalement, une mesure continue de la pression œsophagienne, reflet de la pression pleurale, permettrait de calculer la pression transpulmonaire (pression des voies aériennes – Pœsophagienne) afin de mieux guider les valeurs de PEP à utiliser. En effet, régler la valeur de la PEP pour maintenir une pression transpulmonaire positive permettrait d'éviter le collapsus alvéolaire télé-expiratoire (atélectasies), plus particulièrement chez les patients ayant une pression pleurale élevée (exemple : patients obèses). À l'inverse chez les patients ayant une pression pleurale basse, la réduction de la PEP tout en maintenant une pression transpulmonaire positive permettrait d'éviter et/ou de limiter le risque de surdistension et/ou de barotraumatisme [27, 28].

Par ailleurs, l'augmentation de la fréquence respiratoire pour augmenter la ventilation minute et donc permettre une épuration du CO_2 sans augmenter le volume courant peut être à l'origine d'une PEP intrinsèque ou auto-PEP. En effet, l'augmentation de la fréquence va réduire le temps disponible au patient pour l'expiration. La vidange partielle des alvéoles va alors entraîner une séquestration de gaz qui produit une pression positive surajoutée à celle réglée par le médecin.

La mesure de la PEP totale, obtenue par une pause en fin d'expiration est la somme de la PEP externe (réglée) et de la PEP interne (liée au patient). C'est la PEP totale et non la PEP externe qui est la PEP réellement appliquée au poumon.

Manœuvre de recrutement (soupir)

Pourquoi réaliser des manœuvres de recrutement alvéolaire ?

Le rôle de la PEP n'est pas de recruter le parenchyme pulmonaire collabé, mais d'éviter l'extension du collapsus. En effet, la PEP agit essentiellement en s'opposant aux forces de compression extrinsèque qui s'exercent sur les bronchioles [40, 42]. L'atteinte pulmonaire au cours du SDRA est mixte. Elle est faite d'une perte d'aération et d'un excès de tissu. La perte d'aération correspond en partie à des « atélectasies » de dénitrogénation, de compression ainsi qu'à une diminution de la pression de « fermeture » (altération du surfactant, œdème interstitiel, augmentation du poids du cœur...). L'excès de tissu est, lui, dû à un œdème alvéolaire, inflammatoire et riche en protéines. Contrairement à l'œdème pulmonaire cardiogénique, celui-ci n'est pas dû qu'à une augmentation de la pression hydrostatique mais essentiellement à une atteinte de la barrière alvéolocapillaire. Le mécanisme est donc mixte, associant une production de molécules pro-inflammatoires et une réduction de la clairance de cet œdème. L'utilisation de manœuvres de recrutement alvéolaire (MRA) a été proposée depuis longtemps pour lutter contre les atélectasies induites par l'anesthésie générale et la mise sous ventilation mécanique. Il s'agit là d'un modèle de perte d'aération exclusive mais qui représente une part de l'atteinte pulmonaire du SDRA.

La diminution de la clairance alvéolaire a longtemps été considérée comme indépendante de la ventilation. La prévention du dérecrutement créé lors des aspirations trachéales est également essentielle : l'utilisation de circuit d'aspiration clos trouve ici sa place.

Comment réaliser des manœuvres de recrutement ?

La réalisation d'une MRA correspond à une augmentation importante des pressions intrathoraciques pendant un laps de temps modéré. Dans la littérature, on retrouve deux grands principes qui sont soit une CPAP (*continuous positive airway pressure*), soit un « soupir étendu ». La CPAP est le moyen le plus ancien pour réaliser une MRA. Les différentes CPAP décrites correspondent à des pressions de 30 à 60 cmH_2O pendant 30 à 60 secondes. Les soupirs étendus sont réalisés en pression contrôlée ou en volume contrôlé. Ils ont une durée allant de 3 à 15 minutes. La différence fondamentale résidant dans le maintien d'un volume courant (éventuellement

diminué) durant la MRA. Dans une étude récente [42], menée en *cross-over*, nous avions comparé une CPAP à un soupir étendu chez des patients en SDRA. Le soupir étendu apparaissait supérieur à la CPAP en termes d'amélioration de l'oxygénation, le volume recruté et de tolérance hémodynamique. Trois éléments peuvent expliquer ces constations. Le maintien d'un Vt durant la MRA permet de générer une pression de fin d'inspiration responsable d'un recrutement alvéolaire. La durée de la MRA joue possiblement un rôle. On sait en effet que le recrutement alvéolaire est un phénomène « temps-dépendant ». Enfin, la réalisation d'une MRA basée sur la mécanique ventilatoire individuelle de chaque patient permet probablement d'apporter le niveau de pression nécessaire, mais aussi suffisante, pour le recrutement. Par exemple, il est possible que 40 cmH_2O soient trop élevés pour certains et clairement insuffisants pour d'autres. Des outils simples sont en cours de validation pour aider les cliniciens. La mesure de la pression transpulmonaire au lit du patient, par exemple, pourrait permettre de choisir le niveau de pression *ad hoc* pour la MRA.

Les patients répondeurs aux MRA sont ceux qui présentent une atteinte pulmonaire précoce. L'impact du type de SDRA pulmonaire ou extrapulmonaire sur l'efficacité des MRA n'a été retrouvé que par une seule équipe [43]. La morphologie pulmonaire pourrait être un critère prédictif de réponse aux MRA. Nous avons évalué au scanner la réponse de 19 patients présentant un SDRA précoce à une manœuvre de recrutement alvéolaire [40]. Lorsque l'atteinte pulmonaire est de type diffus, la réalisation d'une MRA entraîne une aération du parenchyme pulmonaire et une amélioration des échanges gazeux, sans surdistension. Lorsque le SDRA est de type focal, la réalisation d'une MRA n'a que peu d'effet sur la PaO_2 et sur le volume pulmonaire recruté, mais génère une surdistension importante qui persiste cinq minutes après la MRA. La morphologie pulmonaire, évaluée au scanner ou à l'échographie, semble être le meilleur facteur prédictif de la réponse aux MRA.

Modes de ventilation « non conventionnels »

Comme toutes les techniques de ventilation à haute fréquence, la ventilation à oscillation à haute fréquence (HFO) repose sur l'insufflation à haute fréquence (150 à 900 c/min) de volumes courants inférieurs à l'espace mort (2 à 3 mL/kg). L'application d'une pression de distension permanente générée par un débit constant de gaz et contrôlée grâce à une valve pneumatique permet de maintenir le volume pulmonaire au-dessus du volume de fermeture. La pression de distension permanente est en quelque sorte l'équivalent de la pression alvéolaire moyenne mesurée en ventilation conventionnelle, et constitue (en dehors de la FiO_2) le déterminant principal de l'oxygénation artérielle en HFO. Les mouvements d'une membrane permettent de mobiliser le volume courant et de faire osciller le thorax. Les oscillations de la membrane sont générées par les mouvements d'un piston à une fréquence de 3 à 15 Hertz. En pratique, plus la fréquence réglée est basse et plus l'amplitude des mouvements du piston est importante, plus le volume courant et les variations de pressions augmentent et plus l'épuration de CO_2 est efficace. Deux différences fondamentales distinguent la HFO des autres modes de ventilation à haute fréquence. D'une part, l'expiration se fait de façon active, sous l'effet des mouvements de recul du piston. Cette expiration active minimise le risque de *trapping* gazeux et de PEP intrinsèque. Ce risque est encore plus réduit si des manœuvres de recrutement contribuent à homogénéiser la distribution régionale des volumes insufflés. D'autre part, l'injection des gaz (30 à 60 L/min) se fait à basse pression, ce qui limite les complications trachéales et simplifie les problèmes d'humidification et de réchauffement des gaz. Si la ventilation en HFO a fait la preuve de sa capacité à améliorer l'oxygénation, les études récentes randomisées contrôlées de bonne qualité ne montrent pas d'amélioration de la morbidité et/ou de la mortalité sous HFO [44, 45].

Traitements non ventilatoires (adjuvant)

Décubitus ventral (DV)

Le décubitus ventral est utilisé depuis de nombreuses années dans le SDRA et permet d'améliorer l'oxygénation chez plus de deux patients sur trois avec un SDRA. De nombreuses preuves ont été apportées quant à la capacité du décubitus ventral à améliorer l'oxygénation des patients. De nombreuses études randomisées et contrôlées ont évalué l'influence du DV sur la survie des patients [46-49]. Comme pour les manœuvres de recrutement, des questions d'ordre « pratique » persistent :

- Quelle doit être la durée des séances ? Dans l'étude de Mancebo et al. [48], qui a obtenu les meilleurs résultats, les séances étaient proches de 20 heures quand d'autres auteurs préconisent de ne pas dépasser 8 heures.
- Quels patients doivent bénéficier du DV ? À l'opposé des MRA, il semblerait logique de préconiser la ventilation posturale lors d'atteintes pulmonaires focales.
- Comment doivent être adaptés les paramètres ventilatoires lors du changement de position ? En effet, les modifications de compliance thoracopulmonaire induites par le changement de position devraient probablement requérir une adaptation des paramètres du ventilateur. S'il est clairement établi qu'à l'heure actuelle les patients atteints de SDRA décèdent plus de défaillance multiviscérale que d'hypoxémie réfractaire, le recours au DV améliore l'hématose de certains patients, permettant ainsi de « passer un cap aigu » [50]. En 2013, l'étude randomisée multicentrique française PROSEVA [51] rapporte pour la première fois que des séances prolongées à la phase initiale du SDRA (> 18 h/24 h) de DV diminuent la mortalité des patients les plus graves définis par une hypoxémie sévère (PaO_2/FiO_2 < 150 mmHg avec PEP > 5 cmH_2O).

Une étude de type *case-control* a montré la faisabilité et l'intérêt du DV chez les patients obèses morbides ayant un SDRA [52].

Traitements médicamenteux

Corticothérapie

Trois phénomènes biologiques « inadaptés » pourraient constituer des cibles thérapeutiques éventuelles à la corticothérapie :

1) la perte de compartimentalisation de la réponse inflammatoire avec atteinte diffuse lésionnelle du poumon et diffusion systémique ;

2) la survenue de ce syndrome en absence de nécessité physiopathologique d'inflammation alvéolaire (SDRA secondaires par exemple) ;

3) et enfin la pérennisation, la répétition de l'agression dans des circonstances où le phénomène initial semble contrôlé, comme si la réponse biologique caractérisant la résolution ne pouvait survenir.

Au cours du SDRA, la phase fibroprolifératives (phase 2) qui succède à la phase exsudative (phase 1) est un processus de réparation physiologique aboutissant habituellement à la restauration d'une architecture pulmonaire normale. Dans certains cas, indépendamment du processus causal, on assiste à l'installation d'une fibrose évoluée endo-alvéolaire et interstitielle (phase 3). La phase aiguë exsudative prédomine dans la première semaine du SDRA. La phase fibroprolifératives débute vers le 7e jour et peut durer plusieurs semaines. Sur le plan systémique, on observe à la fois des taux élevés de médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Les cibles théoriques de la corticothérapie sont à la fois systémiques et pulmonaires.

Corticothérapie à la phase précoce (aiguë)

À la phase précoce et/ou tardive, la corticothérapie doit être envisagée chez les patients présentant un choc septique de gravité particulière car nécessitant des doses élevées et/ou croissantes d'agents vaso-actifs du fait de la persistance d'une hypotension malgré un remplissage vasculaire jugé satisfaisant. Avant la corticothérapie, il faut s'assurer du caractère approprié de l'antibiothérapie et de l'absence d'indication chirurgicale visant à éradiquer un foyer infectieux. Le traitement peut être alors instauré. Il peut l'être aussi plusieurs jours après l'installation du choc. L'hémisuccinate d'hydrocortisone à la posologie de 200 à 300 mg/j, en perfusion continue ou répartie en trois ou quatre injections intraveineuses, est administré après avoir effectué un prélèvement pour un dosage de cortisol.

Meduri et al. [53] ont rapporté l'intérêt d'une corticothérapie à la phase précoce du SDRA (25 % avec une insuffisance surrénale). Les auteurs ont obtenu une diminution significative de la durée de ventilation et de la mortalité (21 % versus 43 %, p = 0,03) dans le groupe traité par corticoïdes (n = 63) comparé au groupe placebo (n = 28). En dépit de cette publication critiquée par certains auteurs, la place de la corticothérapie à la phase aiguë du SDRA sans choc reste à mieux évaluer.

Corticothérapie à la phase tardive

À la phase tardive du SDRA (phase fibroprolifératives) survenant classiquement après sept jours d'évolution, sur le plan physiopathologique, il existe certains arguments pour justifier une corticothérapie. Deux études de l'équipe de Meduri [54, 55] suggéraient que la corticothérapie (2 mg/kg/j de prednisone) pouvait améliorer la survie des patients ayant un SDRA persistant. Une étude récente multicentrique, randomisée et contrôlée [56] incluant 180 patients avec un SDRA persistant depuis au moins sept jours a comparé l'effet d'une corticothérapie par rapport à un placebo en double aveugle. Il n'y avait pas de différence significative sur la mortalité entre les deux groupes (28,6 % versus 29,2 %, p = 1,0) à 180 jours. Bien que la corticothérapie permettait, pendant les 28 premiers jours, une diminution de la durée de ventilation, de jours sans état de choc, une amélioration de l'oxygénation et de la compliance du système respiratoire, la mortalité était significativement plus élevée dans le groupe corticoïdes à 60 et 180 jours chez les patients inclus après 14 jours d'évolution du SDRA. Par ailleurs, comparée au groupe placebo, la corticothérapie n'a pas augmenté le taux de complications infectieuses, mais a été associée à un taux plus élevé de neuromyopathie de réanimation (0/91 versus 9/89, p = 0,001).

Bêta-2-mimétiques

L'hypothèse physiopathologique est l'activation des récepteurs β-2 sur les cellules alvéolaires de types I et II augmentant le transport sodique transmembranaire et la réduction de l'œdème alvéolo-interstitiel. Une première étude clinique (BALTI-1) [57] a rapporté sur un faible effectif (vingt par groupe) des résultats encourageants avec une réduction de l'eau pulmonaire extravasculaire indexée. Cependant, l'étude BALTI-2 [58] multicentrique (46 centres en Grande Bretagne), randomisée, en double aveugle contre un placebo qui a utilisé le même protocole que l'étude BALTI-1 (salbutamol IV, à la posologie de 15 μg/kg/h pour une durée totale de sept jours), a été arrêtée après la deuxième analyse intermédiaire (n = 324). La mortalité à J28 était augmentée dans le groupe salbutamol avec un risque relatif (RR) de 1,47 (IC 95 % : 1,03-2,08 ; p = 0,03). L'augmentation du taux de la mortalité à J28 était de 10,9 % (RR : 1,47, IC95 % : 1,0-20,4).

L'étude ALTA [59] (β-2 mimétiques en aérosols versus le placebo durant le SDRA) avait également été arrêtée précocement devant l'absence d'efficacité sur la réduction du nombre de jours de ventilation mécanique.

Au total, les surcroîts de morbidité et de mortalité du salbutamol IV ou en aérosol ne permettent pas de recommander son utilisation dans le traitement du SDRA.

Curares

L'utilisation des curares chez les patients sous ventilation mécanique et présentant un SDRA est controversée et largement empirique. Une étude randomisée contrôlée [60] a comparé les effets d'une curarisation précoce des patients en SDRA sur les échanges gazeux. Dans cet essai, une curarisation précoce de 48 heures lors du SDRA a été associée à une amélioration persistante de l'oxygénation comparée à un groupe recevant un placebo. Ce résultat pourrait être en relation avec la paralysie musculaire induite par les curares, qui peut diminuer la consommation d'oxygène liée au travail des muscles respiratoires. La paralysie musculaire peut également faciliter l'adaptation à la ventilation mécanique en empêchant les phénomènes d'asynchronisme ventilatoire et leurs conséquences délétères sur l'hématose. Par ailleurs, les modifications de compliance de la paroi thoracique induite par la paralysie musculaire peuvent améliorer la ventilation mécanique lors du SDRA. Cependant, ces hypothèses restent controversées. Des données préliminaires récentes suggèrent que la curarisation précoce lors du SDRA peut diminuer les concentrations des marqueurs de l'inflammation pulmonaire et systémique associées au SDRA et à la ventilation mécanique. L'étude française randomisée contrôlée en double aveugle ACURARYS qui a comparé l'effet sur la mortalité d'une curarisation de 48 heures à la phase initiale du SDRA rapporte une baisse de la mortalité [61].

Mesures « annexes »

Le SDRA est une maladie systémique dont l'expression principale est pulmonaire. De ce fait, une prise en charge globale de ces patients est nécessaire. En dehors des mesures élémentaires comme l'antibiothérapie d'un sepsis associé, la limitation des pneumopathies acquises sous ventilateur... d'autres points précis

sont débattus. Ainsi, la question du niveau de remplissage vasculaire chez ces patients a été longtemps débattue. En effet, lors d'une atteinte de la barrière alvéolocapillaire, comme dans le SDRA, une balance hydrique plutôt négative pourrait limiter la formation de l'œdème lésionnel. Dans une étude portant sur 1000 patients ALI/SDRA, l'ARDS *Network* a comparé une stratégie de remplissage limitée à une stratégie plus « libérale » [62]. Les auteurs n'ont pas montré de différence significative sur la mortalité à soixante jours, mais une diminution de la durée de ventilation leur permettant de recommander cette stratégie. L'étude a cependant quelques limites. La première réside sur la différence de volume administré entre les deux stratégies, puisque la balance hydrique à une semaine était de « plus 7 litres » dans le groupe libéral, sans différence sur les premières heures. La seconde est que seul un patient sur trois était choqué dans le sous-groupe de ces patients choqués, les résultats n'étaient pas statistiquement différents mais avec une tendance inversée qui apparaissait. Il est donc probable qu'un remplissage vasculaire abusif aggrave l'œdème pulmonaire chez les patients sans état de choc. Il est beaucoup plus difficile de conclure sur le niveau de remplissage nécessaire lorsque le SDRA s'accompagne d'une défaillance circulatoire.

Une des raisons permettant d'expliquer ces échecs est l'objectif principal des études. Est-ce raisonnable de ne se fier qu'à une diminution de la mortalité ? Ne serait-il pas plus pertinent de choisir un objectif adapté ? À ce jour, plusieurs essais thérapeutiques « médicamenteux » sont en cours, accessibles sur le site www.clinicaltrials.gov. La particularité intéressante de ces essais réside dans le critère principal choisi qui est soit un marqueur biologique, soit une amélioration de la mécanique ventilatoire, soit une diminution de la durée de ventilation.

Conclusion

Le SDRA est une maladie grave qui est à l'origine de 30 à 60 % de mortalité en fonction des études. Les survivants ont le plus souvent une récupération partielle de la fonction respiratoire mais conservent un handicap fonctionnel réel et comparable aux patients les plus graves ayant séjournés en réanimation.

L'évolution de la prise en charge réanimatoire de ces patients et en particulier la limitation des volumes insufflés (6 < Vt < 8 mL/kg PIT) a permis une amélioration du pronostic. La surveillance rigoureuse de paramètres simples (volume courant, pression de plateau, PEP totale), la prévention du dérecrutement lors des aspirations trachéales contribuent à une meilleure prise en charge de ces patients. L'administration précoce de curare pour une durée de 24 à 48 heures a permis de montrer son efficacité en diminuant la mortalité du SDRA.

La prise en charge du SDRA doit vraisemblablement associer plusieurs thérapeutiques ayant établi leur bénéfice physiologique : réduction du volume et de la pression, fréquence respiratoire et PEP optimales, manœuvres de recrutement alvéolaire, séquences de décubitus ventral, surcharge hydrique à éviter…

Une prise en charge « globale » et une « titration » individuelle des réglages du ventilateur au début du SDRA et répétées dans le temps en fonction de son évolution, de l'hémodynamique, des lésions scannographiques et de la mécanique ventilatoire semblent être l'avenir du traitement du SDRA.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet. 1967;2:319-23.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The american-european consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Resp Crit Care Med. 1994;149:818-24.
3. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. Intensive Care Med. 2012;38:1573-82.
4. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. JAMA. 2012;307:2526-33.
5. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. Lancet. 2007;369:1553-64.
6. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. Intensive Care Med. 2004;30:51-61.
7. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart T, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. JAMA. 2002;287:345-55.
8. Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Semin Respir Crit Care Med. 2006;27:327-36.
9. Agarwal R, Srinivas R, Nath A, Jindal SK. Is the mortality higher in the pulmonary vs the extrapulmonary ARDS? A meta analysis. Chest. 2008;133:1463-73.
10. Roupie E, Lepage E, Wysocki M, Fagon JY, Chastre J, Dreyfuss D, et al. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. SRLF collaborative group on mechanical ventilation. Société de réanimation de langue française. Intensive Care Med. 1999;25:920-9.
11. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, Daniel BM, Pittet JF, Eisner MD, et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2002;346:1281-6.
12. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2003;348:683-93.
13. Orme J, Jr, Romney JS, Hopkins RO, Pope D, Chan KJ, Thomsen G, et al. Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:690-4.
14. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2011;364:1293-304.
15. Heyland DK, Groll D, Caeser M. Survivors of acute respiratory distress syndrome: relationship between pulmonary dysfunction and long-term health-related quality of life. Crit Care Med. 2005;33:1549-56.
16. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. N Engl J Med. 2005;353:2788-96.
17. Young M, Manning H, Wilson D, Mette S, Riker R, Leiter J, et al. Ventilation of patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: has new evidence changed clinical practice? Crit Care Med. 2004;32:1260-5.
18. Rouby JJ, Constantin JM, Roberto De AGC, Zhang M, Lu Q. Mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. Anesthesiology. 2004;101:228-34.
19. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1701-11.
20. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. Eur Respir J Suppl. 2003;42:2s-9s.

21. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilation-induced injury. In: Tobin MJ, editor. Principles and practice of mechanical ventilation. New York: Mac Graw Hill Publisher; 1994. p. 793-811.
22. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. Mechanical ventilation-induced pulmonary edema. Interaction with previous lung alterations. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151:1568-75.
23. Corbridge TC, Wood LDH, Crawford GP, Chudoba MJ, Yanos J, Sznajder JI. Adverse effects of large tidal volume and low PEEP in canine acid aspiration. Am Rev Respir Dis. 1990;142:311-5.
24. Ranieri V, Suter P, Tortorella C, De Tullio R, Dayer J, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 1999;7:54-61.
25. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The acute respiratory distress syndrome network. N Engl J Med. 2000;342:1301-8.
26. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GdPP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 1998;338:347-54.
27. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. N Engl J Med. 2008;359:2095-104.
28. Jia X, Malhotra A, Saeed M, Mark RG, Talmor D. Risk factors for ARDS in patients receiving mechanical ventilation for > 48 h. Chest. 2008;133:853-61.
29. Kumar MB, Falke KJ, Geffin B, Aldredge CF, Laver MB, Lowenstein E. Continuous positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. N Engl J Med. 1970;238:1430-6.
30. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:1721-5.
31. Schmitt JM, Vieillard-Baron A, Augarde R, Prin S, Page B, Jardin F. Positive end-expiratory pressure titration in acute respiratory distress syndrome patients: impact on right ventricular outflow impedance evaluated by pulmonary artery Doppler flow velocity measurements. Crit Care Med. 2001;29:1154-8.
32. Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, Grenier P, Preteux F, Rouby JJ. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. CT Scan ARDS study group. Intensive Care Med. 2000;26:857-69.
33. Rouby JJ, Puybasset L, Cluzel P, Richecoeur J, Lu Q, Grenier P. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. II. Physiological correlations and definition of an ARDS Severity Score. CT Scan ARDS study group. Intensive Care Med. 2000;26:1046-56.
34. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:131-40.
35. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2004;351:327-36.
36. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;299:637-45.
37. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;299:646-55.
38. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. Ann Intern Med. 2009;151:566-76.
39. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2010;303:865-73.
40. Constantin JM, Grasso S, Chanques G, Aufort S, Futier E, Sebbane M, et al. Lung morphology predicts response to recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2010;38:1108-17.
41. Malbouisson LM, Muller JC, Constantin JM, Lu Q, Puybasset L, Rouby JJ. Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1444-50.
42. Constantin JM, Jaber S, Futier E, Cayot-Constantin S, Verny-Pic M, Jung B, et al. Respiratory effects of different recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 2008;12:R50.
43. Pelosi P, Cadringher P, Bottino N, Panigada M, Carrieri F, Riva E, et al. Sigh in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:872-80.
44. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2013;368:795-805.
45. Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2013;368:806-13.
46. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. N Engl J Med. 2001;345:568-73.
47. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;292:2379-87.
48. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:1233-9.
49. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 2009;302:1977-84.
50. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NK, Latini R, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2010;36:585-99.
51. Guérin C, Reignier J, Richard J, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Effects of prone positioning on patient outcome in severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. N Engl J Med. 2013; 368:2159-68.
52. De Jong A, Molinari N, Sebbane M, Prades A, Futier E, Jung B, et al. Feasibility and effectiveness of prone position in morbidly obese ARDS patients: a case-control clinical study. Chest. 2013;143:1554-61.
53. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. Chest. 2007;131:954-63.
54. Meduri GU, Carratu P, Freire AX. Evidence of biological efficacy for prolonged glucocorticoid treatment in patients with unresolving ARDS. Eur Respir J Suppl. 2003;42:57s-64s.
55. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 1998;280:159-65.
56. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2006;354:1671-84.

57. Perkins GD, Gao F, Thickett DR. In vivo and in vitro effects of salbutamol on alveolar epithelial repair in acute lung injury. Thorax. 2008;63:215-20.
58. Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, Young D, McAuley DF, Tunnicliffe W, et al. Effect of intravenous beta-2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2012;379:229-35.
59. Matthay MA, Brower RG, Carson S, Douglas IS, Eisner M, Hite D, et al. Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized beta(2)-agonist for treatment of acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:561-8.
60. Gainnier M, Roch A, Forel J, Thirion X, Arnal J, Donati S, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2004;32:113-9.
61. Papazian L, Forel J, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Lound A, et al; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Eng J Med. 2010;363:1107-16.
62. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, deBoisblanc B, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. N Engl J Med. 2006;354:2213-24.

ASTHME AIGU GRAVE CHEZ L'ADULTE

59 —

Jennifer TRUCHOT, Albéric GAYET et Patrick PLAISANCE

L'asthme aigu grave (AAG) reste un problème de santé publique majeur à travers le monde, toutes classes d'âge confondues, avec des conséquences tant médicales (morbi-mortalité importante) qu'économiques [1]. La gravité initiale et l'orientation ultérieure d'un patient présentant une exacerbation aiguë de sa maladie asthmatique sont majoritairement dépendantes de la valeur du débit expiratoire de pointe (DEP). L'AAG est défini par une valeur de DEP < 30 % de sa valeur théorique ou de référence [2].

Épidémiologie

On estime à 300 millions de personnes la population asthmatique dans le monde avec une prévalence globale estimée entre 1 et 18 % de la population mondiale [3]. Concernant la France, la prévalence de l'asthme serait de 5 à 7 % chez le sujet adulte et de 10 à 15 % chez l'adolescent [4]. La prévalence de l'asthme augmenterait ces dernières années, passant de 2 à 3 % il y a 20 ans, à 5 à 7 % en 2006 [4]. Il existerait une différence significative de la prévalence suivant le sexe (prévalence plus chez les femmes que chez les hommes avec $p = 0,04$) et l'âge (prévalence plus élevée chez les plus jeunes et chez les plus âgés ; $p = 0,02$) [5]. L'incidence de l'asthme estimée par l'enquête décennale santé de 2003 de l'INSSE était de 5,6 [IC 95 % : 3,3- 8,7] pour 1000 personnes-années [5].

L'AAG, entité clinique spécifique, est responsable de cette morbi-mortalité importante. On note cependant, depuis 1998, une diminution du taux de mortalité [6, 7]. Les explications à cette tendance sont l'amélioration des prises en charge avec l'utilisation de corticoïdes inhalés ainsi qu'une meilleure éducation des patients. En France, on a pu recenser, entre 2000 et 2006, en moyenne, 1270 décès par an imputables à l'asthme bien que les taux de mortalité pour asthme ont diminué chez l'homme (de 2 à 1 pour 100 000, soit -11,4 % par an) et chez les femmes (de 1,8 à 1 pour 100 000, soit -7,1 % par an) [5]. Environ 60 % des patients décédés avaient plus de 75 ans [8] Il est vraisemblable que ces chiffres de mortalité soient pour ces raisons probablement surestimés en raison de diagnostic d'asthme erroné (en définitive, insuffisance respiratoire chronique obstructive et/ou insuffisance ventriculaire gauche). Parallèlement, le taux annuel d'hospitalisation par asthme, standardisé sur l'âge et le sexe, a diminué depuis 1998, passant de 10,8 pour 10 000 en 1998 à 8,4 pour 10 000 en 2007 (soit -2,7 % par an en moyenne) [8]. Cependant, chez l'adulte, le taux annuel standardisé semble s'être stabilisé depuis 2004 [8]. On évalue le nombre d'hospitalisations annuelles entre 50 000 et 100 000 pour exacerbations aiguës de la maladie asthmatique et entre 8000 et 16 000 le nombre d'hospitalisations pour les AAG [8]. Le nombre d'admissions en réanimation pour l'AAG en France est stable sur les quinze dernières années, ainsi que le pourcentage de patients ventilés (environ 13 % pour les adultes) [8]. À l'échelle française, l'asthme représentait en 2002 5,5 % des malades respiratoires appareillés à domicile [9]. On comptabilisait en 2004 en France 117 308 en ALD pour asthme [9]. Ainsi, la maladie asthmatique représentait 1,1 milliard d'euros de dépenses de santé publique en France en 2001 dont 38 % liés aux soins hospitaliers (dont 70 % d'hospitalisations), 25 % liés aux traitements, consultations et examens complémentaires et 37 % liés à l'absentéisme et l'invalidité [5].

Définitions et physiopathologie

La maladie asthmatique est une maladie inflammatoire chronique. Il semble dorénavant bien établi qu'il existe de nombreux facteurs influençant le développement et l'expression de la maladie asthmatique. On distingue ainsi deux catégories : les facteurs favorisants qui correspondent aux facteurs génétiques et les facteurs dits « précipitants » qui correspondent aux facteurs environnementaux. L'obstruction bronchique est l'élément clé de la maladie asthmatique. Trois phénomènes sont à l'origine de cette obstruction et interviennent à des degrés divers : la bronchoconstriction, l'œdème inflammatoire de la muqueuse bronchique et l'hypersécrétion bronchique. Ces trois phénomènes résultent de la mise en jeu de neurotransmetteurs de type cholinergique, catécholaminergique, non adrénergique-non cholinergique (système NANC), ainsi que de facteurs humoraux liés à la libération de médiateurs [histamine, sérotonine, PAF (*platelet activating factor*), leucotriènes, prostaglandines] [8]. Le bronchospasme est provoqué par la libération de médiateurs bronchoconstricteurs, sécrétés par les cellules inflammatoires recrutées (polynucléaires éosinophiles et neutrophiles...). Cet infiltrat polymorphe, formé par les cellules inflammatoires, est responsable secondairement d'un tableau de bronchite chronique desquamative.

De plus, il est acquis qu'il existe chez le malade asthmatique des gènes prédisposant à l'atopie et à l'hyperréactivité bronchique. L'obésité constituerait également un facteur de risque à l'origine de l'exacerbation de ce phénomène d'hyperréactivité bronchique. Une crise survient chez un malade asthmatique soumis à des stimuli environnementaux (allergènes, tabac, polluants) ou une infection virale. Ceci induit un œdème interstitiel qui, lui-même associé aux sécrétions bronchiques, forme des bouchons muqueux qui accentuent l'obstruction bronchique.

On évalue ainsi l'importance et la gravité d'une crise d'asthme suivant son degré d'obstruction bronchique qui se traduit par l'effondrement des débits expiratoires, volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) et DEP. En pratique clinique, seul le DEP est accessible en urgence pour évaluer la gravité d'une crise d'asthme et établir son suivi sous traitement [9]. Le DEP fait office de *gold-standard*. Le DEP, exprimé en L/min, représente le volume généré lors d'un effort – considéré comme maximal – d'expiration forcée, après une inspiration profonde. La meilleure des trois mesures successives est généralement retenue. Le DEP dépend du volume du poumon, de sa compliance et des dimensions des voies aériennes. Il existe donc des valeurs standards dites DEP théorique suivant la taille, le sexe et l'âge du patient.

À une échelle plus générale, l'obstruction bronchique induit une distension thoracique à l'origine de l'augmentation de la post-charge du ventricule droit ainsi qu'une augmentation des variations de pression intrathoracique. Ceci implique des conséquences hémodynamiques à différents niveaux :

- **Au niveau du ventricule droit (VD) :**

– il se crée une augmentation de la post-charge secondaire à la négativation de la pression transmurale et à l'augmentation de la résistance interne des capillaires pulmonaires ;

– il existe une augmentation de la précharge, le retour veineux étant en effet facilité par la négativation de la pression pleurale à l'inspiration, pouvant aller jusqu'à -60 mmHg. De façon concomitante, sa post-charge augmente du fait de l'écrasement des capillaires pulmonaires secondaire à la distension thoracique ;

– par conséquent, la pression télédiastolique ventriculaire droite aurait tendance à augmenter et il y aurait apparition d'un septum dit « paradoxal ».

- **Au niveau du ventricule gauche (VG) :**

– la précharge diminue par la diminution conjointe du retour sanguin des veines pulmonaires et du volume diastolique du ventricule gauche, lui-même secondaire au phénomène de septum paradoxal ;

– il existerait une augmentation de la post-charge secondaire au gradient de pression, différence entre la pression transmurale du VG et celle de l'aorte extrathoracique ;

– ces deux phénomènes sont majorés au cours du cycle inspiratoire, entraînant ainsi des variations de pressions artérielles entre le temps inspiratoire et expiratoire à l'origine du pouls paradoxal. Ce dernier est corrélé à l'obstruction bronchique.

Clinique de l'AAG

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires. Chaque épisode ou crise résulte d'un syndrome obstructif d'intensité variable. Au plan clinique, l'asthme se manifeste par des symptômes récurrents associant sifflements (*wheezing*), dyspnée, gêne respiratoire et toux préférentiellement nocturne ou au petit matin. Cela se traduit par une dyspnée avec bradypnée expiratoire, une mise en jeu des muscles respiratoires accessoires (tirage intercostal, sus-claviculaire et sus-sternal) et des sibilants bilatéraux auscultatoires auxquels on peut ajouter une toux sèche ou une expectoration perlée [12].

La gravité d'une crise s'évalue par un faisceau d'éléments cliniques et paracliniques dont le DEP fait partie. Des recommandations ont permis de définir des critères précis pour le diagnostic d'AAG en France [2]. On catégorise ainsi la gravité d'une crise d'asthme à partir de la mesure du DEP suivant sa valeur théorique (définie par les abaques) ou de la valeur individuelle de référence du patient à l'état stable. Ainsi, on parle d'AAG pour une valeur de DEP mesurée < 30 % de sa valeur théorique ou de référence [2].

Signes fonctionnels

- **Généraux :** fièvre (rare chez adulte).
- **Spécifiques :** dyspnée, sueurs, agitation, plus ou moins orthopnée.

Facteurs de risque d'AAG

La fréquence des exacerbations aiguës est variable suivant les individus. Certains sont plus prédisposés que d'autres à présenter des épisodes successifs de crise (*exacerbation-prone asthma*). Ce risque de récidive semblerait être néanmoins indépendant des facteurs démographiques, cliniques ainsi que de la gravité ou de l'état de contrôle de la maladie. L'explication tiendrait plutôt à l'existence d'un profil caractéristique de patients prédisposés à faire des crises fréquentes. Ce profil comprendrait l'existence de certains facteurs : sinusite chronique, troubles psychiatriques, intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et limitation irréversible des débits expiratoires.

À l'échelle individuelle, les patients ayant consulté aux urgences les mois précédents, ceux hospitalisés pour asthme, en particulier en réanimation avec le recours à l'intubation trachéale sont particulièrement à risque d'AAG. Majoritairement, l'AAG paraît plus fréquent chez les malades évoluant dans un environnement social défavorisé et vivant seuls. Parallèlement, la tendance est de retenir comme principaux facteurs de risque d'AAG : la non-compliance au traitement, le mauvais contrôle de la maladie asthmatique, la sous-utilisation des corticoïdes et l'inaptitude ou le refus de surveillance par l'auto-évaluation du DEP.

Critères de gravité

Les critères diagnostiques d'AAG recommandés par les experts présentent un intérêt majeur car, à eux seuls, ils dictent les modalités de prise en charge et l'orientation du malade suivant les stades de gravité [11]. Nous présentons les différents critères cliniques par ordre croissant de gravité pour la maladie asthmatique.

- **Durée de la crise :** crise suraiguë (spastique, de gravité brutale). Elle est généralement déclenchée par un stress, un allergène, l'exercice, l'hyperventilation.
- **Syndrome de menace :**

– aggravation progressive depuis plus de 24 heures ;
– augmentation de la fréquence des crises ;
– augmentation de la gravité des crises ;
– résistance au traitement usuel ;
– augmentation de la consommation de médicaments ;
– diminution progressive du DEP.

- **Asthme instable :**

– augmentation de la fréquence des crises ;
– gêne respiratoire retentissant sur les activités quotidiennes ;
– variations diurnes de DEP > 30 % ;
– résistance au traitement habituel de la crise ;

– augmentation de la consommation de β2- mimétiques ;
– aggravation de la gêne respiratoire au petit matin.

• **Signes d'AAG :**
– crise inhabituelle ou rapidement progressive ;
– difficulté à parler ou à tousser ;
– orthopnée et/ou dyspnée importante ;
– agitation, sueurs, cyanose péribuccale ;
– signes de lutte, un tirage ;
– FR ≥ 30 par minute ;
– FC ≥ 120 bpm ;
– DEP < 30 % théorique ;
– normo ou hypercapnie.

• **Signes d'alarme :**
– impossibilité de parler ;
– troubles de la conscience, coma ;
– silence auscultatoire ;
– pauses respiratoires, ou gasps ;
– collapsus ;
– arrêt cardiaque.

Examens paracliniques

Le diagnostic d'une crise d'asthme est clinique : aucun examen complémentaire n'est recommandé dans la prise en charge d'une crise d'asthme. En revanche, concernant l'AAG, le clinicien peut avoir recours à certains d'entre eux afin d'éliminer des diagnostics différentiels potentiels ou bien d'évaluer la gravité et le retentissement de celle-ci.

• **DEP :** indispensable (sauf en cas de signes de gravité, auquel cas pour éviter d'aggraver le patient, on considère sa valeur comme nulle ou < 60 L/min). Il est nécessaire de le mesurer avant le traitement [9] et après la mise en route du traitement.

• **ECG :** tachycardie sinusale. En cas de gravité, on peut avoir des signes électriques de cœur pulmonaire aigu.

• **Radiographie thoracique :** systématique, à la recherche :
– de complications pleuropulmonaires tel qu'un pneumothorax ou un pneumomédiastin ;
– d'un facteur déclenchant infectieux = foyer de pneumopathie.

• **Biologie :**
– L'examen biologique de choix est la gazométrie artérielle. La gazométrie est nécessaire en cas d'hypoxémie (SpO_2 < 90 %) afin de quantifier les valeurs de PaO_2 et $PaCO_2$, en rapport avec le degré d'obstruction bronchique. L'hypoxémie est constante en rapport avec des anomalies des rapports de ventilation/perfusion. L'hypercapnie est considérée comme le signe caractéristique d'un AAG, bien qu'une normocapnie constitue déjà un signe d'alarme [13]. L'acidose hypercapnique est un critère de gravité majeur qui indique le plus souvent un épuisement musculaire associé à une obstruction majeure persistante.

– Le dosage des lactates artériels ou veineux est également nécessaire en cas d'hypoxémie majeure (soit SpO_2 < 90 %). L'hyperlactatémie, en plus d'être corrélée à l'hypoxémie est en rapport avec le retentissement de l'AAG sur l'appareil cardiocirculatoire ainsi que l'augmentation du travail des muscles respiratoires.

– La réalisation d'un ionogramme sanguin se justifie pour évaluer la kaliémie. En effet, on retrouve fréquemment dans l'AAG des dyskaliémies sans dyskalicytie. On peut retrouver soit une hypokaliémie, conséquence de la thérapeutique instaurée (par le biais du rôle des β2-mimétiques sur les récepteurs β2-adrénergiques des cellules et donc à l'origine du transfert transmembranaire entre le secteur extracellulaire vers l'intracellulaire), soit une hyperkaliémie, conséquence de le mise en jeu du système adrénergique réflexe et/ou d'une acidose métabolique.

– En cas de fièvre ou de facteurs déclenchants de type infectieux, il est licite de réaliser une numération formule sanguine (recherche d'une hyperleucocytose) ainsi qu'un bilan inflammatoire avec hémocultures, recherche de légionnellose et pneumocoque urinaires, dosage des marqueurs de l'inflammation tels que CRP, fibrinogène et procalcitonine.

Diagnostic étiologique

Il faut systématiquement rechercher un facteur déclenchant lors de l'interrogatoire et lors de l'examen clinique du patient. Les principaux facteurs peuvent être :
– une infection respiratoire (cause la plus fréquente, particulièrement les viroses) ;
– un contact avec des allergènes ;
– une prise médicamenteuse : aspirine, AINS, bêtabloquants ;
– un stress ou exercice ;
– une modification climatique : l'augmentation de l'humidité ou de la pollution ;
– un contact avec des particules organiques : coton, graines ;
– une non-observance thérapeutique.

Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels sont :
– un asthme cardiaque qui correspond à un OAP. Attention, l'asthme débutant chez le sujet âgé est de l'insuffisance ventriculaire gauche jusqu'à preuve du contraire ;
– une exacerbation aiguë de BPCO ;
– un emphysème ;
– une bronchiolite ;
– une pneumopathie ;
– une dilatation des bronches ;
– une mucoviscidose.

Prise en charge thérapeutique

Mise en condition

La prise en charge initiale d'un patient en AAG comportera un **monitorage non invasif** de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, de la SpO_2 et de la fréquence respiratoire.

Voie veineuse et solutés

Le traitement de l'AAG impose la mise en place d'une voie veineuse périphérique de bon calibre pour l'administration de médicaments et de solutés. Le soluté de référence pour l'hydratation et le remplissage est le sérum physiologique. Le remplissage sera guidé par l'état clinique et hémodynamique du patient.

Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie est indispensable et à mettre en place le plus rapidement possible dès lors que la SpO_2 est inférieure à 95 %.

Traitement de première intention

β2-mimétiques

Le traitement de première intention est le recours aux β2-stimulants. Les β2-mimétiques sont les bronchodilatateurs de référence en raison de leur efficacité, de leur rapidité d'action et de l'absence d'effets secondaires majeurs lorsqu'ils sont délivrés par voie inhalée [14]. Leur délai d'action est de 5 minutes, pour une durée d'action de 15 minutes. Leurs effets secondaires retrouvés sont la tachycardie (par leur action β) et l'hypokaliémie (par transfert transmembranaire entre les secteurs intra- et extracellulaires).

Sur le plan pratique, les β2-mimétiques (terbutaline, salbutamol) sont délivrés par un masque facial pour nébulisation sous l'effet d'un gaz propulseur avec un débit compris entre 6 et 8 L/min afin d'obtenir une granulométrie optimale des particules (environ 5 microns). Le gaz vecteur sera fonction de l'état d'oxygénation du patient mesuré par la SpO_2. Si celle-ci est supérieure ou égale à 95 %, le gaz vecteur pourra être l'air. L'oxygène sera gaz vecteur si la SpO_2 initiale est inférieure à 95 %. Si malgré les 6-8 L/min, l'oxygène vecteur n'est pas suffisant, il faudra alors améliorer l'oxygénation par la pose de lunettes et non pas augmenter le débit de gaz au-delà de 8 L/min afin de garder la bonne granulométrie des particules nébulisées.

Le mélange hélium-oxygène n'est jusqu'à présent pas recommandé en routine bien que, en raison de ses caractéristiques, il présenterait un intérêt certain chez les patients graves [15-17]. En effet, l'hélium entraîne une diminution des pressions de ventilation, les résistances expiratoires, avec par conséquent une amélioration de l'homogénéité du rapport ventilation/perfusion et donc une amélioration de la diffusion des médicaments nébulisés [17]. Le schéma thérapeutique recommandé dans l'AAG est de réaliser trois nébulisations consécutives pendant la première heure [2].

Anticholinergiques

Les anticholinergiques (bromure d'ipratropium) inhibent les récepteurs muscariniques, à l'origine d'une bronchodilatation moins marquée qu'avec les β2-mimétiques. Ils offrent un effet additif certain dans l'AAG. L'efficacité des β2 associés aux anticholinergiques serait supérieure aux β2 seuls [18, 19]. Leurs délais d'action seraient de 60 à 90 minutes. Il est donc recommandé de réaliser dans l'AAG trois nébulisations de β2-mimétiques associées au bromure d'ipratropium dans l'heure [2].

Corticothérapie

La corticothérapie a une action retardée sur la composante inflammatoire de la crise mais potentialise plus précocement l'effet des β2-mimétiques. Les corticoïdes sont à donner systématiquement et le plus rapidement possible. Leur délai d'action est de 60 minutes. La posologie recommandée est de 1 mg/kg d'équivalent prednisolone intraveineuse ou per os [2].

Traitement de deuxième intention

En cas de persistance de signes de gravité après trois nébulisations continues dans l'heure ou non-réponse au traitement initial (c'est-à-dire, DEP < 70 % à 2 heures de la prise en charge), il faut envisager la mise en route du traitement de deuxième intention. Dans tous les cas, il faut maintenir les nébulisations de β2-mimétiques et bromure d'ipratropium à raison de 1 à 2 nébulisations par heure [2].

Sulfate de magnésium

Le sulfate de magnésium est le traitement de seconde intention. Cet électrolyte présente une action bronchodilatatrice par effet anticalcique sur les fibres musculaires lisses. Il aurait un intérêt démontré en termes d'amélioration des critères spirométriques pour les sous-groupes des patients les plus graves en cas de résistance au traitement initial. La posologie préconisée est de 2 g en 20 min par voie intraveineuse en débit continu à la seringue électrique [20].

Adrénaline

La place de l'adrénaline dans l'AAG est réservée au choc anaphylactique ou en cas de collapsus [2]. On commencera alors par 0,5 mg/h par voie intraveineuse continue à la seringue électrique. L'adrénaline par voie nébulisée n'a pas montré d'avantages par rapport aux β-agonistes. Elle n'a donc pas d'intérêt par cette voie, ce d'autant qu'elle peut induire des effets secondaires tels que des troubles du rythme.

β2-mimétiques par voie intraveineuse

Le recours aux β2-mimétiques par voie intraveineuse n'est indiqué qu'en cas d'impossibilité d'utiliser la voie inhalée [19]. Dans ce cas, on administrera le traitement en débit continu par seringue électrique à 1 à 2 mg/h sans faire de dose de charge en intraveineux direct, il est inutile d'augmenter les posologies au-delà de 5 mg/h.

Traitement adjuvant

Antibiothérapie

Elle est systématiquement entreprise lors d'une infection bronchopulmonaire patente. L'amoxicilline, en absence d'allergie avérée ou suspectée, ou un macrolide sont à instaurer sans urgence (après réalisation des prélèvements bactériologiques) en dehors du choc septique.

Anxiolytiques et hypnotiques

Ils sont formellement contre-indiqués.

Assistance respiratoire

Les indications d'intubation se raréfient en raison de l'optimisation de la thérapeutique inhalée. Le recours à la ventilation artificielle doit être mesuré en raison du risque important de barotraumatisme. L'intubation est indiquée en cas de faillite majeure de la mécanique ventilatoire et/ou de défaillance d'organe type coma, défaillance hémodynamique, arrêt cardiorespiratoire.

La procédure d'intubation orotrachéale (en dehors de l'arrêt cardiaque) est une intubation à séquence rapide conventionnelle avec sa phase initiale de pré-oxygénation. Il existe cependant quelques spécificités. Tout d'abord, le patient est positionné initialement demi-assis puis allongé avec précaution une fois l'induction anesthésique réalisée. Ensuite, on aura préférentiellement recours à une sonde d'intubation de gros calibre pour réduire les résistances dynamiques expiratoires. De plus, ceci permet d'obtenir un débit d'insufflation conséquent. De même, concernant les drogues de l'induction, on peut avoir recours à l'étomidate aux doses habituelles (0,3 à 0,5 mg/kg IVD) ou bien à la kétamine (2 à 3 mg/kg en IV lente, voire 5 à 10 mg/kg en intramusculaire)

– particulièrement intéressante de part ses propriétés bronchodilatatrices – suivi de la succinylcholine (1 mg/kg IVD). L'entretien de l'anesthésie se fait en général avec l'association classique d'un hypnotique, comme le midazolam (0,05 à 0,2 mg/kg/h) ou si recours initial lors de l'induction, la kétamine (1 à 3 mg/kg/h) et d'un analgésique, comme le fentanyl (1 à 2 µg/kg/h). La curarisation continue est parfois nécessaire afin d'améliorer la compliance thoracique. Cependant, celle-ci devra être la moins prolongée possible afin de limiter les risques de développement d'une neuromyopathie favorisée par les corticoïdes.

Hypercapnie permissive

La ventilation mécanique invasive doit limiter le risque de barotraumatisme en raison des caractéristiques des patients asthmatiques : hyperinflation dynamique et baisse de compliance de l'arbre trachéobronchique. Le mode ventilatoire est soit en pression contrôlée, soit en volume contrôlé avec régulation de pression. Le risque de barotraumatisme est majeur. Ainsi, les réglages du respiratoire sont en rapport avec une « hypercapnie permissive » :

– volume courant très faible (6 mL/kg) ;
– temps expiratoire long (rapport I/E de 1/3 à 1/5) ;
– fréquence respiratoire basse (6 à 8 cycles/min) ;
– débit instantané d'insufflation élevé (100 L/min).

La FiO_2 est réglée de manière à obtenir une SpO_2 supérieure ou égale à 95 %. La pression de plateau doit être limitée à 30 cmH_2O maximum [21]. La surveillance de la pression télé-expiratoire en gaz carbonique ($PETCO_2$) est également importante, l'aspect de la courbe de capnographie permet d'évaluer la sévérité du bronchospasme.

Surveillance

La surveillance d'un patient en AAG répond à des objectifs paracliniques à des intervalles de temps précis [2].

En premier lieu, l'examen clinique permet d'évaluer à la fois l'efficacité thérapeutique et l'évolution du patient. L'examen clinique repose sur la disparition ou l'amélioration des signes de gravité généraux (neurologiques, hémodynamiques, respiratoires) et l'amélioration auscultatoire par la levée de l'obstruction bronchique.

L'outil de surveillance paraclinique considéré comme étant le *gold-standard* est le DEP [2]. Les experts recommandent une surveillance du DEP, 2 heures après l'admission du patient puis à 3 ou 4 heures [2]. L'évolution des valeurs du DEP lors de ces délais de temps est une aide décisionnelle à l'indication d'hospitalisation.

Ainsi :

– pour une **mesure initiale de DEP inférieure à 30 % de sa valeur théorique**, l'hospitalisation est systématique quelle que soit la réponse ultérieure au traitement ;

– pour une **mesure initiale de DEP comprise entre 30 % et 50 % de sa valeur théorique**, l'hospitalisation est recommandée dans la plupart des cas. Elle est indiquée lorsque l'amélioration est insuffisante (DEP < 70 %) après 3 heures d'observation et administration d'au moins trois nébulisations de β2-agonistes ;

– pour une **mesure initiale de DEP comprise entre 50 et 70 % de la théorique**, l'hospitalisation est indiquée en cas de mauvaise réponse du traitement (DEP < 70 %) après 3 heures d'observation et l'administration d'au moins trois nébulisations de β2-agonistes ;

– pour une **mesure initiale de DEP > 70 % de la théorique**, une hospitalisation n'est jamais nécessaire.

Recommandations de sortie et lutte contre les récidives précoces

Le retour à domicile d'un AAG est envisageable si la valeur de son DEP est supérieure à 70 % de la valeur théorique à 2 heures de son admission et uniquement si le DEP initial était supérieur à 50 %. Il faut profiter de l'hospitalisation pour éduquer le patient vis-à-vis de cette maladie chronique. Ainsi, il faudra lui rappeler les principales règles hygiénodiététiques inhérentes à sa maladie (consultables dans l'annexe 9 du Programme d'actions, de prévention et de prise en charge de l'asthme, 2002-2005 réalisé par le ministère de la Santé, s'appuyant sur les recommandations de l'ANAES de juin 2001), à savoir conseils d'autosurveillance et de suivi de sa maladie (mesure de DEP et son interprétation), explications sur l'action médicamenteuse, sur la nécessité de contrôler son environnement domestique, social et professionnel (reconnaissance des méfaits du tabagisme actif/passif sur son état respi-ratoire, identification présence allergènes, prévention des facteurs déclenchants), pratique de l'exercice physique [4]. Le patient doit mesurer son DEP et consulter son médecin traitant si la diffé-rence par rapport à la valeur habituelle est de plus de 20 %. Il faut éduquer le patient à toujours consulter rapidement ou faire le 15 s'il constate une aggravation des symptômes.

Dans les suites d'un AAG, le traitement de sortie du patient doit comprendre pour une durée de 5 jours minimum une corticothérapie orale avec des posologies de 1 mg/kg de prednisolone ou équivalent ainsi qu'un traitement par β2-mimétiques de courte durée d'action à raison de 4 à 6 bouffées par jour. Le traitement de fond associant corticoïdes inhalées et bronchodilatateurs de longue durée d'action doit être repris et ne doit jamais être interrompu. Si ce n'est pas déjà le cas, l'autosurveillance par mesure du DEP doit être apprise au patient et l'ordonnance de sortie doit comprendre un appareil de type Mini-Wright.

BIBLIOGRAPHIE

1. Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, Muir J, Neukirch F, Ellrodt A. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency department in France: a prospective study. Lancet. 2001;358:629-35.
2. L'Her E, Fayon M, Castaing Y, Gadjos Ph, Holzapfel L, Joye F, et al. Révision de la troisième conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence de 1988 : prise en charge des crises d'asthme aiguës graves de l'adulte et de l'enfant (à l'exclusion du nourrisson). Réanimation. 2002;11:366-74.
3. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. Global initiative for asthma (GINA) program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA dissemination committee report. Allergy. 2007;62:213-5.
4. Programme d'actions, de prévention et de prise en charge de l'asthme

5. Asthme: prévalence et impact sur la vie quotidienne. Analyse des données de l'enquête décennale santé 2003 de l'Insee. InVS, téléchargeable sur www.invs.sante.fr
6. Cooreman J, Segala C, Henry C, Neukirch F. Trends in asthma-induced mortality in France from 1970-1990. Tuber Lung Dis. 1994;75:182-7.
7. Asthme : surveillance épidémiologique de l'asthme en France. InVS, téléchargeable sur www.invs.sante.fr
8. Hospitalisations pour asthme en France métropolitaine, 1998-2002, évaluation à partir des données du PMSI, InVS, téléchargeable sur www.invs.sante.fr
9. Insuffisance respiratoire chronique secondaire à un asthme – Guide affection longue durée, Haute Autorité de santé (HAS), octobre 2006, téléchargeable sur www.has-sante.fr
10. Cadet B, Robine JM, Leibovici D. Le passé et le présent de la mortalité asthmatique : vers une rupture de la tendance séculaire ? Rev Epidém Santé Publi. 1993;41:363-73.
11. Kelly CA, Gibsong GJ. Relation between FEV1 and peak expiratory flow in patients with chronic airflow obstruction. Thorax. 1988;43:335-6.
12. Paganin F, Gaüzere BA, Henrion G, Gomard P, Djardem Y, Bieda P, et al. Asthme aigu grave : appréciation et prise en charge. Médecine d'urgence. 1998;vol.20,n°3:92-115.
13. Carruthers DM, Harrison BD. Arterial blood gas analysis or oxygen saturation in the assessment of acute asthma? Thorax. 1995;50:186-8.
14. Besbes-Ouanes L, Nouira S, Elatrous S, Knani J, Boussarsar M, Abroug F. Continuous versus intermittent nebulization of salbutamol in acute severe asthma: a randomized, controlled trial. Ann Emerg Med. 2000;36:198-203.
15. Ho AM, Lee A, Karmakar MK, Dion PW, Chung DC, Contardi LH. Heliox vs air-oxygen mixtures for the treatment of patients with acute asthma: a systematic overview. Chest. 2003;123:882-90.
16. Sattonnet P, Plaisance P, Vicaut E, Lecourt L, Adnet F, Goldstein P, et al. The efficacity of helium-oxygen mixture (65-35%) in acute asthma exacerbations. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:A956.
17. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Pollack CV, Rowe B. Use of helium-oxygen mixtures in the treatment of acute asthma: a systematic review. Chest. 2003;123:891-6.
18. Fitzgerald JM, Grunfeld A, Pare PD, Levy RD, Newhouse MT, Hodder R, et al. The canadian combivent study group. The clinical efficacy of combination nebulized anticholinergic and adrenergic bronchodilators vs nebulized adrenergic bronchodilators alone in acute asthma. Chest. 1997;111:311-5.
19. Salmeron S, Brochard L, Mal H, Tenaillon A, Henry-Amar M, Renon D, et al. Nebulized versus intravenous albuterol in hypercapnic acute asthma. A multicenter, double-blind, randomized study. Am J Respir Crit Care Med. 1994;149:1466-70.
20. Silverman RA, Osborn H, Runge J, Gallagher EJ, Chiang W, Feldman J, et al. Acute asthma/magnesium study group. IV magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma: a multicenter randomized controlled trial. Chest. 2002;122:489-97.
21. Recommandations des experts de la SRLF. Monitorage de la ventilation mécanique. Réanimation. 2000;9:407-12.

60 — DÉCOMPENSATION DE BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE

Thibault DUBURCQ, Julien POISSY et Raphaël FAVORY

La décompensation de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une pathologie fréquente et grave. La mortalité peut atteindre jusqu'à 25 % en réanimation. De 6e cause de mortalité dans le monde en 1990, on estime qu'elle deviendra la 3e en 2020. Il est important de comprendre la physiopathologie de la faillite énergétique et musculaire qui fait le pronostic de la décompensation pour pouvoir laisser du temps de la façon la moins iatrogène possible au traitement étiologique.

Physiopathologie

La décompensation de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est d'abord et avant tout un problème de mécanique ventilatoire. Cela explique le succès clinique majeur du traitement par ventilation non invasive (VNI). Ces anomalies de la mécanique ventilatoire sont les suivantes :

– augmentation des résistances expiratoires ;

– obstruction fixe et dynamique à l'écoulement gazeux par collapsus des petites voies aériennes (*voir* [1] notamment pour une séquence vidéo) et non pas un bronchospasme la plupart du temps qui d'une part limite le débit expiratoire et de fait augmente le temps expiratoire (ce qui requiert de réduire le temps inspiratoire et de générer un débit inspiratoire plus élevé) et qui d'autre part oblige à respirer à un volume pulmonaire supérieur à celui d'un sujet normal [2] ;

– la vidange pulmonaire incomplète est responsable d'une augmentation du volume télé-expiratoire (volume « trappé »), phénomène connu sous le nom d'« hyperinflation dynamique » qui génère une pression expiratoire positive (PEP) « intrinsèque » [3], favorisée par les deux éléments précédents et par une augmentation de la fréquence respiratoire. La conséquence de ces anomalies mécaniques est une majoration du travail respiratoire avec diminution du volume courant. Celle-ci étant mal compensée par l'augmentation de la fréquence respiratoire, il en résulte une hypoventilation alvéolaire à l'origine d'une hypercapnie et d'une acidose respiratoire. La faillite énergétique et biophysique des muscles inspiratoires, notamment le diaphragme secondaire à cette majoration du travail respiratoire, est à l'origine de la décompensation respiratoire aiguë hypercapnique du patient BPCO.

Limitation du flux expiratoire

Elle résulte d'une diminution de la pression de rétraction élastique du poumon chez les patients emphysémateux et du rétrécissement des voies aériennes dans le cadre de la bronchite chronique. Cette gêne au débit expiratoire ne peut pas être contrebalancée par le patient en soufflant plus fort au temps expiratoire. En effet, en augmentant l'effort expiratoire, le patient accroît la pression pleurale qui devient positive et aboutit à un phénomène antagoniste de l'expiration dans la mesure où elle comprime les bronches, réduisant leur calibre et donc les débits expiratoires. Ce phénomène est illustré par le fait que certains patients très distendus limitent la chute de pression entre l'alvéole et la bronche en pinçant les lèvres à l'expiration.

Pression expiratoire positive (PEP) intrinsèque

Dans un système schématique monocompartimental qui peut être utilisé pour illustrer le système respiratoire, on peut décrire l'expiration sous la forme d'une équation mono-exponentielle. Le volume pulmonaire à tout moment de l'expiration (V) est décrit par l'équation suivante :

$$V = V0 - V\,(-kt / \tau)$$

où V0 est le volume de fin d'inspiration et τ est la constante de temps de l'équation. La constante de temps du système respiratoire est égale au produit résistance par compliance (les deux étant augmentés lors de la BPCO). Cette équation indique qu'il faut une constante de temps pour expirer 63 % du volume initial et environ trois constantes de temps pour expirer 95 % de ce volume. Ainsi le temps nécessaire à une expiration passive d'un volume courant inspiré est déterminé par les deux caractéristiques mécaniques du système respiratoire, résistance et compliance. Si le temps expiratoire est insuffisant et si l'insufflation suivante survient alors que le système respiratoire n'était pas revenu à sa position d'équilibre, le volume télé-expiratoire ou volume en début d'insufflation suivante sera supérieur au volume de relaxation du système respiratoire, considéré comme la capacité résiduelle fonctionnelle (Figure 60-1). La pression alvéolaire au moment de la fin d'expiration restera alors positive (PEP intrinsèque), en fonction du volume au-dessus du volume de relaxation du système respiratoire.

La présence d'une PEP intrinsèque peut être détectée qualitativement chez le patient ventilé sur le tracé de débit expiratoire qui ne peut revenir à zéro avant l'inspiration suivante (Figure 60-2). En ventilation contrôlée, si le patient est complètement sédaté, on peut quantifier la PEP intrinsèque de manière fiable par la réalisation d'une pause télé-expiratoire. En ventilation spontanée ou

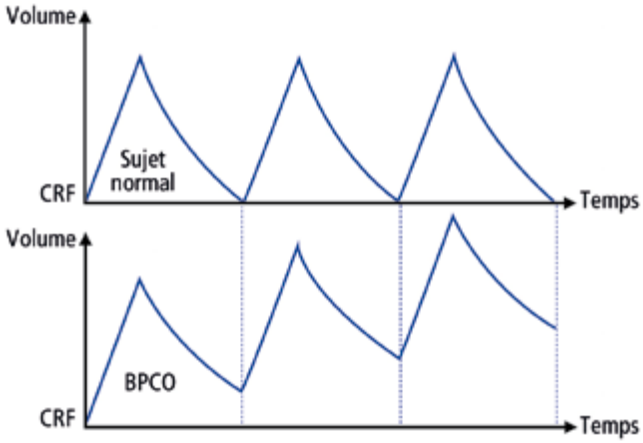


Figure 60-1 Évolution du volume courant au cours du temps chez un patient normal et chez un patient atteint de BPCO : la constante de temps très élevée explique que le volume courant ne puisse pas redescendre à la valeur de CRF et qu'un volume soit « trappé » dans les voies aériennes entraînant une PEP intrinsèque.
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; CRF : capacité résiduelle fonctionnelle.

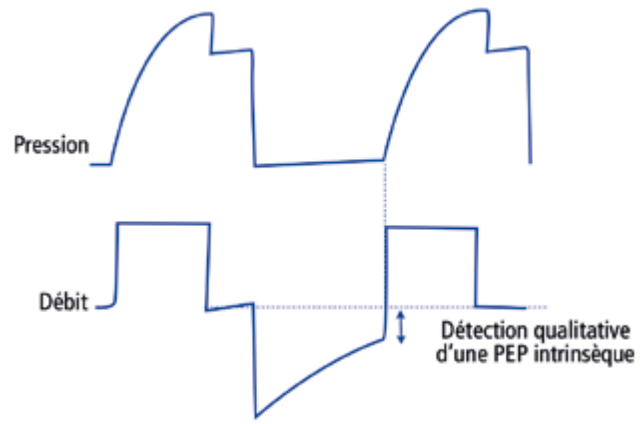


Figure 60-2 Détection d'une hyperinflation dynamique lors de ventilation à volume contrôlé. Le débit ne revient pas à zéro avant le début du cycle inspiratoire suivant, signant une hyperinflation dynamique avec une PEP intrinsèque.

assistée, on ne peut mesurer la PEP intrinsèque de manière fiable (alors que c'est lors de cette période qu'on pourrait titrer la PEP externe légèrement en dessous de la PEP intrinsèque) qu'avec une mesure de la pression œsophagienne et de la pression abdominale afin de corriger l'activité des muscles respiratoires abdominaux le cas échéant [4]. Cette mesure complexe n'est pas utilisée en routine et d'ailleurs la PEP intrinsèque chez les patients en respiration spontanée varie souvent d'un cycle à l'autre et il faut ajouter que la PEP mesurée est une PEP globale alors qu'il y a des hétérogénéités de ventilation dans le poumon emphysémateux. Dans les modes partiels où le patient doit faire un effort inspiratoire pour déclencher le ventilateur, la présence d'une PEP intrinsèque va avoir comme conséquence essentielle une augmentation du travail respiratoire puisque nécessitant de baisser de façon plus importante la pression régnant dans les poumons pour déclencher le trigger (théorie de la cascade).

Dysfonction diaphragmatique

En plus de l'augmentation de la charge imposée aux muscles respiratoires, l'hyperinflation a des effets défavorables sur l'action et la coordination de ces muscles et en particulier le diaphragme. Chez le sujet très distendu, le diaphragme s'aplatit et ses zones d'apposition sont très réduites, diminuant son rôle inspiratoire et son rendement énergétique. La direction transversale des fibres diaphragmatiques par rapport aux côtes inférieures diminue le diamètre de la partie basse de la cage thoracique lors de l'inspiration (signe de Hoover). Dans ces conditions, le diaphragme a pour rôle principal de prévenir la transmission de la pression pleurale négative, générée par la contraction des muscles intercostaux à l'abdomen et éviter (si possible) « l'aspiration » de l'abdomen dans le thorax.

Diagnostic

Diagnostic positif

Le diagnostic positif de la décompensation est le plus souvent aisé devant un tableau de détresse respiratoire aiguë survenant chez un patient BPCO connu. Les constatations typiques de la mesure des gaz du sang sont une acidose hypercapnique plus ou moins compensée avec une hypoxémie. L'hypoventilation alvéolaire explique déjà une baisse de la PaO_2 mathématique à cause de l'augmentation de la pression partielle de CO_2 dans l'alvéole, mais s'ajoutent souvent des altérations des rapports ventilation/perfusion.

Diagnostic étiologique

Les diagnostics à éliminer rapidement sont : le pneumothorax (par une radiographie et/ou échographie pulmonaire) – sous peine d'aggraver le patient avec une ventilation en pression positive –, l'œdème aigu pulmonaire cardiogénique (radiographie de thorax, ± BNP, ± échographie cardiaque transthoracique), l'infarctus du myocarde (électrocardiogramme, ± cycle de troponine). De façon moins urgente, on recherchera à l'anamnèse et à l'examen clinique des arguments en faveur d'une étiologie infectieuse. Un des moyens est d'utiliser les critères d'Anthonisen : apparition ou majoration d'une dyspnée, augmentation du volume de l'expectoration, changement de couleur des expectorations (devenant purulentes). Si les trois critères sont présents, l'étiologie bactérienne est très probable. On peut doser la *C reactive protein* et la procalcitonine. Les prélèvements à visée infectieuse comporteront un prélèvement respiratoire dans la mesure du possible (examen cytobactériologique des crachats, des aspirations trachéales chez les patients intubés/ventilés, brosse ou prélèvements protégés pour certaines équipes). Il ne faut pas oublier de rechercher suivant le contexte la tuberculose, la grippe H1N1 (en général PCR nasale, et pas seulement pendant la période hivernale – contexte épidémique par exemple). Dans le contexte de patients BPCO dans des stades évolués de leur pathologie chronique, une aspergillose pulmonaire invasive peut également être évoquée en cas de mauvaise réponse à l'antibiothérapie et à la corticothérapie, d'images radiologiques nodulaires, de sécrétions collantes, de bronchospasme. L'embolie pulmonaire devra être recherchée au minimum à l'interrogatoire. Les D-dimères – dans un contexte fréquemment inflammatoire – sont rarement utiles.

Au besoin une angiotomodensitométrie pulmonaire sera réalisée (la scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion ne sera pas contributive). La co-infection bactérienne (pneumocoque, pyocyanique et staphylocoque) est fréquente lors des pneumonies H1N1 chez le patient BPCO [5] et il faut rappeler que lors de la grippe, la radiographie de thorax est fréquemment normale. L'introduction ou l'augmentation de dose d'un somnifère et/ou hypnotique peut aussi suffire à entraîner une décompensation respiratoire chez le patient BPCO sévère.

Traitement

Oxygénothérapie/ventilation artificielle

Oxygénothérapie

La plupart des patients en décompensation de BPCO sont hypoxémiques, l'oxygénothérapie est donc fréquemment utile. Il est probablement raisonnable d'atteindre des niveaux de saturation en oxygène de l'hémoglobine de l'ordre de 90-92 % afin de garantir la balance bénéfice/risque entre le risque d'aggravation de l'hypercapnie et la délivrance en oxygène aux tissus.

Ventilation non invasive (VNI)

La VNI doit être la technique de choix en première intention en cas de détresse respiratoire chez un patient BPCO. Il faut traiter environ 2 à 3 patients pour éviter une intubation et 6 à 7 pour éviter un décès. Synchronisée à l'effort inspiratoire du patient, la VNI permet d'augmenter le volume courant délivré tout en diminuant l'activité des muscles respiratoires (diminution de la charge imposée, facilitation du déclenchement de l'inspiration grâce à la PEP externe [6]). D'autre part, la VNI améliore les échanges gazeux en augmentant la ventilation alvéolaire [7]. Il est probable que la VNI évite aux muscles respiratoires d'atteindre un stade de fatigue irréversible qui conduit à l'intubation [8]. La détresse respiratoire de la décompensation de BPCO est l'indication de VNI qui repose sur le niveau de preuve scientifique le plus robuste. Plusieurs essais randomisés ont en effet démontré un bénéfice de la VNI sur le risque d'intubation endotrachéale et la survie à court terme [8, 9] ainsi qu'à long terme [10]. Le bénéfice de la VNI provient également probablement de la diminution du taux de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique [11]. Son application tend à s'étendre à des malades de plus en plus sévèrement atteints, y compris ceux chez lesquels une intubation serait indiquée après échec du traitement habituel. Dans tous les cas, le facteur temps est crucial, car plus l'application de la VNI est précoce, plus grande est la probabilité d'éviter l'intubation [12]. Pour les patients arrivés à un stade très tardif avec un tableau de coma hypercapnique et des $PaCO_2$ artérielles très élevées, certaines données actuelles suggèrent que la VNI mérite d'être tentée [13], et c'est la stratégie que nous utilisons dans notre centre. De plus, l'échec de la VNI même à ce stade ne semble pas avoir de conséquence significative sur la mortalité. La VNI peut être proposée en première intention dans les encéphalopathies hypercapniques si plusieurs conditions sont réunies : score de Glasgow supérieur à 6, absence d'accumulation de sécrétions, absence d'agitation psychomotrice et prise en charge dans une unité de soins intensifs avec une équipe expérimentée. Les contre-indications absolues à la VNI sont rares : l'arrêt respiratoire et/ou cardiaque et l'impossibilité d'adapter le masque (exemple : traumatisme de la face).

Il existe des contre-indications relatives variables selon les différentes équipes :

- état de choc ;
- ischémie coronaire ou arythmie incontrôlable ;
- hémorragie digestive haute abondante ;
- agitation et/ou non-coopération du patient ;
- incapacité à protéger ses voies aériennes supérieures ;
- des troubles de déglutition, des sécrétions excessives non contrôlées par les techniques de drainage usuelles ;
- des défaillances d'organe multiples ;
- chirurgie récente des voies aériennes supérieures ou du tractus gastro-intestinal.

En pratique, pour diminuer les échecs de VNI, il faut expliquer la technique au patient et le rassurer ; un soignant doit rester à ses côtés à la mise en route de la technique. Il faut choisir une interface correcte (en général masque facial dans ce contexte) apportant un bon compromis entre confort et fuites. Le mode ventilatoire à privilégier est le mode en aide inspiratoire (VS-AI), avec un niveau d'AI initial d'environ 8 cmH_2O, à titrer éventuellement et progressivement à la hausse afin d'obtenir un volume courant expiré de l'ordre de 6-8 mL/kg. L'adjonction d'une PEP externe se fait en augmentant celle-ci par paliers de 1-2 cmH_2O jusqu'à observer une diminution ou une disparition (si possible) des efforts inspiratoires inefficaces. Il convient d'éviter une Pimax supérieure à 20 cmH_2O pour limiter l'apparition de fuites. Il faut noter que plus la pression sera élevée, plus il y aura des fuites et donc il ne faut pas aveuglément augmenter le niveau d'aide inspiratoire en cas de volume délivré bas au risque d'aggraver encore le phénomène. Le trigger inspiratoire en débit doit être réglé de manière la plus sensible possible, entre 0,5 et 1 L/min, en évitant la survenue d'autodéclenchement. La pente de pressurisation du niveau d'aide doit être rapide autour de 100 ms. Enfin la FiO_2 doit être réglée pour obtenir une SaO_2 supérieure à 90 %. Sur le plan clinique, l'évolution de la fréquence respiratoire est un signe très utile pour suivre l'efficacité de la VNI, qui s'associe généralement à une amélioration des signes cliniques de détresse respiratoire telle qu'une moindre utilisation des muscles respiratoires accessoires. Les autres paramètres cliniques à surveiller vont être la dyspnée, les fuites, la conscience, la tolérance et le confort. Au niveau paraclinique, en dehors des paramètres de monitorage usuels tels que saturation périphérique en O_2, fréquence cardiaque et pression artérielle, il convient de réaliser des gaz du sang sous VNI et/ou en ventilation spontanée. Il est admis que l'absence d'amélioration après 2 heures de VNI de certains paramètres (pH < 7,25 ; fréquence respiratoire > 35/min ; score de Glasgow < 11) est un signal majeur annonçant l'échec de la technique [14]. Il convient donc de réévaluer systématiquement les patients sous VNI à 1-2 heures de l'initiation du traitement. Il semblerait préférable à la phase aiguë que la VNI soit conduite de manière continue plutôt que séquentielle [15]. En situation d'échec de la VNI pour des problèmes de tolérance et d'inconfort, certains auteurs ont proposé au cours d'études pilotes d'y associer une sédation par du propofol [16] et/ou du rémifentanil [17] avec des résultats encourageants en termes d'efficacité et de sécurité dans des équipes entraînées.

Intubation

En cas d'échec de VNI, le patient pourra être intubé soit en « vigile » à l'aveugle par voie nasotrachéale (possible si encéphalopathie majeure et ventilation spontanée conservée), soit après une

courte anesthésie générale. Il est recommandé d'utiliser dans ce cas un agent hypnotique d'action rapide ayant le moins d'effet délétère possible sur l'hémodynamique (étomidate ou kétamine). À noter que le débat persiste quant à une surmorbidité pouvant être liée à l'utilisation d'étomidate, notamment dans le contexte du sepsis. L'utilisation de la succinylcholine, seul curare dépolarisant d'action rapide et surtout de durée d'action courte est elle aussi controversée. Le recours à la ventilation mécanique au cours de la décompensation de BPCO peut être à l'origine d'une chute du débit cardiaque et d'un collapsus dit « de reventilation » par l'association éventuelle de plusieurs mécanismes :

– diminution de la réponse adrénergique lors d'une correction rapide de l'hypercapnie ;

– baisse de la précharge ventriculaire droite par diminution du retour veineux (à cause de l'inversion du régime de pression pleurale) ;

– augmentation de la post-charge ventriculaire droite par augmentation du volume pulmonaire lié à l'hyperinflation dynamique.

Ces effets hémodynamiques délétères peuvent être majorés par l'existence d'une hypovolémie préalable et par l'emploi de drogues sédatives vasodilatatrices, parfois inotropes négatives et qui abolissent le baroréflexe. La prévention de ce collapsus de reven-tilation passe par l'administration systématique d'un soluté de remplissage au moment de l'induction (cristalloïde ou colloïde 250 à 500 mL) puis par le réglage adapté du ventilateur afin de limiter l'hyperinflation dynamique et de ne pas corriger trop vite l'hypercapnie et l'acidose.

Ventilation invasive

RÉGLAGES DU RESPIRATEUR

Il est recommandé d'appliquer des volumes courants entre 6 et 8 mL/kg de poids idéal théorique (qui – on le rappelle – dépend de la taille et non du poids du patient), afin de maintenir des pressions basses dans les voies aériennes (pression de plateau < 30 cmH_2O) et une fréquence respiratoire entre 12 et 20/min. Ces réglages devront être secondairement adaptés à l'état hémodynamique et respiratoire du patient. Enfin, il faut éviter une hypoventilation excessive, en particulier chez les patients en acidose sévère (pH < 7,20) qui présentent souvent une hyperventilation importante, afin de ne pas majorer l'acidose et le risque d'hyperkaliémie. Les réglages de la ventilation une fois une situation stable obtenue doivent permettre de diminuer les asynchronies patient/ventilateur en gardant à l'esprit que les réglages du ventilateur doivent être adaptés au patient et non l'inverse. Ce but est souvent atteint en ventilation assistée contrôlée en utilisant des débits inspiratoires élevés (> 60 L/min voire beaucoup plus), ce qui réduit le travail ventilatoire [18], en diminuant au maximum le temps inspiratoire (Ti de 0,7-0,8 s environ) avec un trigger réglé au plus sensible (0,3 L/min pour les triggers en débit) et un volume courant bas. D'après l'explication dans la section Physiopathologie et la Figure 60-1, il découle que la manœuvre la plus efficace pour diminuer le volume « trappé » et donc la PEP intrinsèque est de diminuer le volume courant. Il va sans dire qu'augmenter le débit inspiratoire va augmenter la pression maximale (appelée aussi pression de pic ou de crête) ce qui n'est pas délétère en soit, mais qui va déclencher plus facilement les alarmes de pression maximales du ventilateur. Si on diminue le débit inspiratoire pour limiter la pression de crête, on va en fait aggraver l'hyperinflation dynamique et le risque de barotraumatisme [19]. On rappelle que la pression de plateau est le reflet de la pression alvéolaire (sous certaines conditions mais en première approximation) ; mais que la valeur de la pression de crête ne reflète pas le risque de barotraumatisme. La pression de crête va dépendre du produit des résistances du système (élevées chez le BPCO) par le débit inspiratoire (qu'on doit régler élevé), elles vont donc forcément être élevées. Pour certains auteurs, le niveau de PEP externe devra être réglé à zéro si le patient n'est pas en mesure de déclencher le respirateur. Cependant, parce que l'adjonction d'une PEP permet probablement de diminuer les infections pulmonaires associées aux soins et que la tendance actuelle est de sédater le moins possible les patients, on pourra régler le niveau de PEP externe à 3-5 cmH_2O en se rappelant que l'ajout d'une PEP externe aide le patient à revenir à zéro à partir de la PEP intrinsèque mais ne diminue pas la PEP intrinsèque en soit. Certains auteurs ont utilisé la titration de la PEP externe pour contrecarrer les effets de la PEP intrinsèque grâce à la P 0,1, pression mesurée sur certains respirateurs qui est un reflet de l'activité des centres respiratoires [4].

SÉDATION

On admettait en général qu'une période d'au moins 24 heures était nécessaire pour permettre aux muscles respiratoires de « récupérer » de leur épuisement. Il semblerait donc acceptable de fixer la durée de ventilation contrôlée à 24-48 heures. Mais en l'absence d'asynchronies majeures, l'indication d'une sédation ne doit pas être systématique. D'ailleurs, une période de mise au repos complet prolongée n'est pas sans danger, des données acquises chez l'animal et l'humain [20] montrant une perte de force musculaire diaphragmatique après une période variable de soutien ventilatoire total. On utilise désormais le terme de « dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation ». Celle-ci est d'origine multifactorielle et la mise au repos du diaphragme constituerait un élément négatif majeur. C'est pour cela que certains auteurs émettent l'hypothèse que le maintien de cycles spontanés respiratoires permettrait de diminuer l'intensité de la dysfonction diaphragmatique en préservant une activité musculaire volontaire. Plusieurs études animales confirment cette hypothèse et apportent des arguments solides suggérant fortement de favoriser, chaque fois que cela est possible, la mise sous ventilation spontanée (assistance partielle) afin de préserver la fonction diaphragmatique. Néanmoins, l'impact de cette dysfonction sur le pronostic des patients de réanimation n'a pas été étudié. De plus, des données de la littérature prônent une diminution franche de la sédation : interruption quotidienne de la sédation [21] plus ou moins associée à des épreuves de ventilation spontanées [22], diminution importante des doses de sédation [23], voire absence de sédation [24]. Dans notre centre, la plupart des patients sont très légèrement sédatés et la plupart du temps conscients, ventilés en mode assisté ou en VSAI.

SEVRAGE DE LA VENTILATION MÉCANIQUE

Un essai au moins quotidien de débranchement du respirateur, par exemple au moment de l'examen clinique, permet de gagner du temps pour le sevrage respiratoire. En cas d'échec de sevrage de la ventilation mécanique, il ne faudra pas oublier la cause cardiaque (bien souvent les facteurs de risque sont partagés avec la BPCO) et l'insuffisance surrénale. La place d'une extubation précoce associée à une ventilation non invasive semble prometteuse mais reste

à explorer. Plusieurs études se sont attachées à explorer l'utilisation de VNI dans ce contexte [25-27]. Cette stratégie est possible et a priori sans danger mais n'a pour l'instant pas fait la preuve d'une amélioration du pronostic des patients. Certains sous-groupes de patients pourraient en bénéficier plus que d'autres.

Autres traitements

Bronchodilatateurs

La plupart des BPCO ont un trouble ventilatoire obstructif peu réversible. L'administration par voie aérosol de bronchodilatateurs, β2-mimétiques et/ou anticholinergiques, est possiblement intéressante et utilisée par la plupart des équipes car ils diminueraient la surdistension thoracique. En revanche, l'administration par voie intraveineuse de β-stimulants est possiblement délétère : tachycardie (troubles du rythme, décompensation cardiaque gauche), anxiété accrue, synthèse accrue de lactate par l'effet β2 avec acidose métabolique à compenser. Il est peut-être important de rappeler que la détection de sibilants à l'auscultation pulmonaire d'un patient de réanimation doit se faire poser la question de la cause de la diminution du calibre bronchique responsable d'une perte de la propriété laminaire du flux aérien : bronchospasme (rare au sens strict du terme lors de la BPCO), œdème intrabronchique (inflammatoire ou cardiogénique), collapsus des petites bronches (cas probablement le plus fréquent lors de la BPCO). La théophylline, de maniement difficile avec une marge de sécurité mince et dont les effets secondaires étaient fréquents est, à juste titre, pratiquement abandonnée.

Corticothérapie

À l'effet anti-inflammatoire, qui permettrait de diminuer la partie inflammatoire de la réduction du calibre bronchique, s'ajoute la potentialisation de l'effet des sympathomimétiques en régulant leurs récepteurs. Son utilisation, bien que très fréquente, reste discutée, notamment à cause de la toxicité musculaire (et donc d'une aggravation potentielle de l'atteinte musculaire du diaphragme). La durée de la corticothérapie, si elle est instituée, peut vraisemblablement être courte avec une décroissance très rapide. Une étude récente semble très encourageante pour les défenseurs de la corticothérapie : sur une étude randomisée, le taux d'échec de VNI était de 37 % versus 0 %, la durée du support ventilatoire (VNI ou ventilation invasive) diminuait de façon statistiquement significative (de 4 à 3 jours) [28]. Le schéma de cette étude était : dexaméthasone 0,5 mg/kg par 6 heures pendant 72 heures, puis 0,5 mg/kg par 12 heures à J3, J4, J5, puis 0,5 mg/kg par 24 heures de J6 à J10.

Antibiothérapie

L'antibiothérapie est de plus en plus conseillée de façon systématique devant toute exacerbation de BPCO sévère nécessitant l'admission en soins intensifs-réanimation sachant que seulement 50 % des prélèvements bactériologiques seront finalement positifs. Concernant les bactéries : *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus* sont les souches les plus fréquemment rencontrées. Les facteurs de risque d'infection par le *Pseudomonas aeruginosa* sont : hospitalisation récente, plus de quatre cures d'antibiotiques annuelles, BPCO très sévère, isolement antérieure d'un pseudomonas. Les rhinovirus sont responsables de nombreuses décompensations. Pour la grippe H1N1, le traitement par antiviral (souvent oseltamivir [Tamiflu®] 150 mg × 2/j) si possible dans les deux jours suivant le début des symptômes réduit la mortalité [29].

Autres

Il faudra prendre en charge la fréquente dénutrition des patients BPCO. La kinésithérapie respiratoire est fondamentale dans l'aide à la VNI quelle qu'en soit la période d'utilisation (sevrage ou non). Une réhabilitation précoce est souhaitable avec une tendance à essayer de faire marcher les patients avec leur ventilateur [30].

Conclusion

La prise en charge de la décompensation de BPCO a été révolutionnée par le développement de la ventilation non invasive. En parallèle du traitement de la faillite de la mécanique ventilatoire, on doit bien sûr traiter la cause (très souvent infectieuse). La corticothérapie bien qu'encore discutée semble être indiquée, ainsi que les bronchodilatateurs par voie aérosol. On doit s'attacher à être le moins invasif et le moins délétère possible : ventilation avec débit inspiratoire élevé, temps inspiratoire court, volume courant bas, mise en mode partiel le plus rapide possible, diminution la plus importante possible de la sédation, réhabilitation précoce.

BIBLIOGRAPHIE

1. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2011;365(17):1567-75.
2. Derenne JP, Fleury B, Pariente R. Acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis. 1988;138:1006-33.
3. Rossi A, Polese G, Brandi G, Conti G. Intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi). Intensive Care Med. 1995;21:522-36.
4. Mancebo J, Albaladejo P, Touchard D, et al. Airway occlusion pressure to titrate positive end-expiratory pressure in patients with dynamic hyperinflation. Anesthesiology. 2000;93:81-90.
5. Cilloniz C, Ewig S, Menendez R, et al. Bacterial co-infection with H1N1 infection in patients admitted with community acquired pneumonia. J Infect. 2012;65:223-30.
6. Nava S, Bruschi C, Rubini F, et al. Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD patients. Intensive Care Med. 1995;21:871-9.
7. Diaz O, Iglesia R, Ferrer M, et al. Effects of noninvasive ventilation on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156:1840-5.
8. Brochard L, Isabey D, Piquet J, et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. N Engl J Med. 1990;323:1523-30.
9. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Noninvasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD004104.
10. Berkius J, Sundh J, Nilholm L, et al. Long-term survival according to ventilation mode in acute respiratory failure secondary to chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, inception cohort study. J Crit Care. 2010;25:539-8.
11. Nourdine K, Combes P, Carton MJ, et al. Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. Intensive Care Med. 1999;25:567-73.

12. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. Chest. 1998;114:1636-42.
13. Scala R. Hypercapnic encephalopathy syndrome: a new frontier for noninvasive ventilation? Respir Med. 2011;105:1109-17.
14. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, et al. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. Eur Respir J. 2005;25:348-55.
15. Girault C, Briel A, Hellot MF, et al. Noninvasive mechanical ventilation in clinical practice: a 2-year experience in a medical intensive care unit. Crit Care Med. 2003;31:552-9.
16. Clouzeau B, Bui HN, Vargas F, et al. Target-controlled infusion of propofol for sedation in patients with noninvasive ventilation failure due to low tolerance: a preliminary study. Intensive Care Med. 2010;36:1675-80.
17. Constantin JM, Schneider E, Cayot-Constantin S, et al. Remifentanil-based sedation to treat noninvasive ventilation failure: a preliminary study. Intensive Care Med. 2007;33:82-7.
18. Bonmarchand G, Chevron V, Chopin C, et al. Increased initial flow rate reduces inspiratory work of breathing during pressure support ventilation in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Intensive Care Med. 1996;22:1147-54.
19. Tuxen DV, Lane S. The effects of ventilatory pattern on hyperinflation, airway pressures, and circulation in mechanical ventilation of patients with severe air-flow obstruction. Am Rev Respir Dis. 1987;136:872-9.
20. Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. N Engl J Med. 2008;358:1327-35.
21. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. N Engl J Med. 2000;342:1471-7.
22. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (awakening and breathing controlled trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2008;371:126-34.
23. Salgado DR, Favory R, Goulart M, et al. Toward less sedation in the intensive care unit: a prospective observational study. J Crit Care. 2011;26:113-21.
24. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. Lancet. 2010;375:475-80.
25. Girault C, Daudenthun I, Chevron V, et al. Noninvasive ventilation as a systematic extubation and weaning technique in acute-on-chronic respiratory failure: a prospective, randomized controlled study. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:86-92.
26. Girault C, Bubenheim M, Abroug F, et al. Noninvasive ventilation and weaning in patients with chronic hypercapnic respiratory failure: a randomized multicenter trial. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:672-9.
27. Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1998;128:721-8.
28. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. Arch Intern Med. 2011;171:1939-46.
29. Falagas ME, Vouloumanou EK, Baskouta E, et al. Treatment options for 2009 H1N1 influenza: evaluation of the published evidence. Int J Antimicrob Agents. 2010;35:421-30.
30. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. Lancet. 2009;373:1874-82.

PNEUMONIES NOSOCOMIALES

61 —

Jean-Louis TROUILLET, Jean CHASTRE
et Charles-Édouard LUYT

Les infections respiratoires nosocomiales correspondent à des infections pulmonaires acquises au cours d'une hospitalisation : elles n'étaient donc ni présentes ni en incubation à l'admission. Le diagnostic d'infection nosocomiale ne devrait être retenu en pratique que lorsque les premiers signes sont apparus au-delà de la 48e heure après l'admission [1, 2, 3].

Elles sont divisées en deux entités :

– les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), qui surviennent chez un malade ventilé soit de manière invasive par l'intermédiaire d'un tube endotrachéal ou d'une trachéotomie, soit de manière non invasive par l'intermédiaire d'un masque facial ou d'un autre procédé, dans les 48 heures précédant la survenue de l'infection ;

– les pneumonies survenant en l'absence de ventilation mécanique (pneumonies nosocomiales ou pneumonies acquises au cours d'une hospitalisation).

Les pneumonies d'inhalation, favorisées par les troubles de conscience ou de déglutition antérieurs à l'admission et non liés aux soins initiaux, sont exclues de la définition. De même nous n'envisagerons pas les autres pneumonies associées aux soins (*health care associated pneumonia*), telles que les pneumonies acquises dans des structures de soins de suite, ou chez des patients hospitalisés plus de 48 heures dans les 90 jours précédents, ou hémodialysés chroniques, ou ayant reçu récemment une antibiothérapie IV ou une chimiothérapie [2]. Ce concept est né du fait que chez ces patients, les bactéries étaient, au moins en partie, similaires à celles retrouvées au cours des pneumonies acquises à l'hôpital. Les situations énumérées ci-dessus correspondent à des facteurs de risque d'acquérir des bactéries résistantes.

Il faut souligner d'emblée que plusieurs aspects des pneumonies nosocomiales demeurent des sujets de controverses médicales. C'est le cas notamment de leur diagnostic, de leur traitement, de leur impact sur le pronostic et de leur prévention. Enfin, plus récemment, des experts ont isolé une nouvelle entité sous le terme de trachéobronchite acquise sous ventilation mécanique.

Pneumonies acquises sous ventilation mécanique en réanimation

Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique constituent la première cause d'infection nosocomiale en réanimation, avec une incidence comprise entre 10 % et 40 % [1]. C'est l'infection nosocomiale qui est associée au plus fort taux de mortalité.

Physiopathologie

Processus infectieux

L'infection du poumon, parenchyme normalement stérile, résulte d'un pullulement microbien qui va être responsable d'une atteinte bronchiolo-alvéolaire avec alvéolite neutrophilique. Les raisons de cet envahissement sont multiples chez un malade de réanimation telles que l'altération des mécanismes de défense locaux et généraux, la présence d'un ou de plusieurs micro-organismes pathogènes et l'inoculation massive. La très grande majorité de ces infections pulmonaires est due au passage des germes colonisant l'oro- et le nasopharynx dans les voies aériennes sous-glottiques [4]. L'estomac pourrait également constituer un réservoir pour les bacilles à Gram négatif, avec lors des reflux, un ensemencement de l'oropharynx et de la trachée. L'importance de cette source est cependant contestée car la majorité des études ayant observé les cinétiques de colonisation montre que la colonisation de l'estomac suit plus qu'elle ne précède la colonisation de l'oropharynx et des voies aériennes. Enfin, l'infection par voie hématogène, à partir d'un autre foyer ou au cours d'une translocation, est possible mais semble très rare.

Un sujet sain a dans son oropharynx des milliards de bactéries, essentiellement anaérobies. Elles constituent une flore dite de barrière car s'opposant à la colonisation de l'oropharynx par des bactéries aérobies dont certaines ont un pouvoir pathogène. Parmi celles-ci, certaines sont assez fréquemment présentes en petite quantité, telles que *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *S. aureus*, etc. D'autres, telles que *Pseudomonas* ou *Acinetobacter,* ne sont présentes que dans des conditions pathologiques. Enfin, des contaminants peuvent provenir de l'environnement ou des mains du personnel, contamination qualifiée alors d'exogène. Des bouffées épidémiques peuvent survenir à partir d'une contamination du matériel de ventilation, de fibroscopie, de nébulisation, de l'eau (par exemple par des légionnelles) ou de l'air ambiant.

La première étape du processus correspond à la modification de la flore oropharyngée résidente avec apparition en particulier d'entérobactéries normalement non présentes à ce niveau. Cette modification s'opère rapidement après l'admission en réanimation, en deux ou trois jours. Elle est la conséquence de plusieurs facteurs dominés par la gravité de la maladie de fond et la pression de sélection induite sur la flore commensale par l'utilisation d'antibiotiques. La durée du séjour hospitalier préalable, un mauvais état nutritionnel et la présence de la sonde d'intubation endotrachéale constituent également des facteurs favorisant cette colonisation.

La deuxième étape du processus correspond à la colonisation de l'arbre trachéobronchique par le biais de micro-inhalations, autour du ballonnet. De plus, la présence de la prothèse endotrachéale altère la muqueuse et la clairance mucociliaire, gêne la toux, et impose le plus souvent une immobilisation en décubitus dorsal. La formation d'un biofilm au niveau de la sonde d'intubation pourrait également contribuer au maintien de la colonisation trachéale. La présence d'une sonde gastrique et le recours à des médicaments sédatifs sont aussi considérés comme des facteurs favorisants.

La troisième et dernière étape du processus correspond au développement d'une infection parenchymateuse mais seulement chez certains patients. Les mécanismes biologiques conduisant à cette infection ne sont pas clairement déterminés même si des prédispositions génétiques sont suspectées.

Facteurs de risque de PAVM

Plusieurs facteurs ont été associés au risque de développer une PAVM (Tableau 61-I) : l'âge, une maladie bronchopulmonaire (bronchopathie chronique obstructive, syndrome de détresse respiratoire aiguë), la nécessité de poursuivre la ventilation dans les suites d'un arrêt cardiaque, un état d'immunodépression, une intervention chirurgicale, les anti-H_2, la nécessité d'une réintubation, le changement de circuit du respirateur toutes les 24 heures, la survenue d'une sinusite [5]. La position déclive stricte chez les malades intubés et alimentés par l'intermédiaire d'une sonde gastrique est accusée d'augmenter le risque de reflux gastro-œsophagien, de colonisation oropharyngée et, par voie de conséquence, de PAVM. Mais c'est la sonde d'intubation endotrachéale qui apparaît être l'un des facteurs majeurs dans l'acquisition de ces PAVM. Pour preuve, l'incidence des pneumonies nosocomiales est beaucoup moins importante chez les malades bénéficiant d'une ventilation non invasive, même si la comparaison des deux populations est d'emblée biaisée par leurs caractéristiques cliniques respectives différentes [6].

Tableau 61-I Principaux facteurs de risque de pneumonies acquises sous ventilation mécanique.

Facteurs de risque non modifiables
Liés au patient
Bronchopathie chronique obstructive
Score de dysfonction d'organe ou score physiologique de gravité élevé
Âge > 60 ans
Coma
Arrêt cardiaque
SDRA
Traumatisme crânien
Sexe mâle
Liés au traitement
Intervention de neurochirurgie
Chirurgie thoracique
Transport hors de réanimation
Réintubation
Facteurs de risque modifiables
Anti-H2, anti-acide, sucralfate
Changement du circuit de ventilation toutes les 24 heures
Antibiothérapie
Position déclive stricte
Nutrition entérale
Pression du ballonnet < 20 cmH_2O
Trachéotomie
Traitements par aérosol

Épidémiologie

Les données épidémiologiques sont de qualité variable en raison des problèmes diagnostiques posés par cette infection [7]. Les études reposant sur des critères purement cliniques ne donneront pas des renseignements aussi pertinents, ni en quantité ni en qualité, que les études reposant sur des critères bactériologiques avec culture quantitative.

Les PAVM sont généralement classées en pneumonies précoces et pneumonies tardives, classification essentiellement fondée sur des données bactériologiques. Au moment de l'intubation et dans les tous premiers jours de la ventilation mécanique, c'est la flore habituelle du patient qui est inhalée et qui va donner la majorité des pneumonies dites précoces. Secondairement, c'est la flore colonisante, constituée essentiellement de bacilles à Gram négatif (BGN) ou de bactéries hospitalières, qui va être responsable des pneumonies dites tardives. La limite habituellement retenue se situe autour du 5^e jour de ventilation mécanique (entre 4 et 7 jours).

Incidence

Une PAVM survient chez 7 à 27 % des patients intubés [1]. Cette incidence correspond à des risques relatifs de 10 à 21 par rapport aux malades non ventilés. L'incidence augmente avec la durée de ventilation mais le risque est plus élevé au début avec une incidence qui augmente de 3 % par jour les 5 premiers jours, 2 % par jour les 5 jours suivants, et finalement de 1 % par jour au-delà du 10^e jour de ventilation [5]. L'incidence est également variable en fonction des hôpitaux et des unités de réanimation, en particulier selon la population prise en charge [2, 6, 8]. Les taux d'infections pulmonaires nosocomiales sont ainsi plus élevés chez les patients bronchopathes chroniques, les malades atteints de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), les patients ayant subi certaines chirurgies (neurochirurgie, chirurgie cardiothoracique et polytraumatisés) ou les brûlés.

Micro-organismes responsables

Quelles que soient les techniques de prélèvements utilisées, les études montrent que la majorité des PAVM sont dues à des bacilles à Gram négatif et des staphylocoques dorés (Figure 61-1) [1, 2, 7]. Des travaux anciens avaient montré que la distribution des agents pathogènes évoluait au cours du temps avec la prolongation de la ventilation mécanique, travaux qui avaient abouti à la distinction « pneumonies précoces » et « pneumonies tardives » déjà mentionnée. La Figure 61-2 schématise la distribution des agents pathogènes en fonction des différentes périodes de risque [7]. Ces infections sont souvent plurimicrobiennes [9]. La présence de bactéries résistantes est favorisée par l'administration d'une antibiothérapie dans les jours ou semaines précédant l'épisode et par la durée de la prise en charge hospitalière préalable [10]. D'autres

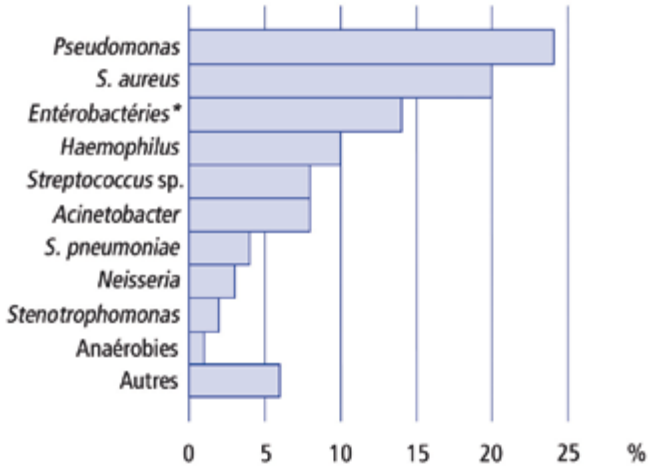


Figure 61-1 Microbiologie des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) (d'après [1]).

** Enterobacter* sp, *E. coli*, *Proteus* sp, *Klebsiella* sp, *Serratia* sp, *Citrobacter* sp, *Hafnia alvei*.

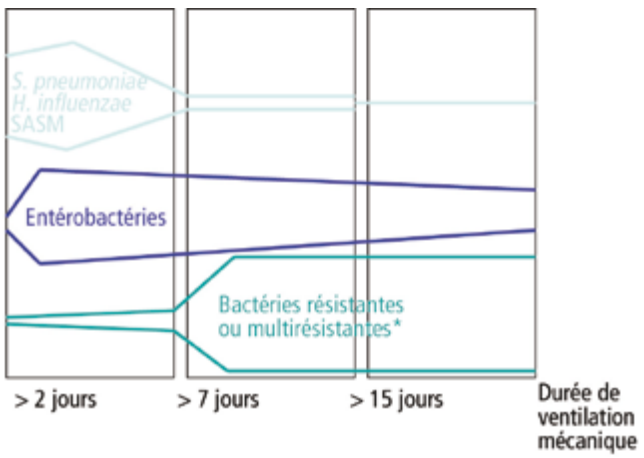


Figure 61-2 Agents pathogènes habituellement responsables des PAVM en fonction des différentes périodes de risques (d'après [7]).

*Risque d'autant plus grand que les patients ont reçu une antibiothérapie préalable.

facteurs tels que le fait d'être un traumatisé crânien grave ou d'être atteint d'une bronchopathie chronique obstructive peuvent favoriser certains agents pathogènes. Le Tableau 61-II synthétise les principaux facteurs de risque associés à des pathogènes spécifiques ou à des bactéries multirésistantes au cours des PAVM. Par ailleurs, il existe clairement des variations géographiques et temporelles dans la répartition des bactéries en cause, justifiant la nécessité pour chaque centre de connaître « son écologie » [11]. Enfin, des phénomènes épidémiques peuvent contribuer ponctuellement à des taux élevés de bactéries multirésistantes (bouffées épidémiques de bactéries BLSE par exemple).

La prise en charge de patients sévèrement immunodéprimés (transplantés d'organe, malades d'hématologie, patients VIH) élargit le spectre des pathogènes possibles. Des travaux plus récents ont montré que des virus pouvaient être en cause, en particulier lors d'épidémies dans des unités de réanimation pédiatrique mais possiblement aussi chez des adultes ventilés de façon prolongée en raison d'un SDRA ou d'une défaillance polyviscérale [12, 13]. La présence fréquente de germes anaérobies dans les infections précoces chez des malades intubés par voie orale a été mise en évidence par certains travaux, mais les conséquences thérapeutiques ne semblent pas clairement établies. Enfin, chez des patients immunocompétents, la présence de *Candida* et de certaines bactéries (staphylocoques blancs, entérocoques) ne correspond qu'exceptionnellement à une réelle infection du parenchyme pulmonaire et donc ne justifie pas un traitement spécifique.

Mortalité, morbidité

La mortalité des malades développant une PAVM varie de 20 % à plus de 65 % [1, 2]. La mortalité attribuable directement à la pneumonie est plus difficile à déterminer et l'estimation varie de 0 % à plus de 50 %. La maladie sous-jacente, la sévérité de la défaillance et l'inappropriation du traitement initial doivent à l'évidence être pris en compte dans l'évaluation du pronostic. Quoi qu'il en soit, la plupart des études cas-témoins et des analyses multivariables correctement conduites trouvent une surmortalité, de l'ordre de 20 %, en particulier lorsqu'il s'agit de pneumonies dites tardives [14]. Certains germes semblent associés à un pronostic plus sombre, c'est le cas de *Pseudomonas aeruginosa* qui peut donner des tableaux foudroyants en particulier chez les patients immunodéprimés [15].

La morbidité se traduit par une prolongation de la ventilation mécanique, comprise entre 7 et 20 jours, et une prolongation du séjour en réanimation de l'ordre de 5 à 7 jours [16]. Le surcoût est le plus souvent estimé à partir des durées d'hospitalisation, sans tenir compte spécifiquement du coût des prélèvements, des antibiotiques et des conséquences sur la survenue de nouvelles

Tableau 61-II Facteurs de risque associés à des pathogènes spécifiques ou à des bactéries multirésistantes au cours des pneumonies acquises sous ventilation mécanique.

Facteurs de risque associés à des pathogènes spécifiques (d'après [7])
S. pneumoniae : tabagisme, BPCO, pas d'AB préalable
Haemophilus : tabagisme, BPCO, pas d'AB préalable
S. aureus (méticilline sensible) (SASM) : patient jeune, traumatisé crânien, neurochirurgie
S. aureus (méticilline résistant) (SARM) : BPCO, corticothérapie, VM prolongée, AB préalable
P. aeruginosa : BPCO, corticothérapie, VM prolongée, AB préalable
Acinetobacter : SDRA, traumatisé crânien, neurochirurgie, macro-inhalation, traitement préalable par céphalosporine
Facteurs de risque associés à des bactéries multirésistantes (d'après [2])
Hospitalisation préalable supérieure à 5 jours
Antibiothérapie dans les 90 jours précédents
Hospitalisation de 2 jours ou plus dans les 90 jours précédents
Antibiorésistance de fréquence élevée dans la communauté ou dans l'unité
Séjour dans une unité de long séjour ou de soins de suite et réadaptation
Soins à domicile avec recours à des perfusions
Dialyse chronique, dans les 30 jours
Soins de plaie à domicile
Présence dans la famille de porteur de bactérie multirésistante
Traitement immunosuppresseur ou maladie entraînant une dysimmunité

AB : antibiothérapie ; BPCO : bronchopathie chronique obstructive ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire de l'adulte ; VM : ventilation mécanique.

défaillances ou l'aggravation de celles-ci. Il serait supérieur à 10 000 dollars (États-Unis) par patient et représenterait un coût considérable pour les systèmes de santé, jusqu'à 2 % des journées de réanimation.

Diagnostic

Signes de suspicion

Le problème posé est de différencier une simple colonisation des voies aériennes d'une infection du parenchyme pulmonaire. La prescription injustifiée d'antibiotique entraîne le risque d'effets secondaires, un coût supplémentaire et une pression de sélection au niveau de l'unité de réanimation aboutissant à l'émergence de souches multirésistantes. À l'inverse, une prescription tardive ou inappropriée vis-à-vis de la sensibilité du ou des micro-organismes responsables s'avère néfaste pour le devenir immédiat du patient.

La suspicion repose sur l'association d'une fièvre (pas nécessairement très élevée, T ° ≥ 38 °) ou plus rarement d'une hypothermie, d'aspirations trachéales purulentes, d'une hyperleucocytose ou d'une leucopénie, et d'une image radiologique « compatible ». Ce terme volontairement imprécis tient aux difficultés d'interprétation des radiographies pulmonaires en réanimation. La suspicion est également légitime devant l'aggravation de l'état hémodynamique ou respiratoire. La suspicion peut être difficile dans certaines situations telles qu'une atteinte pulmonaire préexistante, un SDRA ou l'utilisation de traitement rendant ininterprétable la courbe thermique (circulation extracorporelle, corticoïdes). Si l'association de ces critères cliniques est considérée comme sensible, elle est très peu spécifique.

Différentes stratégies diagnostiques

Le choix de la stratégie la plus efficiente demeure un sujet de controverse [17]. En pratique, il existe trois stratégies possibles pour considérer que le patient développe une PAVM.

La première stratégie, « stratégie invasive », est fondée sur la réalisation systématique d'une fibroscopie bronchique afin d'effectuer un prélèvement distal orienté au niveau de la zone la plus suspecte soit en utilisant une brosse télescopique protégée, soit un lavage broncho-alvéolaire [18].

La deuxième stratégie, dite « clinique », s'appuie sur les critères cliniques en y associant éventuellement les résultats qualitatifs de la culture de prélèvements trachéaux obtenus par simple aspiration. Certains ont proposé l'utilisation d'un score de prédiction pour améliorer la probabilité de traiter une infection authentique. Les défenseurs de cette approche considèrent que l'aggravation du malade justifie en soi un traitement antibiotique empirique fondé sur les données épidémiologiques du service et la flore cultivée à partir de la trachée.

La troisième stratégie est une approche intermédiaire associant la clinique et des prélèvements bactériologiques avec cultures quantitatives ne requérant pas nécessairement une fibroscopie : soit un prélèvement trachéal, soit un prélèvement distal protégé (type Combicath®) réalisé à l'aveugle dans l'arbre trachéobronchique.

Quelle que soit la stratégie choisie, la nécessité d'une réponse rapide impose que la stratégie utilisée ne soit pas fondée uniquement sur le résultat des cultures microbiologiques. Celles-ci, avec les techniques classiques, nécessitent au moins 24 heures pour savoir si la culture pousse et 24 heures supplémentaires pour déterminer la sensibilité des micro-organismes aux antibiotiques. L'examen direct du prélèvement trachéal ou mieux d'un échantillon distal à partir du liquide de recueil du LBA peut s'avérer très utile en montrant la présence ou l'absence de micro-organismes, et en cas de présence de germes s'il s'agit de cocci et/ou de bacilles et leur localisation intraleucocytaire (Figure 61-3). Cet examen n'est pas disponible dans tous les centres ou sur la totalité du nycthémère. Des techniques moléculaires (par exemple par PCR) dans le but d'obtenir un diagnostic rapide et automatisé sont en cours de développement et d'évaluation.

Avantages et inconvénients de chacune des stratégies

La stratégie « clinique » fondée sur les données de l'examen clinique et les cultures qualitatives des sécrétions trachéales est une stratégie largement utilisée à travers le monde car elle est simple et peu coûteuse et parce qu'elle ne fait guère courir le risque de ne pas traiter un malade ayant une PAVM. Mais elle a trois inconvénients majeurs. Le premier est celui de donner une antibiothérapie non justifiée avec les effets délétères induits vis-à-vis du malade et de l'écologie bactérienne de l'unité, le deuxième est celui de donner une antibiothérapie trop large, avec impossibilité de réduire le spectre de l'antibiothérapie, le troisième est le risque de faire méconnaître la véritable origine de la fièvre ou des nouvelles images pulmonaires. Même si cette stratégie est considérée comme sensible, elle peut passer à côté d'infections ayant un tableau clinique atypique ou « peu parlant », souvent chez des malades très sévères, en défaillance polyviscérale.

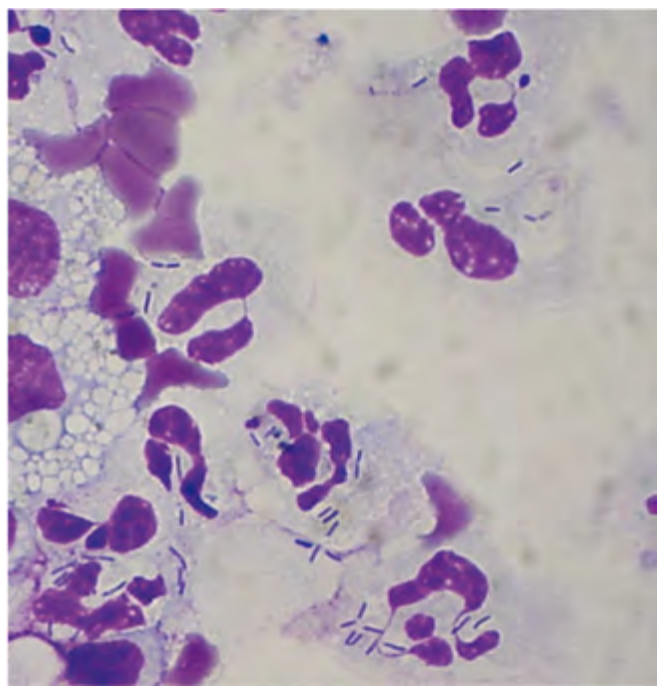


Figure 61-3 Pastille de cytocentrifugation obtenue à partir de l'examen direct d'un lavage broncho-alvéolaire chez un malade ayant une infection à bacilles à Gram négatif (*P. aeruginosa*). Noter le caractère intracellulaire (polynucléaires neutrophiles) des bactéries.

La stratégie « invasive » est privilégiée par notre équipe, en particulier un protocole fondé sur la réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire guidé par fibroscopie, avec un examen direct immédiat de pastille de cytocentrifugation et une culture quantitative. D'autres équipes utilisent un système de prélèvement distal protégé ou une brosse télescopique. Ces approches invasives sont certes plus coûteuses initialement mais elles ont beaucoup d'autres avantages. L'examen direct des pastilles de cytocen-trifugation permet d'identifier la quasi-totalité des patients nécessitant un nouveau traitement antibiotique en montrant des germes à l'examen et la présence de cellules infectées. Il per-met aussi d'orienter l'antibiothérapie initiale en se basant sur les caractéristiques morphologiques des germes colorés par la coloration de Gram ou de Diff-Quik. Le lavage broncho-alvéo-laire permet également la recherche d'autres agents pathogènes en fonction du contexte : *Pneumocystis*, mycobactéries, cham-pignons et levures, virus. Une telle stratégie, quand elle est respectée, permet de diminuer considérablement la quantité d'antibiotiques en permettant notamment d'arrêter une anti-biothérapie non justifiée ou de réduire le spectre de l'antibiothé-rapie (désescalade). De plus, elle permet de chercher d'emblée une autre cause à la fièvre ou à la dégradation du patient si les examens bactériologiques pulmonaires s'avèrent négatifs. Les risques de la fibroscopie chez un malade ventilé sont faibles à condition que l'examen soit réalisé par un opérateur entraîné, chez un patient sous sédation et curarisé par un curare d'action courte, en maintenant une ventilation efficace grâce à une rotule occlusive, sous FiO_2 élevée et sous surveillance continue de la saturation artérielle.

Un protocole dégradé, sans fibroscopie, est toujours possible et devrait être réalisé chaque fois que se discute la mise en route d'une antibiothérapie chez un malade de réanimation. Il peut être notamment justifié soit parce que l'état hémodynamique ou respiratoire du malade est particulièrement précaire, soit en raison de contraintes locales. Le prélèvement est alors réalisé à l'aveugle par aspiration trachéale, par lavage broncho-alvéolaire ou un des systèmes de prélèvements protégés commercialisés et envoyés immédiatement au laboratoire pour cultures quantitatives ou semi-quantitatives. Même si leur sensibilité est probablement légèrement inférieure, notamment parce que l'on peut manquer la zone infectée, de multiples travaux ont montré que ces techniques avaient des performances proches de celles des techniques sous fibroscopie.

Performances des cultures de prélèvements bronchopulmonaires en fonction du type de prélèvement

Le Tableau 61-III résume les performances de chacun des tests [1]. En pratique courante, l'interprétation des seuils doit tenir compte des données cliniques, de la qualité du prélèvement et de la performance du laboratoire.

Tableau 61-III Sensibilité et spécificité des cultures en fonction de la technique d'échantillonnage utilisée et des seuils habituellement retenus comme limite de leur positivité (d'après [2]).

Type de prélèvements	*Seuil de culture (ufc/mL)*	*Sensibilité m ± ds (extrêmes)*	*Spécificité m ± ds (extrêmes)*
Aspiration trachéale qualitative	NA	(57 %-88 %)	(14 %-33 %)
Aspiration trachéale avec culture quantitative	$\geq 10^6$	76 ± 9 % (38 %-82 %)	75 ± 28 % (72 %-85 %)
Échantillonnage distal non fibroscopique*	$\geq 10^3$	(63 %-100 %)	(66 %-96 %)
BTP sous fibroscopie	$\geq 10^3$	66 ± 19 % (33 %-100 %)	90 ± 15% (50 %-100 %)
LBA sous fibroscopie	$\geq 10^4$	73 ± 18% (42 %-93 %)	82 ± 19% (45 %-100 %)

BTP : brosse téléscopique protégée ; LBA : lavage broncho-alvéolaire ; UFC : unité formant colonie.
*Prélèvement distal protégé type Combicath™, LBA réalisé en aveugle ou mini-lavage, etc.

Différents scores diagnostiques de pneumonie nosocomiale ont été proposés, le plus cité est le *clinical pulmonary infection score* (CPIS). Ce score est fondé sur la température, les leucocytes, l'aspect des aspirations trachéales, le rapport PaO_2/FiO_2, l'aspect du cliché thoracique et les cultures semi-quantitatives des sécrétions trachéales. Ces valeurs sont comprises entre 0 et 12, la meilleure valeur opérationnelle est obtenue lorsqu'il est supérieur à 6. Une comparaison de ce score avec des prélèvements « invasifs » avait montré sa faible spécificité, conduisant à traiter par excès trop de patients [20].

Cas où le patient est déjà sous antibiotiques

Deux situations doivent être clairement différenciées. La première correspond à celle d'un malade qui développe un tableau compatible avec une PAVM alors qu'il reçoit des antibiotiques depuis plusieurs jours, quelle qu'en soit la raison. Dans ce cas de figure, les bactéries responsables de l'infection pulmonaire sont résistantes aux antibiotiques en cours dans la très grande majorité des cas, et par conséquent la réalisation de prélèvements pulmonaires et leur résultat sont pertinents et valides.

En revanche, si le traitement antibiotique vient d'être instauré ou modifié, en pratique dans les 48 heures précédentes, le prélèvement pulmonaire a de fortes chances d'être négatif alors que le malade développe une authentique infection, décapitée par le traitement instauré avant les prélèvements. Dans ces conditions, l'interprétation des résultats du LBA, ou de toute autre technique de prélèvement, doit en tenir compte. En pratiquant ainsi, on fait courir le risque de décapiter une infection vraie. Chez tout patient en réanimation, il est donc impératif de réaliser préalablement des prélèvements à visée bactériologique (en particulier une hémoculture, un prélèvement pulmonaire et tout autre site cliniquement pertinent) chaque fois que l'on va instaurer ou modifier une antibiothérapie.

Traitement des PAVM

Quand débuter un traitement ?

La pneumonie acquise sous ventilation étant une infection potentiellement grave, elle doit être traitée le plus rapidement possible. Plusieurs études ont montré l'intérêt pronostique d'une antibiothérapie rapidement instaurée et d'emblée appropriée [1, 2, 21, 22]. En revanche, une fièvre isolée ne justifie pas en soi une indication à une antibiothérapie. De même, la simple colonisation des voies aériennes chez un malade ventilé mécaniquement n'est pas non plus une indication.

En pratique, nous proposons l'arbre décisionnel décrit dans la Figure 61-4. D'autres algorithmes existent [22]. Le point capital est que la démarche, diagnostique et thérapeutique, soit définie par un protocole de service et que ce protocole soit adopté et respecté par l'ensemble de l'équipe. Les points importants de cette démarche sont : 1) un seuil de suspicion particulièrement bas chez certains patients à risque (SDRA, immunodéprimés...) ; 2) l'obtention d'un examen direct du prélèvement bronchopulmonaire, parfois négligé à tort, avant toute modification ou introduction d'une antibiothérapie ; 3) l'obtention de cultures quantitatives ; 4) la réévaluation du traitement empirique initial dès J2 ou J3 pour, soit arrêter le traitement si l'infection n'est pas confirmée, soit réduire le spectre de l'antibiothérapie en fonction des données de l'antibiogramme.

Antibiothérapie probabiliste initiale

Elle doit également être définie par un protocole établi par les médecins du service. Les choix sont fonction de la population prise en charge dans l'unité, de l'environnement microbien du moment et des recommandations d'experts ou de sociétés savantes. Les schémas thérapeutiques proposés par les experts sont fondés sur le contexte clinique, en particulier la durée d'hospitalisation ou de ventilation précédant l'épisode, les traitements antibiotiques reçus auparavant par le patient, la colonisation éventuelle par une bactérie multirésistante et des résultats de prélèvements respiratoires antérieurs [1, 2, 3, 10]. Ce dernier paramètre ne permet pas de choisir l'antibiothérapie initiale avec une sécurité absolue [23], cependant des auteurs ont montré que la culture d'aspirations trachéales réalisée deux fois par semaine pouvait permettre d'obtenir un taux d'adéquation de l'antibiothérapie initiale très élevé, au prix d'un surcoût de laboratoire. Enfin, il est le plus souvent sage de prescrire un antibiotique dont la classe est différente de celle de l'antibiotique reçu dans les jours précédents par le malade. Le Tableau 61-IV donne un exemple de protocole d'antibiothérapie initiale, il n'est qu'indicatif et doit être adapté à la situation locale.

Adaptation du traitement et son optimisation

Un traitement optimisé signifie un traitement adapté à la sensibilité des micro-organismes mais aussi le respect des règles de pharmacocinétique et de pharmacodynamie (voie d'administration, intervalles entre chaque dose, adaptation des posologies en cas d'altération de la fonction rénale ou hépatique, pénétration dans le tissu infecté...). C'est aussi donner la molécule adaptée avec le spectre le plus étroit, pendant une durée la plus courte possible sans faire courir le risque d'échec ou de rechute, et enfin avec le coût le plus faible.

Pour les antibiotiques classés comme temps-dépendants, pénicillines et céphalosporines, le paramètre pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) important est la fraction de temps située au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) entre les doses. Cette fraction doit être supérieure à 50 %.

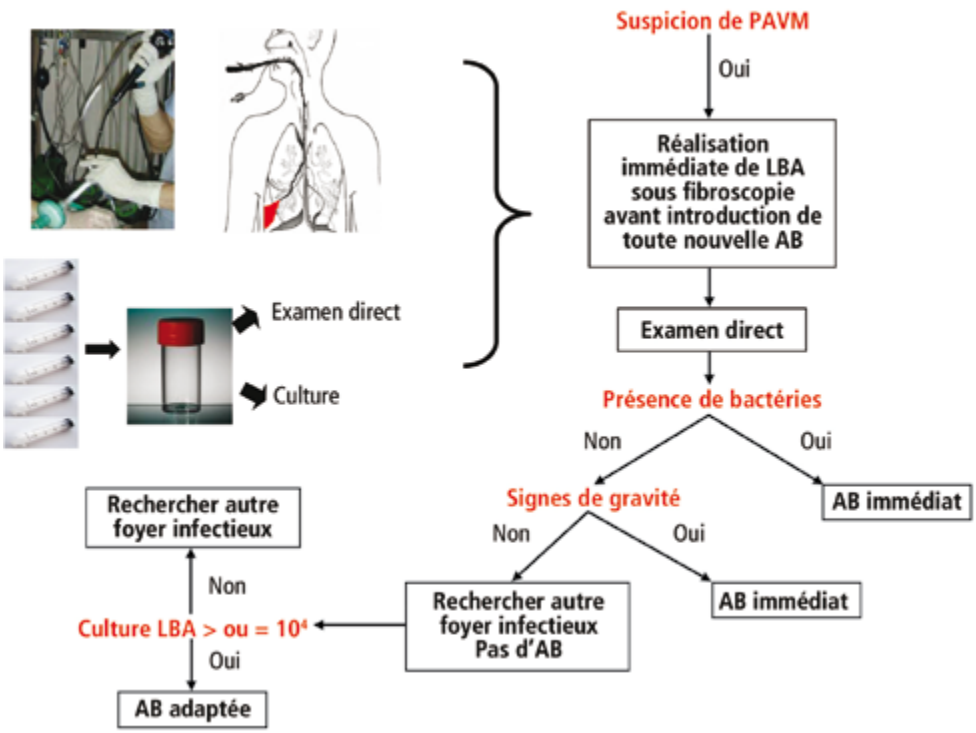


Figure 61-4 Exemple de stratégie diagnostique « invasive ».
AB : antibiothérapie ; LBA : lavage broncho-alvéolaire ; PAVM : pneumonie acquise sous ventilation mécanique.

Tableau 61-IV Propositions d'antibiothérapies initiales en cas de suspicion de pneumonies acquises sous ventilation mécanique*.

Indications	*Bactéries habituellement en cause*	*Antibiothérapie empirique initiale*
PAVM précoce (< 5-7 jours de VM) **Et** **Sans** antibiothérapie préalable ni facteur de risque pour la présence d'une bactérie multirésistante (BMR)	• Streptocoques • *S. aureus* méticilline sensible • *H. influenzae* • *Moraxella catarrhalis*, entérobactéries sensibles, anaérobies	• Céfotaxime, ceftriaxone ou • Amoxicilline + acide clavulanique • ± Une injection d'aminoside si sepsis sévère
PAVM tardive (≥ 5-7 jours de VM) **et/ou** **Avec** antibiothérapie préalable Ou autre facteur de risque pour la présence d'une BMR	• Entérobactéries, y compris entérobactéries du groupe 3 (*Enterobacter, Citrobacter freundii, Serratia, Proteus indole +, Morganella, Providencia*) • Entérobactéries BLSE • *Pseudomonas aeruginosa* • *Acinetobacter baumannii* • *S. aureus* méticilline résistant • Autre	Une des 4 bêtalactamines • Pipéracilline + tazobactam • Ceftazidime • Carbapénemes (imipénem, méropénem, doripénem) • Céfépime + Un aminoside (amikacine) ± Vancomycine si malade porteur de SARM, ou forte prévalence dans l'unité, ou venant de soins de suite/long séjour, hémodialysé chronique Ou patient en état de choc (et présence de cocci à Gram positif à l'examen direct)

*Ces propositions ne sont données qu'à titre indicatif et doivent être adaptées à l'épidémiologie de chaque unité de réanimation.
BLSE : bétalactamase à spectre étendu ; BMR : bactérie multirésistante ; PAVM : pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; SARM : *S. aureus* résistant à la méticilline.

Des études récentes ont également montré l'intérêt d'optimiser la durée d'administration ou même en perfusant de façon continue l'antibiotique quand la stabilité de la molécule le permet. Pour les antibiotiques concentrations-dépendants, aminosides, fluoroquinolones, le paramètre PK/PD le plus important est l'obtention d'un rapport pic d'antibiotique sur CMI supérieur à 8 ou 10 ou un rapport aire sous la courbe /CMI supérieur à 100 ou 125. En pratique quotidienne, ces rapports sont rarement regardés, ils peuvent s'avérer intéressants devant des infections à germes particulièrement résistants.

L'intérêt de la stratégie diagnostique qualifiée d'invasive trouve ici tout son intérêt dans la possibilité d'adapter au plus juste l'antibiothérapie, c'est-à-dire de donner la molécule avec un spectre « nécessaire et suffisant » et ainsi de diminuer l'utilisation de molécules à spectre très large (carbapénems, céphalosporines de type céfépime ou ceftazidine ou des associations de pénicillines avec des bactams) ou des molécules dirigées contre des staphylocoques résistants à la méticilline (glycopeptides et linézolide). Cette « désescalade » devrait au moins permettre de diminuer significativement la consommation d'antibiotiques à large spectre, diminuer les coûts et préserver l'efficacité de ces molécules [22].

Des politiques volontaristes, par exemple en limitant l'utilisation de molécules diffusant bien dans les tissus mais induisant fréquemment des résistances, telles que les fluoroquinolones, ont également montré leur intérêt pour essayer de ralentir la diffusion de souches multirésistantes sans nuire au pronostic.

Monothérapie ou bithérapie

Une association d'antibiotiques permet d'élargir le spectre et peut être synergique, augmentant ainsi la vitesse de bactéricidie. En réalité, peu d'études ont montré un intérêt pronostique à recourir systématiquement à une bithérapie, en dehors des bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa*. Quoi qu'il en soit, une association semble logique initialement en cas de pneumonie tardive ou bien lorsqu'on sait que le malade est porteur de bactéries multirésistantes. En revanche, au-delà du troisième jour, lorsque le ou les germes ont été identifiés et leur sensibilité aux antibiotiques donnée par le laboratoire, l'utilité de poursuivre une bithérapie n'est pas démontrée. En effet, aucun essai randomisé ou étude de cohorte n'a réussi à montrer un bénéfice quelle que soit l'infection chez des malades non neutropéniques.

Durée du traitement

Il n'existe pas de consensus, cependant ces dix dernières années ont vu la parution d'essais randomisés montrant que des traitements plus courts étaient aussi efficaces et entraînaient moins d'effets secondaires pour le patient et l'écologie bactérienne des unités de réanimation [24, 25]. Ainsi les traitements prolongés, supérieurs à 10 jours – la règle il y a 15 ans – ne sont encore justifiés qu'en cas d'abcès du poumon, d'une infection survenant sur un terrain sévèrement débilité ou immunodéprimé ou quand l'infection est due à des germes associés à des taux élevés d'échecs ou de rechutes, tels *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, et *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. Pour toutes les autres situations, en particulier quand il s'agit de bactéries considérées comme très sensibles aux antibiotiques (*S. aureus* sensible à la méticilline, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus* sp.), un traitement d'environ une semaine est habituellement suffisant.

En pratique, deux attitudes peuvent se discuter. La première est de décider une durée du traitement a priori, comme dans un essai qui comparait 8 jours versus 15 jours de traitement [25]. Cet essai avait montré une moindre consommation d'antibiotiques et une équivalence en termes de mortalité et de rechutes infectieuses. Cependant lorsqu'un *Pseudomonas aeruginosa* était impliqué dans l'infection, le taux de rechutes était plus élevé, atteignant 40,6 % dans le bras court versus 25,4 % dans le bras traité 15 jours. L'autre attitude est d'adapter la durée pour chaque patient en fonction des germes en cause et de l'évolution clinique, en s'aidant éventuellement de l'évolution de biomarqueurs comme dans les infections communautaires [26]. Ainsi, un essai

récent a montré que l'évolution de la procalcitonine (PCT) peut aider le médecin dans sa décision d'arrêter l'antibiothérapie avec un degré de confiance élevé [24]. L'arrêt de l'antibiothérapie était fortement encouragé après 72 heures de traitement si la PCT était < 0,25 ng/mL, ou était entre 0,25-0,5 ng/mL ou diminuait de plus de 80 %, comparée au premier jour. À l'inverse, si la PCT restait ≥ 0,5 ng/mL ou tant qu'elle ne décroissait pas de 80 %, l'arrêt de l'antibiothérapie était fortement déconseillé. Cette stratégie semble applicable à la gestion des PAVM. Ainsi, parmi les malades inclus dans l'essai « Prorata », 141 avaient une PAVM (66 dans le groupe contrôle et 75 dans le groupe PCT). Dans ce sous-groupe de PAVM, les résultats étaient identiques à ceux trouvés dans la population globale, avec en particulier le même taux de récurrence (12 %), le même taux de surinfection (48 % versus 42 %), le même taux de mortalité à J60 (30,7 % versus 33,3 %, p = 0,73). Un autre essai randomisé a inclus 101 PAVM et a comparé deux stratégies d'arrêt de l'antibiothérapie, l'une fondée sur des *guidelines* (groupe contrôle), l'autre sur l'évolution des concentrations de PCT. Dans ce dernier bras, l'application de l'arbre décisionnel fondé sur les valeurs de PCT a permis d'augmenter le nombre de jours sans antibiotique à J28 par rapport au groupe contrôle sans modifier le pronostic. Finalement, des traitements d'une durée comprise entre 5 et 10 jours se sont avérés aussi efficaces que des traitements beaucoup plus prolongés. De plus, plusieurs travaux ont montré que les rechutes ou les récidives survenaient à distance de la fin du traitement antibiotique et que les facteurs principalement associés à l'échec étaient des facteurs qui témoignaient de la gravité de l'atteinte pulmonaire, obligeant à poursuivre la ventilation mécanique par voie endotrachéale, et au terrain, en particulier les patients immunodéprimés [15]. La possibilité de sevrer définitivement un malade de son respirateur est donc l'élément probablement le plus important pour affirmer que le patient est guéri et ne rechutera pas.

Cas particuliers

Le premier concerne les pneumonies dues à des BGN non fermentant *(Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*) souvent multirésistants. La sensibilité vis-à-vis des molécules à large spectre (pénems, piperacilline-tazobactam, ceftazidime) étant souvent imprévisible, une bithérapie initiale associant l'une des molécules citées et l'amikacine paraît une attitude prudente. Ces bactéries sont quelquefois (quasi) totalement résistantes. Une des seules possibilités thérapeutiques est alors la colimycine. Celle-ci peut être utilisée par voie intraveineuse mais une autre voie d'administration privilégiée par les experts consiste à la délivrer sous forme d'aérosols ou d'instillation intratrachéale [17].

Le deuxième problème est constitué par les pneumonies dues à des entérobactéries porteuses de BLSE. Le traitement habituel associe initialement un pénem et l'amikacine. L'amikacine peut également être administrée en aérosols, avec l'obtention de fortes concentrations locales. L'activité inconstante de l'ertapénem sur les bactéries BLSE impose de tester la sensibilité de l'agent pathogène avant de recourir à cette molécule. Devant l'extension de ces bactéries BLSE, des alternatives antibiotiques peuvent être discutées avec le bactériologiste mais à notre connaissance aucune n'a été validée par un essai, ou même une expérience clinique solide.

Enfin, le troisième cas particulier concerne le traitement des pneumonies à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. Plusieurs essais avaient déjà souligné l'intérêt du linézolide dans cette pathologie, mais c'est un essai randomisé récent, en double aveugle, comparant un traitement par vancomycine avec obtention d'une résiduelle à 15 µ/L versus linézolide, deux fois 600 mg/24 h, qui a montré la supériorité du linézolide en termes de guérison clinique et bactériologique [28]. L'incidence des effets secondaires était également moindre avec le linézolide, en revanche, il n'y avait pas de différence en termes de mortalité et le coût unitaire était 10 fois supérieur.

Prévention des PAVM [3, 29]

Mesures préventives non spécifiques

Ces mesures essentielles s'intègrent dans un programme général de lutte contre les infections nosocomiales et concernent l'architecture de la réanimation, les matériaux, le nombre et la qualité des infirmières, la formation et la motivation de l'équipe, la surveillance des infections, l'entretien du matériel de ventilation, le respect des procédures de soins et la définition d'une politique d'utilisation des antibiotiques. Une vaccination annuelle systématique contre la grippe devrait être fortement recommandée à l'ensemble du personnel. Une politique restrictive transfusionnelle pourrait permettre de diminuer les complications infectieuses nosocomiales, en particulier respiratoires. Il faut également éviter l'aggravation des lésions respiratoires par une ventilation mécanique trop agressive avec des volumes courants trop élevés.

Mesures préventives spécifiques

La première est la réduction de la durée d'exposition au risque. Plusieurs études ont démontré que la ventilation non invasive en évitant la mise en place d'une prothèse endotrachéale permettait de diminuer l'incidence des pneumonies nosocomiales, mais cette technique n'est possible que pour une proportion limitée de patients. Pour les autres malades, toutes les mesures permettant de raccourcir la durée de la ventilation mécanique sont a priori bénéfiques telles que l'interruption quotidienne de la sédation, la titration de la sédation analgésie en fonction d'objectifs prédéfinis et fondée sur le monitorage de scores validés, ou l'application d'un protocole de sevrage de la ventilation. La position du malade joue également un rôle car le décubitus dorsal strict augmente la colonisation bronchique en cas d'alimentation entérale. Cependant, le positionnement recommandé à 45 ° est très difficile à obtenir en pratique et bien souvent l'angulation moyenne oscille entre 15 ° et 25 ° au mieux.

D'autres mesures concernent directement la gestion des voies aériennes. Ainsi, le maintien d'un niveau de pression du ballonnet entre 20 et 35 cmH_2O diminue les micro-inhalations tout en évitant l'ischémie de la muqueuse trachéale. La qualité et la forme des matériaux de la sonde d'intubation peuvent influencer l'importance des micro-inhalations : le risque de fuite est moindre avec un ballonnet en polyuréthane de forme ovale. L'application d'une PEP à 5 cmH_2O semble augmenter l'étanchéité des ballonnets. L'efficacité de sondes d'intubations imprégnées d'une substance antiseptique est encore peu étudiée, mais une sonde recouverte par une substance argentaffine a montré une réduction de la colonisation trachéale et une baisse de l'incidence des pneumonies nosocomiales dans un essai randomisé. L'aspiration des sécrétions oropharyngées sous-glottiques, par l'intermédiaire d'un orifice situé sur sa face postérieure, au-dessus du ballonnet, a montré dans six essais randomisés une diminution du risque de développer une pneumonie mais sans effet significatif sur la durée de séjour et la

mortalité [30]. En revanche, l'utilisation des systèmes d'aspiration clos ne réduit pas l'incidence des pneumonies, résultat confirmé par des méta-analyses, et le bénéfice suggéré vis-à-vis du risque de transmission croisée a été remis en cause récemment. Il est aujourd'hui clairement démontré que le changement quotidien des circuits du ventilateur n'est pas nécessaire et même délétère. Le changement systématique du filtre échangeur de chaleur et d'humidité toutes les 48 heures par rapport à un changement effectué uniquement à la demande ne réduit ni la colonisation trachéobronchique ni l'incidence des pneumonies. Il n'existe pas non plus de différence en fonction du système de réchauffement et d'humidification des circuits. Enfin, la réalisation d'une trachéotomie précoce ne réduit pas l'incidence des PAVM.

La gestion des voies digestives est un autre site d'action possible. Si la présence d'une sonde gastrique est reconnue comme un facteur de risque de pneumonie, ni le fait de placer la sonde en aval du pylore, ni l'utilisation de sondes de faible calibre, ni la réalisation d'une gastrostomie n'ont montré d'effets bénéfiques sur l'incidence des PAVM. L'utilisation de médicaments bloquant la sécrétion gastrique (anti-H_2 et inhibiteurs de la pompe à protons) favorise la prolifération microbienne gastrique et peut constituer un facteur de risque de pneumonie nosocomiale bien que ce risque n'ait pas été retrouvé dans un grand essai multicentrique. Il existe un consensus actuel pour admettre que les traitements anti-ulcéreux prophylactiques ne se justifient que chez les patients à haut risque et pour des périodes courtes. La stabilisation du patient et la reprise d'une alimentation entérale sont considérées comme les meilleurs traitements préventifs des ulcérations gastro-duodénales et les différences dans l'incidence de survenue des pneumonies en fonction du traitement prophylactique choisi se situent à la marge. Enfin, s'il semble logique de privilégier l'introduction des sondes gastriques par la bouche, il n'est pas certain que cette mesure permette de diminuer réellement les sinusites bactériennes et a fortiori les pneumonies nosocomiales.

La décontamination oropharyngée par application locale d'un antiseptique (chlorhexidine ou povidone iodée) ou par des antibiotiques topiques a pour but de réduire la flore locale considérée comme responsable de la majorité des pneumonies nosocomiales. Trois méta-analyses évaluant l'intérêt d'une décontamination du carrefour oropharyngé par des antiseptiques et en particulier par de la chlorhexidine ont confirmé une réduction de l'incidence des pneumonies mais sans réduction de la durée de ventilation mécanique ou la mortalité [31]. La décontamination digestive dite sélective associe des antibiotiques « topiques », combinant le plus souvent de la polymixine, un aminoside et de l'amphotéricine B. Ces molécules, non absorbables par voie digestive, sont efficaces sur les BGN mais sans activité sur la flore anaérobie. Une antibiothérapie systémique immédiatement active sur les germes habituels de l'oropharynx est souvent prescrite les trois ou quatre premiers jours dans le but de prévenir les pneumonies précoces. Cette technique de prévention diminue l'incidence des pneumonies nosocomiales dues à des BGN, en particulier dans certaines populations de malades (comateux, polytraumatisés, après certaines chirurgies) et réduirait la mortalité d'environ 10 % [32]. Mais elle est considérée avec une grande méfiance par beaucoup car elle pourrait favoriser l'émergence de coccis résistants.

En pratique, l'application quotidienne de toutes ces mesures est difficile et seul un programme de prévention fondé sur la mise en place de plusieurs mesures complémentaires (programmes multifacettes ou *bundle of care*) avec retour d'information au personnel en temps réel a possiblement une chance de réduire l'incidence des PAVM [33]. Quoi qu'il en soit, il paraît illusoire de penser qu'on puisse atteindre un objectif « zéro pneumonie » en raison de la gravité des patients, de l'effondrement de leurs défenses immunitaires et de la nécessité de poursuivre une ventilation mécanique souvent de façon très prolongée chez beaucoup d'entre eux.

Trachéobronchites associées à la ventilation mécanique

Cette entité reste encore un sujet de controverse, mais il semble qu'elle correspond à des tableaux présentés par des malades de réanimation intubés-ventilés. Elle se caractérise par une association de signes cliniques similaires à ceux des PAVM mais sans nouvelle image radiologique et, lorsque des cultures quantitatives sont faites, par un inoculum habituellement juste au-dessous des seuils définissant les PAVM. Les *Pseudomonas aeruginosa*, souvent multirésistants, semblent plus particulièrement impliqués dans ces tableaux. Un traitement antibiotique bref, notamment par aérosols, peut se discuter en particulier lorsqu'une dégradation même discrète de l'état du patient ne trouve pas d'autre explication.

Pneumonies nosocomiales chez les malades non ventilés

À l'opposé de la pléthore d'études s'intéressant aux pneumonies acquises sous ventilation mécanique, les pneumonies acquises en réanimation ou dans un autre service de l'hôpital chez des patients non ventilés artificiellement n'ont fait l'objet que de très rares publications.

Physiopathologie

Les mécanismes sont globalement les mêmes que ceux expliquant les PAVM. L'inhalation de la flore oropharyngée est le mécanisme le plus fréquent. En effet, les inhalations, possibles chez tous les patients durant le sommeil, sont normalement peu abondantes, mais peuvent devenir plus fréquentes dans certaines situations : troubles de conscience, troubles de déglutition, en particulier en postopératoire après anesthésie générale. Si l'inoculum bactérien est important et les défenses pulmonaires affaiblies, la pneumonie peut survenir. La contamination par voie aérienne est peu fréquente et intéresse certains germes particuliers tels qu'aspergillose, tuberculose, virose. Des contaminations par aérosolisation d'eau contaminée ont été rapportées à propos des légionelloses, mais sont devenues très rares grâce aux mesures de surveillance imposées aux hôpitaux. Les autres contaminations par voie hématogène ou par contiguïté avec un foyer infectieux semblent anecdotiques.

Épidémiologie

Comme il a déjà été souligné dans l'introduction, les données sont relativement pauvres et de qualité inférieure à celles obtenues pour les PAVM. Cependant, cette pathologie apparaît de plus en plus fréquente du fait de l'augmentation de la population âgée, des patients immunodéprimés et de la réalisation de gestes

agressifs. La dispersion des cas rend leur étude difficile. La réalisation de procédures diagnostiques invasives est rare. Le diagnostic s'appuie sur la réalisation d'hémocultures, très rarement positives dans cette pathologie, et/ou l'analyse d'une expectoration dont on connaît les limites.

Ces études ont montré une proportion élevée de germes communautaires et de germes de l'environnement et une proportion moindre de BGN non fermentant [34]. Les données spécifiques aux malades hospitalisés en réanimation mais non intubés sont encore plus rares. Cependant, une étude récente a montré que si ces patients étaient moins sévères que les malades intubés-ventilés, que le délai de survenue par rapport à l'admission était plus court, et que l'isolement des bactéries responsables de la pneumonie était fait plus rarement (33 % versus 50 %), la distribution relative des germes était similaire chez les malades non ventilés et les ventilés, suggérant que l'étiologie des pneumonies acquises en réanimation n'était pas dépendante de l'intubation et de la ventilation. Cette donnée est à relativiser en raison de la qualité discutable des prélèvements réalisés dans cette étude. En effet, l'isolement était essentiellement réalisé à partir de l'expectoration. Un LBA sous fibroscopie n'a été réalisé que chez 8 % des patients [35].

Facteurs de risque

Les facteurs exogènes sont identiques à ceux des PAVM, en dehors de l'absence d'une sonde d'intubation orotrachéale. Les facteurs endogènes sont en particulier liés à l'âge, au niveau de dépendance, à certaines comorbidités (troubles de déglutition, BPCO, immunodépression) et à la pathologie aiguë.

Diagnostic

C'est généralement l'apparition de signes respiratoires dans un tableau associant fièvre et dégradation de l'état général qui oriente la recherche. Le tableau initial peut être d'emblée sévère avec détresse respiratoire ou état de choc. L'examen paraclinique le plus utile et le plus simple à obtenir demeure encore la radiographie du poumon. Le scanner thoracique serait probablement l'examen le plus sensible, mais il est rarement réalisé actuellement dans cette indication. Les examens biologiques standards, y compris les marqueurs tels que CRP et PCT, ne sont pas spécifiques et donc très peu utiles.

Les examens bactériologiques seraient les seuls examens à valeur d'orientation diagnostique s'ils étaient réalisés au niveau du foyer pulmonaire. En pratique, soit pour des raisons logistiques, soit parce que l'état du patient est jugé comme trop précaire, des prélèvements profonds réalisés sous fibroscopie par lavage bronchoalvéolaire ou brosse téléscopique protégée sont rarement faits. Finalement, les prélèvements se limitent à l'analyse d'une expectoration ou d'une aspiration trachéale transglottique et une hémoculture, plus éventuellement une antigénurie légionnelle si le contexte est évocateur.

Microbiologie

Puisque des prélèvements de bonne qualité sont rarement disponibles, c'est le plus souvent sur des données épidémiologiques que s'appuiera le traitement antibiotique. La distribution dépend de l'écologie locale et du délai de survenue de la pneumonie par rapport à l'admission. Ainsi, les pneumonies précoces sont là encore dues à des germes de type communautaire alors que les infections tardives sont plus fréquemment dues à des BGN (entérobactéries, *Pseudomonas*) et des staphylocoques. De même, ces pneumonies sont souvent polymicrobiennes, y compris avec des anaérobies. Des agents pathogènes inhabituels sont à évoquer chez certains patients fortement immunodéprimés ou neutropéniques.

Traitement

Le traitement doit être initié précocement. Il sera probabiliste initialement, mais le restera bien souvent du fait de l'absence de documentation bactériologique de qualité. Si la pneumonie survient dans les tous premiers jours, chez un patient n'ayant pas reçu d'antibiothérapie dans les semaines précédentes et sans facteur de risque particulier, des antibiotiques de type amoxicilline ± acide clavulanique ou des céphalosporines de troisième génération peuvent être prescrits, mais le plus souvent la situation oblige à prescrire des antibiotiques à spectre large (pipéracilline + tazobactam, pénems...), en particulier en raison d'une antibiothérapie préalable. L'impossibilité de réduire le spectre de l'antibiothéra-pie initiale en l'absence de culture de bonne qualité rend impé-ratif de limiter la durée du traitement. Les recommandations qui proposaient une durée de 15 jours ne semblent pas justifiées si l'on considère les données acquises récemment avec les PAVM. Un traitement ne dépassant pas une semaine devrait suffire dans la majorité des cas et pourrait être guidé sur l'évolution d'un bio-marqueur tel que la PCT, en soulignant qu'il n'existe pas actuellement de données spécifiques concernant cette pathologie dans la littérature.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:867-903.
2. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:388-416.
3. Masterton RG, Galloway A, French G, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British society for antimicrobial chemotherapy. J Antimicrob Chemother. 2008;62:5-34.
4. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. Respir Care. 2005;6:725-41.
5. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. Ann Intern Med. 1998;129:433-40.
6. Girou E, Brun-Buisson C, Taillé S, et al. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. JAMA. 2003;290:2985-91.
7. Park DR. The microbiology of ventilator-associated pneumonia. Respir Care. 2005;50:742-63.
8. Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, et al. National healthcare safety network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008,

10. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:531-9.
11. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:608-13.
12. Luyt CE, Combes A, Deback C, et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:935-42.
13. Papazian L, Fraisse A, Garbe L, et al. Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. Anesthesiology. 1996;84:280-7.
14. Heyland, DK, Cook DJ, Griffith L, et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The canadian critical trials group. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:1249-56.
15. Combes A, Luyt CE, Fagon JY, et al. Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med. 2007;35:146-54.
16. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. Crit Care Med. 2005;33:2184-93.
17. Combes A, Luyt CE, Trouillet JL, Chastre J. Controversies in ventilator-associated pneumonia. Semin Respir Crit Care. 2010;31:47-54.
18. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, et al. A. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. Ann Intern Med. 2000;132:621-30.
19. Luyt CE, Combes A, Trouillet JL, et al. Marqueurs sériques et alvéolaires de pneumonie acquise sous ventilation mécanique : pour qui, pourquoi, comment ? Réanimation. 2010;19:35-42.
20. Luyt CE, Chastre J, Fagon JY, et al. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. Intensive care Med. 2004;30:844-52.
21. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med. 2001;27:355-62.
22. Leone M, Garcin F, Bouvenot J, et al. Ventilator-associated pneumonia: breaking the vicious circle of antibiotic overuse. Crit Care Med. 2007;35:379-85.
23. Hayon J, Figliolini C, Combes A, et al. Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:41-6.
24. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2010;375:463-741.
25. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. JAMA. 2003;290:2588-98.
26. Luyt CE, Combes A, Trouillet JL, Chastre J. Value of the serum procalcitonin level to guide antimicrobial therapy for patients with ventilator-associated pneumonia. Semin Respir Crit Care Med. 2011;32:181-7.
27. Luyt CE, Combes A, Nieszkowska A, et al. Aerosolized antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia. Curr Opin Infect Dis. 2009;22:154-8.
28. Kunkel M, Chastre J, Kollef MH, et al. Linezolid versus vancomycin in the treatment of nosocomial pneumonia procven due to methicillin-resistant staphylococcus aureus. LB 49 IDSA 48th annual meeting Vancouver, oct 21-24; 2010 (abstract).
29. Lorrente L, Blot S, Rello J. Evidence on measures for the prevention of ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J. 2007;30:1193-207.
30. Lacherade JC, De Jonghe B, Guezennec P, et al. Intermittent subglottic secretion drainage and ventilator-associated pneumonia: a multicenter trial. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:910-7.
31. Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2007;334:889.
32. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. N Engl J Med. 2009;360:20-31.
33. Rello J, Lode H, Cornaglia G, Masterton R. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med. 2010;36:773-80.
34. Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Benett EE, et al. Microbiology of ventilator-associated pneumonia compared with that of hospital-acquired pneumonia. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007;28:825-31.
35. Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, et al. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:1533-9.

62 PNEUMOPATHIES COMMUNAUTAIRES

Marie VIGNAUD et Jean-Michel CONSTANTIN

Les pneumopathies communautaires représentent une pathologie infectieuse fréquente. Aux États-Unis, elles touchent 4 millions de personnes par an, avec une incidence de 258 cas/100 000 habitants, allant jusqu'à 962 cas/100 000 habitants pour les sujets de plus de 65 ans. Elles sont responsables de 600 000 hospitalisations par an. En France, on recense de 300 000 à 800 000 cas par an, dont 130 000 pneumopathies à pneumocoque. Leur prise en charge représente donc un enjeu majeur de santé publique. Le caractère communautaire est défini par l'acquisition en l'absence d'hospitalisation dans les 7 jours précédents, ou durant les 48 premières heures suivant l'admission à l'hôpital. Un sous-groupe de pneumopathies, dites liées aux soins, concerne les patients en contact fréquent avec le système de soins (dialysés chroniques, soins à domicile). Bien que communautaires, ces pneumopathies sont traitées comme des pneumopathies nosocomiales.

La gravité de la pathologie nécessite une prise en charge rapide. Si le diagnostic clinique est rarement problématique, la difficulté du diagnostic étiologique a été souvent soulignée [1]. À ce jour, on ne dispose d'aucun outil suffisamment sensible et spécifique, capable d'établir une identification rapide, fiable et non invasive du micro-organisme causal. De ce fait, une connaissance épidémiologique des agents en cause est indispensable à la prescription empirique. Aucun antibiotique n'est efficace sur l'ensemble des pathogènes potentiellement incriminé, aussi, l'antibiothérapie initiale repose sur une association dans les formes graves. La connaissance des facteurs de gravité est indispensable afin de décider d'une orientation correcte dans le parcours de soin.

Ce chapitre est orienté sur la prise en charge des pneumopathies graves nécessitant une hospitalisation et souvent une prise en charge en réanimation, chez l'adulte immunocompétent, à l'exclusion des mycobactéries.

Microbiologie

De nombreux pathogènes sont à l'origine des pneumopathies communautaires, cependant peu de germes sont responsables d'une majorité d'entre elles. *Streptococcus pneumoniae* est retrouvé dans plus de la moitié des cas de pneumopathies nécessitant une hospitalisation [2]. Les autres pathogènes occupent une place variable dans la littérature. Les bactéries typiques sont représentées par *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* et certaines entérobactéries. Les bactéries atypiques comprennent *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*. Enfin, selon les séries, les virus à tropisme respiratoire (VRS, *Influenzae*, *Para-influenzae*, adénovirus) représentent jusqu'à 38 % des causes [3]. Il est intéressant de noter une récente augmentation de la prévalence des virus dans les pneumopathies communautaires, d'une part du fait d'une amélioration des techniques de diagnostic, et d'autre part de l'émergence de nouvelles épidémies, comme le SRAS en 2002, et plus récemment, la grippe H1N1.

Les séries justifiant une admission en réanimation retrouvent le rôle prépondérant de *Streptococcus pneumoniae* (Tableau 62-I) [4]. *Haemophilus influenzae* est plus largement retrouvé au sein de populations bronchopathes chroniques. *Legionella pneumophila*, même s'il reste associé à une surmortalité, n'est retrouvé que dans moins de 10 % des cas [5]. Des publications plus récentes soulignent le rôle non négligeable de *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* [6].

Clinique

Une pneumopathie est une infection de l'espace alvéolaire, résultant de la rencontre d'un pathogène avec un hôte. Cette rencontre génère en fonction des caractéristiques génétiques de l'hôte et du pathogène, mais également en fonction de l'inoculum et du statut immunitaire de l'hôte, une réaction inflammatoire locale et

Tableau 62-I Pneumopathies communautaires : séries de réanimation. La fréquence des pathogènes est rapportée parmi les pneumopathies documentées microbiologiquement (d'après [4]).

	Feldman (1989)	*Lisboa* (2009)	*Liapikou* (2009)	*Martin-Loeches* (2010)
Patients (n)	132	254	134	102
Diagnostics effectués (%)	72	56	43	47
S. pneumoniae (%)	33	53	44	32
Legionella (%)	3	7	10	3
H. influenzae (%)	9	19	5	12
S. aureus (%)	2	7	5	24
Entérobactéries (%)	8	14	–	13
P. aeruginosa (%)	–	–	2	11
Mycoplasma (%)	1,5	–	2	–
Virus (%)			13	–
Autres (%)	–	12	19	5

systémique. Ce sont les effets de la réaction locale qui entraînent l'accumulation de cellules inflammatoires et de sécrétions dans les alvéoles, responsable de l'altération des échanges gazeux.

Le diagnostic doit être évoqué devant l'apparition d'une fièvre associée à des symptômes respiratoires. Une imagerie thoracique doit être réalisée afin de différencier une pneumopathie d'un autre diagnostic. Cependant, il arrive que les symptômes soient retardés, notamment chez le sujet âgé. Le contexte épidémiologique, le terrain, la sémiologie pulmonaire clinique et radiologique et les manifestations extrapulmonaires sont des éléments importants de la démarche diagnostique.

L'anamnèse est un élément majeur de l'orientation diagnostique (Tableau 62-II). Plusieurs études ont établi le rôle favorisant de l'alcool et du tabac dans les pneumopathies à pneumocoque [7], de même que l'existence d'une pathologie hépatique. L'âge inférieur à 60 ans et l'absence de comorbidités sont associés à une augmentation des pneumopathies virales et à germes atypiques [8]. Les pneumonies à *Pseudomonas aeruginosa* sont plus fréquentes chez les patients présentant des pathologies pulmonaires chroniques (BPCO, dilatation des bronches). La gravité initiale du tableau oriente vers le pneumocoque ou les bacilles à Gram négatif.

Le diagnostic clinique est facile en cas de forme typique. Les signes fonctionnels associent toux, expectoration purulente, douleur thoracique et dyspnée. Les signes physiques varient du râle bronchique au syndrome de condensation, associés à un syndrome infectieux franc avec frissons et malaise général. Classiquement, ces signes sont plus marqués dans les pneumopathies à pneumocoque, avec un début brusque, parfois horaire, associés à une expectoration dite « rouillée ». Suit une période d'état de 24 à 48 heures, associant fièvre, tachycardie, herpès buccal, et éventuellement extension extrapulmonaire (méningée, splénomégalie). Les pneumopathies à légionelle se caractérisent par un début brutal, une dissociation entre pouls et dyspnée et une atteinte bilobaire pouvant se compliquer de syndrome de détresse respiratoire aiguë. Les signes extrapulmonaires sont nombreux, associant céphalées, confusion ou coma, douleurs abdominales, diarrhées et myalgies. Les pneumopathies virales et à mycoplasme ont classiquement un début plus progressif, avec une fièvre moins intense et une toux sèche quinteuse. Des adénopathies, une conjonctivite bilatérale et des arthromyalgies sont souvent associées. Ces éléments de sémiologie respiratoire classique ont été bousculés par plusieurs études soulignant les pauvres valeurs prédictives positives et négatives de ces signes [9]. Ces difficultés sont accrues chez la personne âgée où la symptomatologie clinique, particulièrement la fièvre, est inconstante.

L'imagerie thoracique complète l'examen clinique et permet la distinction entre pneumopathies alvéolaires et interstitielles. Les pneumopathies à pneumocoque sont responsables d'une opacité alvéolaire en foyer (à tonalité hydrique, avec bronchogramme), dont le caractère systématisé est très évocateur. Une réaction pleurale associée est possible. L'atteinte de la légionellose est moins systématisée, avec des opacités alvéolaires floues, confluentes et arrondies. La bilatéralisation est possible. L'atteinte interstitielle concerne plutôt les pneumopathies virales et à germes atypiques, avec des images bilatérales de réticulation en nid d'abeille ou de micronodules disséminés, prédominant aux bases. Des images alvéolaires mal systématisées sont possibles. Néanmoins, ces formes classiques sont inconstantes et insuffisantes à établir un diagnostic étiologique formel. Là aussi, la spécificité est très mauvaise, surtout pour la radiologie pulmonaire, et il ne s'agit que d'orientations étiologiques.

Investigations microbiologiques et diagnostic étiologique

Cette spécificité médiocre de la clinique et de l'imagerie montre la nécessité d'un diagnostic microbiologique pour les formes les plus graves afin de permettre une adaptation de l'antibiothérapie. Aucune technique n'a une sensibilité et une spécificité parfaite, et de ce fait, plusieurs examens sont nécessaires (Tableau 62-III). Certains sont disponibles en routine, d'autres sont encore au stade de recherche clinique.

Hémocultures

Les hémocultures réalisées avant mise en route de l'antibiothérapie, ne sont positives que dans 5 à 15 % des cas dans les différentes études. Lorsque les hémocultures sont positives, *Streptococcus pneumoniae* est retrouvé dans 50 à 70 % des cas. Inversement, dans les pneumopathies à *Streptococcus pneumoniae*, 30 à 50 % ont des hémocultures positives [10]. Leur réalisation est recommandée en cas de gravité importante, ou de comorbidités (pathologies hépatiques, asplénisme). Des techniques récentes emploient la *polymerase chain reaction* (PCR) dans la détection des pneumocoques. Bien que non encore disponibles en routine, les résultats semblent prometteurs, la technique ayant une sensibilité deux fois plus importante. Elle permet également d'évaluer la sensibilité du germe à la pénicilline [11].

Tableau 62-II Orientation diagnostique selon le contexte.

Contexte	*Pathogène*
Âge < 60 ans	Virus, mycoplasme
Exposition animale	*Chlamydiae, Coxiella burnetii*
Absence de comorbidités	Virus, germes atypiques
Tabac	Légionelle, pneumocoque
Éthylisme	Pneumocoque
BPCO	*Pseudomonas aeruginosa*
Pathologie neurologique, inhalation	Entérobactéries
Sévérité	Pneumocoque, BGN
Source de contamination hydrique	Légionelle
Notion d'épidémie	Grippe

Tableau 62-III Apport des examens complémentaires.

	Bactéries		*Virus*	
	Isolement	*Antigène*	*Isolement*	*Antigène*
Hémoculture	+	–	–	+
Expectoration bronchique	+	+	±	–
Prélèvement distal protégé	+	+	±	+
Lavage alvéolaire	+	+	+	+
Sérologies	–	+	–	+
PCR	+	–	+	–
Urines	–	+	–	–
Liquide pleural	+	–	–	–

Expectoration

L'examen cytobactériologique des crachats a un rendement variable, fonction de la qualité du prélèvement, du conditionnement, du transport et de l'utilisation de critères de positivité. La qualité du prélèvement est évaluée par les critères de Bartlett, à la recherche d'une contamination salivaire. Une culture supérieure à 10^7 ufc/mL est considérée comme positive. Dans les pneumopathies à pneumocoque, lorsque le patient a reçu moins de 24 heures d'antibiotiques, certaines séries objectivent plus de 60 % de positivité à l'examen direct, et plus de 85 % en culture [12]. D'autres séries ont des résultats beaucoup moins spectaculaires ; par exemple en 2004, une large série de 1669 pneumopathies hospitalisées ne montrait que 14 % de positivité de l'ECBC [13]. Son intérêt est augmenté en cas de positivité pour des germes peu fréquents, comme *Staphylococcus aureus* ou les bacilles à Gram négatif, afin d'adapter l'antibiothérapie. La recherche de *Legionella pneumophila*, par immunofluorescence, a une sensibilité d'environ 30 % mais une spécificité proche de 100 %, lorsque le contexte est évocateur. Des techniques récentes utilisant la PCR ont prouvé leur efficacité [14].

Techniques invasives

L'aspiration trachéale est une technique simple et rapide chez le patient intubé. Elle consiste en l'aspiration non protégée de sécrétions au travers de la sonde d'intubation. Son seuil de positivité est de 10^5 ufc/mL. La limite principale est la contamination par la flore oropharyngée. D'autres techniques permettent d'éviter cette contamination en réalisant des prélèvements protégés. Le brossage bronchique distal protégé, ou méthode de Wimberley, est réalisé sous fibroscopie. Le prélèvement bronchique distal protégé, ou méthode de Brun-Buisson, est généralement réalisé à l'aveugle. Le seuil de positivité de ces techniques est de 10^3 ufc/mL. Elles ont été peu étudiées dans la littérature dans les pneumopathies communautaires, mais la sensibilité semble bonne [15]. Le lavage bronchio-alvéolaire, technique de référence dans le diagnostic des pneumopathies nosocomiales, a été peu évalué dans les pneumopathies communautaires. Son utilisation doit être réservée aux patients immunodéprimés et dans le cas d'un échec thérapeutique initial [16].

Prélèvements urinaires

Plusieurs techniques validées permettent la recherche des antigènes solubles urinaires de *Legionella* et de *Streptococcus pneumoniae*. Les réactifs commercialisés emploient soit la technique ELISA, soit l'immunochromatographie sur membrane. Ils présentent l'avantage d'une positivité rapide (entre 15 minutes et 4 heures), d'une simplicité de réalisation, et d'une persistance de la positivité même en cas d'antibiothérapie préalable [17]. La recherche spécifique des antigènes de *Streptococcus pneumoniae* présente une sensibilité d'environ 70 % et une spécificité de plus de 90 %. La recherche de *Legionella* présente l'inconvénient majeur de ne détecter que le sérogroupe 1 (responsable de 80 % des pneumopathies), cependant dans ce cas la spécificité est de 99 % et la sensibilité de 80 %. Dans les deux cas, l'excrétion est longue : de quelques jours à deux mois en moyenne, jusqu'à un an, ce qui peut rendre leur interprétation difficile en cas de pneumopathies récurrentes.

Liquide pleural

Un épanchement pleural doit être ponctionné, ou drainé s'il est volumineux [18]. Une analyse microbiologique avec examen direct et culture doit y être associé. Dans le cadre d'un épanchement parapneumonique simple, la bactériologie reste cependant souvent négative. À l'inverse, dans le cadre des épanchements parapneumoniques compliqués ou des empyèmes, témoignant d'une extension pleurale de l'infection, une culture positive est quasi spécifique de l'agent en cause.

Critères de gravité et indication d'hospitalisation

Devant une pneumopathie communautaire, le clinicien est souvent amené à se poser deux questions : le tableau clinique justifie-t-il une hospitalisation, et si oui, doit-il être admis en réanimation ? La problématique est parfois complexe, et doit tenir compte des antécédents du patient, de la gravité du tableau clinique, du germe mis en cause et du potentiel évolutif de la maladie. La plupart des sociétés savantes ont édité des scores permettant de guider le parcours de soin. En 1993, la *British Thoracic Society* estime que la présence de deux critères parmi une fréquence respiratoire supérieure à 30, l'urée supérieure à 7 mmol/L ou une pression artérielle diastolique inférieure à 60 mmHg, justifie une hospitalisation. S'il existe une hypoxie avec une PaO_2 inférieure à 60 mmHg en air ambiant, une $PaCO_2$ supérieure à 48 mmHg, des troubles de conscience, un état de choc, un arrêt cardiaque ou respiratoire, l'hospitalisation en réanimation est indiquée. Ces critères ont été modifiés en 2004, avec comme facteurs de gravité identifiés, et représentant chacun un point, une fréquence respiratoire supérieure à 30 par minute, une pression artérielle diastolique inférieure à 60 mmHg ou systolique inférieure à 90 mmHg, l'urée supérieure à 7 mmol/L, des troubles de conscience et un âge supérieur à 65 ans. Un score de 0 ou 1 permet le traitement ambulatoire, un score à 2 justifie l'hospitalisation en médecine, et un score à 3 en réanimation [19]. Aujourd'hui, le score le plus utilisé est celui de Fine, associant l'âge, les antécédents, la clinique et les examens paracliniques (Tableau 62-IV) [20]. Plus récemment, l'*Infectious Disease Society of America*, dans ses recommandations, a inclus des critères simplifiés, associant des critères de gravité majeurs et mineurs (Tableau 62-V) [21].

Le taux de mortalité demeure préoccupant puisque les pneumopathies communautaires représentent la sixième cause de décès dans les pays développés, et la première cause par maladie infectieuse. Le taux de mortalité est inférieur à 1 % en cas de prise en charge ambulatoire, de 14 % en cas d'hospitalisation, et peut aller jusqu'à 40 % en cas d'hospitalisation en réanimation [22]. Les facteurs constamment associés à une surmortalité sont l'âge, l'existence d'une pathologie maligne, l'insuffisance rénale, la profondeur de l'hypoxie ($PaO_2/FIO_2 < 250$), un score de Glasgow inférieur à 15, et la présence d'un bacille à Gram négatif [9]. D'autres facteurs, comme l'intoxication éthylique chronique, l'insuffisance cardiaque et le retard diagnostic sont souvent cités [23]. Enfin, le dernier point est la non-adhésion aux recommandations, notamment concernant l'antibiothérapie initiale [24].

Ainsi la sévérité d'une pneumopathie est expliquée à la fois par les antécédents du patient et la pathogénicité du germe, mais aussi par le tableau clinique à l'admission. Le fait que le germe demeure inconnu ne semble pas affecter la mortalité.

Tableau 62-IV Score de Fine (d'après [20]).

		Score
Âge	Homme	Âge
	Femme	Âge - 10
	Institutionnalisé	+ 10
Antécédents	Cancer	+ 30
	Maladie hépatique	+ 20
	Insuffisance cardiaque congestive	+ 10
	Maladie cérébrale vasculaire	+ 10
	Maladie rénale	+ 10
Clinique	Troubles de conscience	+ 20
	Fc > 125/min	+ 10
	Fr > 30/min	+ 20
	PAS < 90 mmHg	+ 20
	Température > 40 °C ou < 35 °C	+ 15
Paraclinique	pH < 7,35	+ 30
	Urée > 11 mmol/L	+ 20
	Sodium < 130 mmol/L	+ 20
	Glycémie > 14 mmol/L	+ 10
	Hématocrite < 30 %	+ 10
	PaO_2 < 60 mmHg	+ 10
	Épanchement pleural	+ 10

< 71 points : classe II : traitement ambulatoire ; 71 à 90 points : classe III : brève hospitalisation ; 90 à 130 points : classe IV : hospitalisation ; > 130 points : classe V : réanimation.

Tableau 62-V Critères de l'IDSA (d'après [21]).

Critères mineurs
Fréquence respiratoire > 30/min
Ratio PaO_2/FIO_2 < 250
Atteintes plurilobaires
Confusion, désorientation
Urée > 20 mg/dL
Leucopénie < 4000/mm^3
Thrombopénie < 100 000/mm^3
Hypothermie < 36 °C
Hypotension nécessitant un remplissage vasculaire
Critères majeurs
Ventilation mécanique invasive
Choc septique et recours aux amines pressives

3 critères mineurs ou 1 critère majeur : réanimation

Traitements

Traitement étiologique

Dans les pneumopathies communautaires, le clinicien se retrouve confronté à plusieurs problèmes. D'une part les examens complémentaires ne permettent un diagnostic microbiologique que dans la moitié des cas, d'autre part il est rare que ce diagnostic soit établi dès la prise en charge des patients. L'antibiothérapie initiale est pour cette raison le plus souvent empirique. Cependant, seulement six germes sont retrouvés dans plus de 90 % des cas. Il est donc essentiel d'évaluer le terrain et la gravité de la pathologie afin d'établir un schéma de traitement. Dans ce but, l'IDSA a établi en 2007 les recommandations thérapeutiques suivantes [23] :

– traitement ambulatoire :

. si absence d'antibiothérapie dans les 3 mois précédents : macrolides,

. si présence de comorbidités (diabète, pathologie cardiaque, rénale, hépatique ou respiratoire, éthylisme, immunosuppression, cancer ou antibiothérapie dans les 3 mois) : fluoroquinolones antipneumococciques (FQAP) ou bêtalactamines plus macrolides ;

– en cas d'hospitalisation, sans facteurs de gravités : FQAP ou bêtalactamines plus macrolides ;

– pneumopathies de réanimation : association d'une céphalosporine de 3^e génération (cefotaxime ou ceftriaxone) avec azithromycine ou FQAP ;

– si facteurs de risque de *Pseudomonas aeruginosa* : bêtalactamines anti-*Pseudomonas* associées à une fluoroquinolone (lévofloxacine ou ciprofloxacine) ± un aminoside ;

– si présence de *Staphylococcus aureus* communautaire résistant à la méticilline : vancomycine ou linézolide.

Le choix des bêtalactamines est dicté par le risque de résistance de *Streptococcus pneumoniae* à l'amoxicilline. Les facteurs de risque identifiés sont un âge inférieur à 2 ans ou supérieur à 65 ans, antibiothérapie par bêtalactamines dans les 3 mois précédents, éthylisme, immunodépression, et fréquentation de collectivités pour les enfants en bas âge [25]. Ces recommandations ont récemment évolué pour plusieurs raisons. Tout d'abord, l'épidémiologie française est différente de celle des États-Unis. D'autre part, la plupart des études concernant la mauvaise sensibilité du pneumocoque à la pénicilline ont été réalisées in vitro. Lorsque les conditions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont remplies, c'est-à-dire en utilisant une dose suffisante en plusieurs administrations par jour, les souches réellement résistantes à l'amoxicilline représentent moins de 1 % [26]. Par ailleurs, la place des nouvelles fluoroquinolones antipneumococciques tend à se restreindre, du fait de l'efficacité des bêtalactamines, de leurs effets indésirables non négligeables et de leur impact majeur en termes d'écologie bactérienne [27]. L'AFSSAPS a donc édité récemment des recommandations (Tableaux 62-VI et 62-VII) sur l'antibiothérapie dans les pneumopathies communautaires, incitant, en dehors des cas où il existe une forte suspicion d'infection à germes atypiques, à un usage large des bêtalactamines en première intention [28]. La bêtalactamine de choix est la plupart du temps l'amoxicilline, en dehors de pneumopathies de réanimation, où une erreur antibiotique à la phase aiguë peut avoir des conséquences dramatiques. Le choix se porte donc sur une céphalosporine de 3^e génération, associée à une FQAP ou à un macrolide. S'il n'existe aucune étude randomisée contrôlée comparant ces deux classes antibiotiques, plusieurs travaux observationnels suggèrent un effet favorable des macrolides sur la survie des pneumopathies de réanimation. La cause semble être double, par impact écologique d'épargne des fluoroquinolones, et du fait d'un effet anti-inflammatoire des macrolides [29].

Tableau 62-VI Antibiothérapie probabiliste (d'après [28]).

Pneumopathies sans signes de gravité, traitement ambulatoire	
Sujet sain	
Suspicion de pneumocoque	Amoxicilline 1 g × 3
Suspicion de bactéries atypiques	Macrolides
Doute diagnostique	Amoxicilline Ou pristinamycine Ou télithromycine
Sujet âgé ou comorbidités	Amoxicilline/acide clavulanique Ou FQAP (lévofloxacine) Ou ceftriaxone
Pneumopathies hospitalisées, sans signes de gravité	
Suspicion de pneumocoque	Amoxicilline
Pas d'argument pour le pneumocoque	
Sujet jeune	Amoxicilline Ou pristinamycine Ou télithromycine
Sujet âgé	Amoxicilline/acide clavulanique
Sujet avec comorbidités	Céfotaxime Ou ceftriaxone Ou FQAP
Pneumopathies de réanimation	
Sujets jeunes/âgés/cormorbidités	C3G + macrolides ou FQAP
Facteurs de risque de *Pseudomonas**	Pipéracilline/tazobactam Ou carbapénème (hors ertapénem) Ou céfépime Plus Aminoside (tobramycine ou amikacine) Plus macrolides ou FQAP

* Facteurs de risque de *Pseudomonas aeruginosa* : bronchectasies, mucoviscidose, antécédents d'exacerbation de BPCO à *Pseudomonas aeruginosa*.

Tableau 62-VII Schéma d'administration des antibiotiques dans les pneumopathies communautaires (d'après [28]).

Pénicillines A	Amoxicilline PO/IV : 1 g × 3/j Amoxicilline/acide clavulanique PO/IV : 1 g × 3/j
Céphalosporines de 3e génération	Céfotaxime IV : 1 à 2 g × 3/j Ceftriaxone IV/SC : 1 à 2 g × 1/j
Bêtalactamines anti-*Pseudomonas*	Pipéracilline/tazobactam IV : 4 g/500 mg × 3/j Céfépime IV : 2 g × 2/j Imipénem/cilastatine IV : 1 g/1 g × 3/j Doripénem IV : 500 mg × 3/j Méropénem IV : 1 à 2 g × 3/j
Macrolides	Clarithromycine PO : 500 mg × 2/j Josamycine PO : 1 g × 2/j Roxithromycine PO : 150 mg × 2/j Spiramycine IV/PO : 3 MU × 3/j
FQAP*	Lévofloxacine PO/IV : 500 mh × 2/j Moxifloxacine 400 mg PO/IN : 400 mg × 1/j
Synergistines	Pristinamycine PO : 1 g × 3/j
Kétolides	Télithromycine PO : 800 mg × 1/j
Aminosides	Amikacine : 20 à 30 mg/kg/j en une prise Tobramycine : 5 à 8 mg/kg/j en une prise

FQAP : fluoroquinolones antipneumococciques.

Dans tous les cas, une réévaluation à 48 heures est indispensable afin de réadapter le traitement à l'antibiogramme. La durée du traitement va de 7 jours pour *Streptococcus pneumoniae* et les entérobactéries, 10 jours pour *Mycoplasma pneumoniae*, à 14 jours pour *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Traitements adjuvants

La corticothérapie à fortes doses pourrait être bénéfique chez les patients de réanimation ayant un choc septique associé. Chez les patients moins graves, un travail récent suggère que de faibles doses de glucocorticoïdes pourraient diminuer la durée de séjour [30]. La vaccination antipneumococcique et l'arrêt du tabac sont également recommandés. Aucune autre thérapie adjuvante (statine, probiotiques, anticoagulation) n'a fait la preuve de son efficacité. En cas de recours à la ventilation mécanique, il n'y a pas d'indication à la ventilation non invasive en dehors de populations particulières comme les patients BPCO ou les immunodéprimés.

Conclusion

Streptococcus pneumoniae est le pathogène le plus fréquent dans les pneumopathies communautaires. *Legionella pneumophila* est moins fréquent mais est responsable de formes graves. *Staphylococcus aureus* et les entérobactéries doivent être pris en compte dans les pneumopathies de réanimation.

La gravité potentielle du tableau justifie un diagnostic rapide. L'examen clinique seul ne peut pas établir formellement l'origine microbiologique. Les hémocultures et la recherche d'antigènes urinaires doivent être systématiques chez tous les patients. Un prélèvement pulmonaire doit être associé, par des méthodes plus ou moins invasives. Malgré cela le diagnostic microbiologique n'est réalisé que dans la moitié des cas.

Il est indispensable d'évaluer la gravité du tableau afin d'orienter le patient dans le parcours de soin ad hoc. Cela passe par l'examen clinique, les antécédents du patient, la recherche de facteurs de gravité et l'élaboration de scores.

L'antibiothérapie urgente est fonction de l'orientation diagnostique et de la gravité. Dans les formes simples, hormis une forte suspicion de germes atypiques, la couverture première du pneumocoque est recommandée. Dans les formes graves, une association est nécessaire afin de couvrir l'ensemble des germes. Il convient d'adapter sa prescription à l'écologie, notamment concernant la résistance du pneumocoque à la pénicilline. Une réévaluation de la prescription à 48 heures est toujours indispensable.

BIBLIOGRAPHIE

1. File TM. Community-acquired pneumonia. Lancet. 2003;362:1991-2001.
2. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. JAMA. 1996;275:134-41.
3. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. Chest. 2008;134:1141-8.
4. Feldman C, Kallenbach JM, Levy H, et al. Community-acquired pneumonia of diverse aetiology: prognostic features in patients admitted to an intensive care unit and a "severity of illness" core. Intensive Care Med. 1989;15:302-7.

5. Liapikou A, Ferrer M, Polverino E, et al. Severe community-acquired pneumonia: validation of the infectious diseases society of America/American thoracic society guidelines to predict an intensive care unit admission. Clin Infect Dis. 2009;48:377-85.
6. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. Intensive Care Med. 2010;36:612-20.
7. de Roux A, Cavalcanti M, Marcos MA, et al. Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia. Chest. 2006;129:1219-25.
8. Klement E, Talkington DF, Wasserzug O, et al. Identification of risk factors for infection in an outbreak of mycoplasma pneumoniae respiratory tract disease. Clin Infect Dis. 2006;43:1239-45.
9. Luna CM, Famiglietti A, Absi R, et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. Chest. 2000;118:1344-54.
10. Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, et al. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. Chest. 2003;123:1142-50.
11. Rello J, Lisboa T, Lujan M, et al. Severity of pneumococcal pneumonia associated with genomic bacterial load. Chest. 2009;136:832-40.
12. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis. 2004;39:165-9.
13. Garcia-Vazquez E, Marcos MA, Mensa J, et al. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. Arch Intern Med. 2004;164:1807-11.
14. Templeton KE, Scheltinga SA, van den Eeden WC, et al. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. Clin Infect Dis. 2005;41:345-51.
15. Rodriguez RM, Fancher ML, Phelps M, et al. An emergency department-based randomized trial of nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage for early pathogen identification in severe community-acquired pneumonia. Ann Emerg Med. 2001;38:357-63.
16. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:154-60.
17. Smith MD, Derrington P, Evans R, et al. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. J Clin Microbiol. 2003;41:2810-3.
18. Light RW. Clinical practice. Pleural effusion. N Engl J Med. 2002;346:1971-7.
19. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax. 2003;58:377-82.
20. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997;336:243-50.
21. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious diseases society of America/American thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007;44(Suppl2):S27-72.
22. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, et al. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. JAMA. 1995;274:626-31.
23. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis. 2003;37:1405-33.
24. Shorr AF, Bodi M, Rodriguez A, et al. Impact of antibiotic guideline compliance on duration of mechanical ventilation in critically ill patients with community-acquired pneumonia. Chest. 2006;130:93-100.
25. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, et al. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. Clin Infect Dis. 2005;40:1288-97.
26. Abgueguen P, Azoulay-Dupuis E, Noel V, et al. Amoxicillin is effective against penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae strains in a mouse pneumonia model simulating human pharmacokinetics. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:208-14.
27. Williams JH, Jr. Fluoroquinolones for respiratory infections: too valuable to overuse. Chest. 2001;120:1771-5.
28. AFSSAPS. Antibiothérapie par voie générale des infections respiratoires basses de l'adulte. 2010.
29. Healy DP. Macrolide immunomodulation of chronic respiratory diseases. Curr Infect Dis Rep. 2007;9:7-13.
30. Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2011;377:2023-30.

63 VENTILATION NON INVASIVE

Samir JABER, Yannaël COISEL, Matthieu CONSEIL, Boris JUNG et Gérald CHANQUES

La ventilation non invasive (VNI) regroupe l'ensemble des techniques d'assistance respiratoire n'ayant pas accès aux voies aériennes inférieures par une sonde d'intubation endotrachéale ou une trachéotomie [1-3]. Le « poumon d'acier » développé au début du XX^{e} siècle est une forme de VNI qui utilise une pression négative [4]. Après la deuxième guerre mondiale, à partir des années 1950, la ventilation en pression positive par l'intermédiaire d'un embout buccal puis par trachéotomie remplaça progressivement la ventilation en pression négative externe par poumon d'acier [5]. Le manque de poumon d'acier au cours de l'épidémie de poliomyélite de 1952 conduit à l'utilisation d'autres techniques de suppléance respiratoire. Les ventilateurs en pression positive utilisés principalement dans les blocs opératoires par les anesthésistes furent alors largement utilisés en association avec une trachéotomie et une sonde d'intubation. Le développement de ces techniques s'est fait en même temps que le développement des services de réanimation au cours des années 1960. Cependant, les complications liées à cette ventilation (infectieuse, traumatisme laryngotrachéale, confort...) [6] dite traditionnelle, classique ou invasive qui utilise comme interface patient-machine, une prothèse endotrachéale (sonde d'intubation ou trachéotomie) a conduit les cliniciens à reconsidérer les techniques non invasives, ce qui a été favorisé par l'amélioration de la qualité des respirateurs et une meilleure compréhension des mécanismes de survenue de l'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) (*voir infra*).

Définitions et rappels : VNI et CPAP en « préventif ou prophylactique » et en « curatif »

La VNI en pression positive, par laquelle l'assistance respiratoire est délivrée à travers un masque nasal ou facial (bucconasal) et plus récemment par d'autres interfaces prenant toute la face du front au menton (*full face-mask*, Bacou...) ou toute la tête (Helmet...) est moins agressive et dangereuse que la méthode conventionnelle (ventilation mécanique invasive) [7]. La VNI n'est pas un mode ventilatoire nouveau et différent. La VNI regroupe habituellement toutes les techniques assurant une assistance ventilatoire sans sonde d'intubation ou sonde de trachéotomie. La VNI est classiquement divisée en deux modalités :

1) la CPAP (*continous positive airway pressure*) ou VS-PEP (ventilation spontanée en pression expiratoire positive) encore souvent appelée par les pneumologues la PPC (pression positive continue) qui est le maintien d'une pression positive tout au long du cycle respiratoire autorisant la superposition des variations habituelles de pression de la ventilation spontanée (VS). En CPAP, la forme du débit du patient reste physiologique à savoir « sinusoïdale » non pas à une pression dans les voies aériennes (à la bouche) à zéro, mais à une valeur positive le plus souvent entre 5 et 10 cmH_2O ;

2) la VNI, utilisant deux niveaux de pression qui associe une CPAP (appelée PEP dans ce cas) à une aide inspiratoire (AI) le plus souvent, est appelée VS-AI + PEP ou BI-PAP pour certains ou encore IPAP + EPAP (*inspiratory positive airway pressure + expiratory positive airway pressure*). Dans ce cas, la forme du débit n'est pas celle développée par le patient mais celle délivrée par la machine. La VNI peut utiliser les mêmes modes que la ventilation conventionnelle (mode en pression ou en débit) et ce n'est qu'une façon différente d'apporter l'assistance ventilatoire, en évitant le recours à l'intubation endotrachéale ou la trachéotomie. Le mode ventilatoire le plus utilisé et recommandé est l'aide inspiratoire (ou pression assistée [PA] ou *pressure support ventilation* [PSV] des Anglo-Saxons) car c'est le mode le plus physiologique utilisable simplement en pratique clinique à ce jour. En effet, l'AI est un mode en pression délivrant un débit décélérant avec un maximum à la phase initiale inspiratoire ce qui permet d'assurer des débits de pointe élevés (1, 5 à 3 L/s parfois) à des malades en détresse respiratoire sévère nécessitant une très forte demande ventilatoire. D'autre part, l'AI est le seul mode ou le patient impose sa fréquence respiratoire mais surtout son temps inspiratoire ce qui est plus physiologique que les autres modes classiques disponibles.

La VNI a été développée dans un premier temps pour la prise en charge d'insuffisants respiratoires chroniques arrivés au stade terminal de leur maladie [8]. Puis au début des années 1980, la VNI « moderne » a été réutilisée de façon efficace dans la prise en charge des décompensations aiguës d'insuffisances respiratoires chroniques [9, 10]. En 1989, Meduri et al. [11] publient leur première expérience dans laquelle ils montrent l'efficacité de la VNI en utilisant un respirateur moderne de réanimation à travers un masque facial, dans le traitement de patients en insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique et/ou hypercapnique. Puis à partir des années 1990, son utilisation s'est étendue à d'autres types d'insuffisances respiratoires aiguës (IRA) de causes variables [1, 3], parmi lesquelles l'IRA des œdèmes aigus du poumon (OAP)

cardiogéniques [12, 13], après transplantation d'organe solide (poumons, foie, rein) [14], chez des patients immunodéprimés d'hématologie [15] et en postopératoire de chirurgies thoracique [16] et abdominale [17], pour la réalisation de fibroscopie bronchique [18] et en pré-oxygénation avant intubation en réanimation [19, 20] ou au bloc opératoire [21, 22]. Cet élargissement des indications de la VNI s'est accompagné d'une amélioration et d'un développement des techniques utilisées au cours de la ventilation apportée aussi bien par les cliniciens que par les industriels [7]. Aujourd'hui, la VNI est utilisée dans la plupart des services de réanimation médicale [23] mais également dans des unités de réanimation chirurgicale [24]. Depuis les premières publications de Meduri [11, 25] et Brochard [9, 10], le nombre de publications sur la VNI n'a cessé de croître [1, 26] et le développement de cette technique représente aujourd'hui l'une des principales avancées de la réanimation moderne. Aujourd'hui, il faut toujours concevoir la VNI en fonction de son application [2, 3, 7] soit « préventive ou prophylactique » (l'objectif étant d'éviter l'apparition d'une IRA dans une population à risque), soit « curative » (l'objectif étant d'éviter l'intubation chez un patient ayant déjà une IRA) [27-29] (*cf. infra*).

Avantages et limites

- **Les avantages** de la VNI (Tableau 63-I) sont principalement la diminution des complications liées à la ventilation invasive, en particulier liées à la sonde d'intubation [2, 3, 7]. La VNI permet de diminuer les complications infectieuses, principalement les pneumopathies et sinusites nosocomiales [18, 19]. La VNI permet également de diminuer l'utilisation de sédatifs, d'améliorer le confort et la communication avec le patient car son application se fait de façon discontinue par des séances de durée variable. La VNI évite les traumatismes laryngés et trachéaux associés à l'intubation endotrachéale [30] et la trachéotomie. Plusieurs études randomisées contrôlées réalisées dans différentes populations de patients présentant une IRA ont permis d'obtenir une réduction de la durée de ventilation, de la durée de séjour, du coût de la prise en charge et surtout une diminution de la mortalité [1, 3].

Tableau 63-I Principaux avantages et limites de la ventilation non invasive.

Principaux avantages de la ventilation non invasive
Diminution des pneumopathies et sinusites nosocomiales
Diminution de la consommation de sédatifs
Amélioration du confort du patient
Amélioration de la communication
Absence de traumatismes laryngés et trachéaux
Réduction de la durée de ventilation
Réduction de la durée de séjour
Diminution du coût de la prise en charge
Diminution de la mortalité
Principales limites de la ventilation non invasive
Risque d'intubation retardée de certains patients aggravant la procédure

- **Les limites** (*voir* Tableau 63-I) de l'utilisation, mais surtout du succès de la VNI, peuvent être schématiquement classés en deux catégories. La première est celle représentée par les équipes soignantes, médecins compris. La pratique de la VNI ne peut se développer que s'il existe une véritable motivation. En effet, la technique n'est pas toujours facile à appliquer et consomme du temps, en particulier à la phase initiale [31, 32]. Les échecs chez certains patients peuvent également freiner la motivation des équipes. Il est donc impératif que l'introduction et le développement de la technique se conçoivent dans un projet de service, avec des formations répétées à tout le personnel soignant, l'élaboration de protocoles écrits et la désignation de « référents » (IDE, IADE, kinésithérapeute...) de la technique, avec au mieux un « groupe de travail référent ». L'objectif à atteindre est de rendre la pratique de la VNI comme un « traitement usuel », et non comme « une pratique exceptionnelle ». La réalisation de la VNI dans de mauvaises conditions (personnel non formé, matériel inadapté, mauvaise indication...) peut aggraver certains malades, soit en retardant une intubation qui risque alors d'être réalisée dans une situation précaire, soit en aggravant une insuffisance respiratoire initialement modérée précipitant le malade vers une intubation qui aurait peut-être pu « être évitée ». La deuxième catégorie de limites liée à l'utilisation de la VNI est celle en rapport avec le patient. Il est inutile de tenter de réaliser de la VNI chez un patient opposant, non coopérant et ne comprenant pas l'intérêt de la thérapeutique qu'elle soit appliquée en prophylactique ou en curative. La pathologie sous-jacente associée et/ou à l'origine de l'IRA doit être prise en compte avant de poser l'indication de la VNI. En effet, l'efficacité de la VNI est dépendante en grande partie de la cause de la défaillance respiratoire [1, 3]. Les principales études montrent que les facteurs associés au succès de la VNI dans la prise en charge d'IRA chez des patients sans antécédents d'insuffisance respiratoire chronique sont une bonne coopération du patient, une amélioration des échanges gazeux se maintenant dans le temps, une étiologie de l'IRA rapidement réversible, une sévérité de la pathologie sous-jacente modérée, une présence initiale d'une hypercapnie et la présence de fuites modérées. Ce dernier point est fondamental car la VNI est une assistance ventilatoire avec des fuites obligatoires. C'est la valeur des fuites et leur tolérance qui influencent le confort du patient et le succès de la technique [33, 34]. Il est le plus souvent inutile d'augmenter les niveaux d'assistance donc les niveaux de pressions d'insufflations dans le but d'améliorer la ventilation alvéolaire en présence de fuites importantes, car cette augmentation ne fera que majorer les fuites et donc l'inconfort et la mauvaise tolérance du patient conduisant le plus souvent à l'échec de la technique. Il faut tenter en priorité d'améliorer l'étanchéité du masque et/ou d'essayer de diminuer les niveaux d'assistance. Le changement de l'interface doit toujours être envisagé.

En ce qui concerne la VNI en postopératoire à la phase précoce d'une chirurgie œsophagienne et/ou gastrique [35] avec des anastomoses digestives hautes, son utilisation doit conduire à la plus grande prudence, car il existe un risque théorique de fragilisation des anastomoses lié à l'insufflation de gaz dans le tube digestif. Dans ce cas, il est préférable de privilégier plutôt la CPAP et/ou de limiter les pressions d'insufflations (Figure 63-1). Il est inutile de dépasser des pressions d'insufflations supérieures à 25 cmH_2O (niveau d'aide inspiratoire + PEP), car au-dessus de ces valeurs, les fuites sont le plus souvent mal tolérées et le risque de dilatation gastrique par insufflation de gaz devient majeur. En effet, la

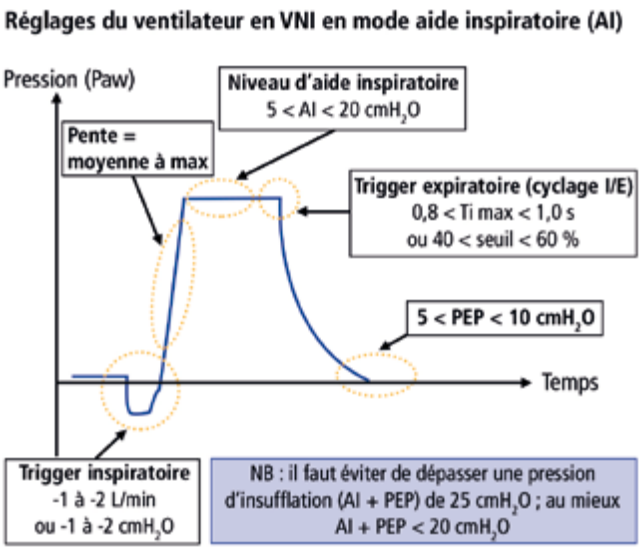


Figure 63-1 Principaux réglages au cours de la VNI applicables chez la majorité des patients en IRA (*voir* modalités d'obtention détaillées dans le texte).

pression d'occlusion du sphincter supérieure de l'œsophage est habituellement entre 25 et 30 cmH_2O. Dans ce cas, il est recommandé de mettre une sonde gastrique en aspiration douce en sachant que celle-ci peut parfois rendre plus difficile l'étanchéité de l'interface patient-ventilateur. Pour pallier à ce problème, certaines équipes font passer la sonde gastrique au travers d'une pièce en T additionnelle placée entre le masque et le circuit ventilatoire, munie d'un système d'obturation facilement amovible et percée selon le diamètre de la sonde gastrique [36].

Par ailleurs, il est à noter que les durées moyennes des séances de VNI (15-60 minutes par séance) dans les études réalisées en postopératoire sont beaucoup plus courtes que celles réalisées chez des patients ayant des antécédents de BPCO (45 minutes à 3 heures, voire en continue). Il en est de même pour la durée de la période d'application, de 1 à 6 jours en postopératoire et plutôt 4 à 10 jours chez les BPCO. Dans notre expérience, la réalisation de la VNI chez des patients BPCO en décompensation paraît plus aisée que chez des patients sans antécédents respiratoires. Cet aspect, bien que souvent abordé, n'a jamais été réellement évalué (*cf. infra*).

Indications

Le principal objectif de la VNI est le même que celui de la ventilation invasive à savoir d'assurer une assistance ventilatoire efficace. Cette suppléance ventilatoire doit améliorer les échanges gazeux, la ventilation alvéolaire et diminuer le travail des muscles respiratoires afin d'éviter la survenue d'une fatigue musculaire [37]. Les mécanismes d'actions de la VNI, comparables à ceux de la ventilation invasive qui permettent de diminuer l'effort des muscles respiratoires, permettent de mieux comprendre que les meilleurs bénéfices de la technique aient été obtenus chez les patients ayant une BPCO avec une hypoventilation alvéolaire (défaillance de la fonction pompe plus que la fonction échangeur). Ces dernières années, les indications de la VNI se sont élargies à des IRA d'origines variables et sont en permanence en cours d'évaluation dans de nouvelles indications [17, 24, 38-40] (*voir* paragraphe « Indications et contre-indications » et Tableaux 63-II et 63-III).

Tableau 63-II Indications de la ventilation non invasive.

Études randomisées
Décompensation aiguë de BPCO
Œdème aigu pulmonaire cardiogénique
Immunodéprimés et transplantés d'organes solides
Sevrage de la ventilation mécanique chez le patient BPCO
Postopératoire de chirurgie thoracique
Postopératoire de chirurgie abdominale (CPAP)
Postextubation chez les patients à risque en préventif
Études ouvertes
Pneumopathie infectieuse
Asthme
Mucoviscidose
Postopératoire de chirurgie cardiaque et abdominale [29, 53]
Détresse respiratoire en postextubation
Syndrome restrictif aigu
Pré-oxygénation pour intubation
Séries limitées et/ou cas cliniques
Pré-hospitalier et aux urgences
Fibroscopie bronchique
Traumatisme thoracique [54]
Syndrome thoracique aigu du drépanocytaire [55]
Refus de l'intubation endotrachéale et/ou palliative [56, 57]
Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)
Pancréatite aiguë [38]
Brûlés

La VNI doit se faire en respectant les recommandations d'utilisation et être utilisée en pratique clinique dans les indications validées (*voir* Tableau 63-II). Le danger de la VNI est le retard à l'intubation lorsque la technique a été mal réalisée (mauvaise indication, matériel et environnements inadaptés, réglages machine non optimaux, surveillance inadaptée...). L'intubation ne doit pas être retardée chez un patient ne s'améliorant pas sous VNI.

La VNI ne doit pas être opposée à la ventilation conventionnelle utilisant l'intubation orotrachéale. Elle constitue une assistance ventilatoire qui peut être utilisée pour améliorer la pré-oxygénation pour l'intubation [19, 21] et pour raccourcir les durées de ventilation en permettant une extubation plus précoce [7].

Contre-indications

Le Tableau 63-III rapporte les principales contre-indications. Le succès de la VNI dépend principalement du bon choix de l'indication (*voir* Tableau 63-II). En bref, il s'agit d'une technique qui ne peut être réalisée que chez un patient coopérant sans trouble

Tableau 63-III Principales contre-indications de la ventilation non invasive.

Arrêt cardiaque et/ou respiratoire
Altération grave de l'état de conscience (Glasgow < 9-10) à l'exception de l'encéphalopathie hypercapnique modérée
Indication d'intubation immédiate
Risque important d'inhalation gastrique
Absence de collaboration du patient
Instabilité hémodynamique
Hypoxémie sévère
Expectoration trachéale impossible
Incapacité du patient à retirer lui même son masque facial
Impossibilité d'assurer un monitorage et une surveillance adaptés

de la vigilance, en particulier avec une bonne protection des voies aériennes supérieures. Le non-respect des contre-indications peut aggraver l'état respiratoire du patient en précipitant le recours à l'intubation. Certaines études ont rapporté une surmortalité de l'utilisation de la VNI par rapport à une prise en charge standard. Bien que l'une des études de référence dans ce domaine présente de nombreuses limites méthodologiques, elle apporte des informations fondamentales. En effet, ce travail [41], réalisé dans un secteur d'urgence avec un personnel insuffisamment formé et insuffisant pour assurer une bonne surveillance, suggère qu'il est préférable de ne pas tenter d'utiliser la VNI si toutes les conditions permettant son succès ne sont pas réunies. Il est fondamental que l'introduction de la VNI dans un service de soins (pré-hospitalier, services des urgences, unités de soins aiguës...) doit être un projet de service et d'équipe. Elle ne peut se concevoir s'il n'existe pas une volonté des soignants de la mettre en place. La moindre réticence au sein de l'équipe soignante (aide-soignant, infirmier, cadre de santé, médecin...) fait courir un risque d'échec majeur. À l'inverse, l'implication de tous et la motivation de toute l'équipe font partie du prérequis pour le succès de la technique en associant avec la disposition du bon matériel (interfaces, raccords, protections, ventilateur...) et son application dans les bonnes indications et bonnes conditions (Tableau 63-IV).

Modalités pratiques : respirateurs, réglages, modalités ventilatoires et pièges à connaître

Respirateur à circuit double (inspiratoire et expiratoire) et à monobranche (« dédié VNI »)

Les respirateurs souvent dénommés « dédiés VNI » sont des respirateurs à turbine ou à piston n'utilisant qu'un circuit unique, contrairement au respirateur de réanimation classique qui utilise une branche inspiratoire et expiratoire, et fonctionne correctement s'il n'existe pas de fuites [42-44]. De plus, les respirateurs pneumatiques utilisent le plus souvent comme gaz moteur les gaz médicaux et donc nécessitent, pour la plupart, deux arrivées de gaz médicaux : un pour l'oxygène et un pour l'air. Les avantages théoriques des respirateurs « dédiés VNI » sont : leur simplicité d'utilisation et de réglages car ils peuvent fonctionner avec des niveaux de fuites moyens à importants (< 30-60 L/min pour la plupart) sans perturber leurs systèmes de mesures et de fonctionnement tels que les triggers inspiratoires et expiratoires. Il existe très peu de travaux ayant comparé les deux types de ventilateurs en termes de pronostic chez les patients recevant de la VNI aussi bien pour une indication prophylactique que curative.

À la phase aiguë, la plupart des équipes utilisent les respirateurs lourds de réanimation qui possèdent d'excellentes performances pneumatiques ainsi qu'une bonne qualité de l'aide inspiratoire et des triggers, en particulier pour les dernières générations [45]. Les respirateurs spécifiquement dédiés à la VNI, en particulier pour les patients appareillés de façon chronique à domicile, possèdent, pour la plupart, de bonnes performances pour les modes ventilatoires proposés [45-47]. Les dernières générations de ventilateurs lourds de réanimation proposent de plus en plus un module optionnel « utilisation en VNI » également appelé « module VNI » qui permet de calculer et d'afficher les fuites au cours de la VNI et surtout délivre une compensation cycle à cycle des fuites [42-44]. De plus, les gammes d'alarmes sont plus adaptées à la ventilation à fuite que représente la VNI. Enfin, ils proposent pour la plupart un réglage automatique ou manuel du trigger expiratoire ce qui permet d'adapter sa valeur à un seuil supérieur au débit de fuite et non plus d'avoir une valeur fixe de trigger expiratoire qui est le plus souvent égale à 25 % du débit de pointe. Il s'agit vraisemblablement de la plus grande avancée réalisée ces dernières années en termes technique pour la VNI.

Modalités ventilatoires en VNI

En théorie, la VNI peut être délivrée avec les mêmes modalités ventilatoires que celles utilisées chez les patients intubés ou trachéotomisés. En pratique, ce n'est pas tout à fait le cas. En effet, les conditions de ventilation sont différentes, les patients sont plus ciblés et le matériel disponible est le plus souvent limité.

Une des caractéristiques principales de la VNI est qu'il s'agit d'une « ventilation à fuites ». En effet, la présence quasi constante de fuites en VNI nécessite une approche spécifique lors de l'utilisation des modes de ventilation classique. La VNI est habituellement utilisée dans des modes partiels (ou assistés), où chaque cycle respiratoire est initié par le patient et délivré par le ventilateur. Rarement, un mode de ventilation totalement contrôlé est utilisé. La VNI est utilisée soit dans un mode volumétrique (en débit : volume assisté controlé...), soit dans un mode en pression (barométrique : aide inspiratoire...) [48].

Dans un mode volumétrique, le volume courant est habituellement délivré en réglant le débit de pointe, la forme du débit et le temps inspiratoire. Malheureusement, certaines machines issues d'anciennes générations de ventilateurs (ventilateurs de domicile ou d'anesthésie) n'avaient pas assez de puissance interne pour surmonter la charge d'aval (ou impédance externe), et le clinicien devait augmenter le temps inspiratoire pour délivrer le volume courant souhaité, car les ventilateurs ne pouvaient pas maintenir le débit. Sur les ventilateurs modernes de dernière génération, le réglage du débit de pointe est le plus souvent accessible et peut

Tableau 63-IV Ventilation non invasive (VNI). Protocole local de la réanimation du département d'anesthésie-réanimation B (DAR B) au CHU de Montpellier (2013).

Indication	1. Curative (objectif : éviter l'intubation) 2. Prophylactique (éviter l'apparition d'une insuffisance respiratoire aiguë : IRA) 3. Pré-oxygénation (FiO_2 = 100 %) pour l'intubation en cas d'IRA hypoxémiante
Type de ventilateur	• Ventilateur dédié VNI à envisager de première intention • Ventilateur de réanimation double branche : toujours mettre l'option « VNI » • Autre ventilateur : réglages par le médecin responsable
Interface	• Masque nasobuccal (facial) en première intention • Puis masque facial complet (Bacou-jaune) • Ou casque intégral si VNI prolongée (Helmet) en utilisant toujours une PEP > 8 cmH_2O • Savoir envisager en alternance d'utiliser deux interfaces différentes ou plus pour un patient
Humidification	• Humidificateur chauffant (réglages VNI) si ne fonctionne pas • Filtre humidificateur de petite taille • Sauf : pour le casque intégral Helmet : ne rien utiliser (ni filtre, ni humificateur)
Réglages	1. **Mode** : aide Inspiratoire = VS-AI + PEP 2. **Trigger inspiratoire** : -1 à -2 L/min 3. **Pente** : 0,2 s (ou pente max) 4. **Niveau d'AI** : variable entre 5 et 15 cmH_2O 5. **PEP** : variable entre 5 et 15 cmH_2O (la somme de AI + PEP doit être inférieure à 20 cmH_2O le plus souvent, 25 max) 6. **Cyclage expiratoire** : Ti max : 1,0 à 1,2 s +++ (ou trigger expiratoire à 50 % si réglage proposé en débit) 7. **FiO_2** : pour avoir SpO_2 > 92 % (40 à 80 % habituellement)
Modalités d'initiation	• Toujours bien expliquer, rassurer et informer le patient à chaque séance ++ • Patient confortablement installé en position demi-assise • Débuter avec un faible niveau d'AI de 2 à 4 cmH_2O et de PEP de 2 à 4 cmH_2O • Puis augmenter progressivement par pallier de 2-3 cmH_2O l'AI tous les 5 à 10 cycles • Jusqu'à obtenir les objectifs souhaités (*cf. infra*) **NE JAMAIS DÉPASSER 20 cmH_2O de pression au total soit AI + PEP < 20 cmH_2O (exceptionnellement au-dessus)**
Objectifs à atteindre	1. SpO_2 > 92 % 2. Fréquence respiratoire < 35 c/min 3. Volume courant expiré 7-10 mL/kg de poids idéal 4. Vigilance : RASS = 0 à -1 ; douleur : EVN < 4 5. Absence de fuites (ou le strict minimum)
Modalités de poursuite	• Toujours tenter d'avoir l'absence de fuites ++ • Si apparition de fuites, réévaluer l'interface au mieux en faisant participer le patient • Et réévaluer les réglages initiaux (envisager la diminution des pressions) • Prescription journalière de la VNI par le médecin
Durée des séances	• Si curative : au début **en continue** tant que le patient le supporte puis espacer progressivement en appliquant des séances de 30 à 60 minutes toutes les 2 à 4 heures. • Si prophylactique : 15 à 45 minutes, répétées toutes les 2 à 4 heures en évitant la nuit de 0 heure à 6 heures
Surveillance	• Clinique : tolérance, hémodynamique (FC, TA), respiratoire (SpO_2, FR, sueurs…), fuites • GDS : 1re heure après initiation de la VNI puis au moins 2 fois par 24 heures au minimum si IRA curative
Particularités	• Si présence d'une sonde gastrique : – toujours réévaluer l'indication en vue d'une ablation – mettre au sac et vérifier l'absence de gonflement de la poche – mettre en aspiration douce sur prescription médicale • Si patient modérément coopérant ou difficile – toujours réévaluer l'indication de la VNI avec le médecin – ne jamais attacher un patient sous VNI • Si absence d'amélioration clinique et gazométrique (*voir* Tableau 63-V) – **toujours réévaluer l'indication** – et envisager une intubation selon protocole local sans retard +++ • Si passage au bloc envisagé (exemple : reprise chirurgicale) sous anesthésie générale – il n'y a pas lieu de faire de la VNI, discuter intubation d'emblée

être maintenu quelles que soient les conditions. Ceci est vrai pour les ventilateurs de réanimation et certains ventilateurs à « turbine » disposant d'un mode en volume contrôlé. En cas de fuites, le volume courant délivré est alors diminué, sans adaptation de la machine.

Pour les modes en pression, le ventilateur maintient la pression prédéterminée constante après que le patient ait initié le cycle et s'arrête, soit lorsque le débit chute à un seuil donné (aide inspiratoire), supposé indiquer la fin de l'effort inspiratoire du patient, soit à la fin du temps inspiratoire préréglé (pression assistée contrôlée). Dans tous les cas, une augmentation brutale de pression fera arrêter l'assistance. L'utilisation d'un mode en pression en VNI présentera plusieurs avantages : 1) en cas de fuites, la pression consigne est maintenue ce qui permet de délivrer un volume

courant approprié ; 2) la pression d'insufflation étant limitée dans le masque, les fuites et leurs effets indésirables sont réduits ; 3) la synchronisation patient-machine est habituellement bonne, justifiant l'utilisation initiale des modes en pression pour améliorer l'effort respiratoire du patient ; 4) l'association d'une PEP à l'aide inspiratoire a montré son efficacité pour réduire l'effort et le travail respiratoire.

Au total, l'utilisation de modes limités en pression a un intérêt au moins potentiel qui est celui de limiter la pression dans le masque, un facteur jouant probablement un rôle majeur à la fois dans les fuites, dans le risque d'insufflation gastrique et dans le confort et la tolérance de la ventilation. De plus, l'existence de fuites liées à des pressions élevées impose en général une fixation plus serrée du masque, elle-même source d'effets secondaires comme des douleurs et des lésions d'abrasions cutanées. Ces effets expliquent probablement la meilleure tolérance subjective retrouvée avec les modes en pression par comparaison aux modes en volume [49].

Réglages de la VNI (*voir* Figure 63-1)

Afin de mieux optimiser les réglages en VNI pour chaque patient, il est important de rappeler les principaux mécanismes qui aboutissent à une IRA. Dans un premier cas, l'IRA peut être lié à un défaut de « l'échangeur » (pneumopathie, œdème aigu du poumon...) à savoir le poumon (membrane alvéolocapillaire altérée), ce qui va principalement se traduire par un défaut de « l'oxygénation », dans ce cas l'hypoxémie est au premier plan et le traitement consistera en priorité à « oxygéner » le patient en optimisant la FiO_2 et la PEP en particulier. Dans un second cas, l'IRA peut être due à un défaut de la fonction « pompe », à savoir les muscles respiratoires principalement le diaphragme, ce qui va principalement se traduire par un défaut de « ventilation », dans ce cas l'hypercapnie est au premier plan, plus ou moins associée à une hypoxémie souvent modérée, et le traitement consiste en priorité à « ventiler » (éliminer le CO_2 et donc diminuer la $PaCO_2$) le patient en optimisant la ventilation alvéolaire à travers les réglages du niveau d'aide inspiratoire principalement ainsi qu'à lutter contre une PEP intrinsèque (ou auto-PEP) et les fuites. Enfin, à l'extrême, l'IRA peut être d'emblée due aux deux mécanismes et/ou y aboutir après une certaine période de compensation inefficace. En d'autres termes, toute IRA initialement hypoxémique peut évoluer vers une IRA hypoxémique et hypercapnique par épuisement.

Comment initier la VNI ? Les réglages souvent recommandés lors de la mise en route de la VNI sont l'utilisation comme mode ventilatoire de l'aide inspiratoire avec initialement un faible niveau d'assistance (2 à 5 cmH_2O au début) qui est mieux toléré et accepté par le patient et qui est progressivement augmenté de 2 en 2 cmH_2O jusqu'à la valeur qui permet d'obtenir le confort respiratoire. Les valeurs d'AI usuellement utilisées (à atteindre progressivement sur 2 à 5 minutes ou parfois plus) et nécessaires se situent entre 10-20 cmH_2O d'aide inspiratoire (rarement au-dessus) ce qui permet le plus souvent d'obtenir un volume courant expiré entre 7 et 10 mL/kg avec une fréquence respiratoire inférieure à 30 c/min (le plus souvent entre 20 et 30 c/min) et le confort du patient. Il ne faut pas « faussement » se rassurer en obtenant des valeurs basses de fréquence respiratoire (< 16 c/min) le plus souvent monitorées sur le ventilateur qui peuvent ne pas refléter la vraie fréquence respiratoire du patient à cause de la présence d'efforts inefficaces du patient (non détectés et comptabilisés par le moniteur du ventilateur) à l'origine d'une « asynchronie patient-machine ». En l'absence d'un monitorage de la fréquence respiratoire sur un cardioscope respiratoire à partir de l'ampliation thoracique, il est important de s'assurer que la fréquence respiratoire affichée par le ventilateur est bien la vraie fréquence respiratoire du patient en l'observant cliniquement (muscles accessoires du cou et autres...).

Il est important de monitorer chaque fois que cela est possible le volume courant expiré car c'est celui qui reflète au mieux le volume courant alvéolaire ayant participé aux échanges gazeux contrairement au volume courant inspiré qui lui est le volume délivré par la machine et dont une partie plus ou moins importante sera dissipée en fuites. Bien évidement, l'idéal est de disposer d'un écran avec les courbes pression-temps et débit-temps avec affichage cycle à cycle des volumes courants inspirés et expirés ainsi que la valeur de fuite en valeur absolue et/ou en pourcentage.

L'adjonction d'une PEP de 5 à 10 cmH_2O est recommandée en cas d'hypoxémie majeure d'une part pour améliorer le recrutement alvéolaire et d'autre part pour contrebalancer l'effet délétère de la présence d'une PEP intrinsèque importante avec hyperinflation dynamique.

Le réglage du déclenchement de l'inspiration est également important (trigger inspiratoire) en VNI. En ventilation assistée, le patient initie le cycle respiratoire et reçoit une assistance prédéterminée par le réglage du clinicien, alors qu'il continue son effort. Le système de déclenchement représente un des déterminants de cet effort inspiratoire. Deux systèmes sont classiquement utilisés sur les ventilateurs [50, 51]. Le premier (« trigger en pression ») est le système classique fondé sur le principe d'une valve fermée dite « à la demande », contre laquelle le patient doit développer un effort pour atteindre une dépression mesurée dans le circuit du respirateur. Ces systèmes ont été remplacés par des mécanismes plus sensibles, ouverts, et reposant sur le signal de débit. Ces « triggers en débit » (*flow-by*) fonctionnent en détectant le début de l'effort inspiratoire du patient, comme étant la différence entre le débit de base (débit d'entrée faible 1 à 2 L/min) délivré en continu dans le circuit du respirateur et le débit de retour (débit de sortie) mesuré dans le bloc expiratoire.

Les principaux travaux ayant comparé les deux systèmes de déclenchement réalisés soit sur banc expérimental, soit chez des patients intubés [50] ou en VNI [51], ont pratiquement tous rapporté un avantage des systèmes en débit. En effet, ceci se traduisait par un effort lié au système de déclenchement plus faible avec les triggers en débit qu'avec les triggers en pression, et ce d'autant plus que le patient présentait une hyperinflation dynamique et une PEP intrinsèque. La plupart des respirateurs modernes ont considérablement amélioré la performance de leur système de déclenchement [1, 45]. Du fait de cette amélioration, le bénéfice supplémentaire apporté par les systèmes de déclenchement en débit est relativement modeste par rapport à celui des systèmes actuels de déclenchement en pression, mais persiste cependant un léger avantage pour ces systèmes en débit. On a donc tout intérêt, également en VNI, à obtenir un système de déclenchement le plus sensible possible. Cependant, la présence de fuites peut entraîner un autodéclenchement, qu'il faut savoir évoquer devant une augmentation inopinée de la fréquence respiratoire. Ce phénomène peut être observé avec les deux types de système en présence d'une PEP externe. La présence de fuites lors de l'utilisation d'un

système en pression, entraîne l'impossibilité ou la difficulté pour la machine de maintenir le niveau de PEP externe souhaité, avec une chute de la pression dans le circuit qui est faussement interprétée comme un appel inspiratoire du patient, entraînant des cycles d'autodéclenchements. Dans le cas d'un système en débit, un autodéclenchement pourra également survenir, mais la PEP externe peut être maintenue. La baisse du seuil de sensibilité du système de déclenchement, c'est-à-dire l'augmentation du seuil du débit de déclenchement permet de maintenir le niveau de PEP externe et élimine l'autodéclenchement. Cet aspect représente un avantage potentiel des systèmes en débit.

Une autre raison pour le patient de ne pas déclencher le respirateur peut être l'apparition d'efforts inefficaces liés à un niveau de PEP intrinsèque important et/ou à un réglage inadéquat de la ventilation. En général, cela survient lors de pressions d'insufflations trop élevées, à l'origine de volumes insufflés excessifs. La vidange de ces « trop grands volumes » va nécessiter des temps expiratoires plus prolongés que ceux dictés par la fréquence respiratoire propre du patient, entraînant le déclenchement de l'effort suivant bien avant le retour à la position d'équilibre du système respiratoire.

La présence de fuites en VNI peut entraîner un dysfonctionnement du déclenchement de l'inspiration, mais peut également entraîner une absence de cyclage de fin d'inspiration en aide inspiratoire et une désynchronisation majeure patient-machine [52]. Il est donc très important d'essayer de minimiser ces fuites. Dans le cas spécifique de l'aide inspiratoire, lorsque le seuil de déclenchement expiratoire ne peut être atteint, plusieurs solutions sont possibles : augmenter le seuil de déclenchement expiratoire (trigger expiratoire), fixer une limite de temps inspiratoire maximum (Ti max) courte de l'ordre de 1 seconde (réglages de plus en plus disponibles sur les machines modernes) (*voir* Figure 63-1), voire passer dans un mode assisté en pression contrôlée, qui permet d'emblée de régler le temps inspiratoire.

Il est fondamental de bien expliquer la méthode au patient, de le rassurer en lui présentant l'ensemble du matériel nécessaire à la pratique de la VNI (masque, respirateur, monitorage...) et de lui annoncer qu'il peut y avoir initialement des alarmes désagréables qui disparaîtront dès que les réglages adaptés seront obtenus. Lors des premières séances de VNI, il est nécessaire que le masque facial soit initialement appliqué à la main et tenu lors des premières minutes de VNI. Le masque est ensuite fixé avec des sangles autour de la tête, dès l'obtention des bons réglages. Il est également important d'informer le patient qu'il peut à tout moment suspendre la séance si besoin. La durée de la séance dépend de la tolérance du patient et de l'amélioration de l'état respiratoire.

Masques

Il est bien établit que la qualité de l'interface entre le patient et le ventilateur est un élément clé du succès de la VNI. Il s'agit le plus souvent d'un masque nasal ou nasobuccal. L'embout buccal n'est plus utilisé au cours des insuffisances respiratoires aiguës mais est parfois utilisé chez les patients ventilés à domicile. Ces dernières années des progrès significatifs ont été réalisés permettant d'obtenir un compromis acceptable entre étanchéité et confort. Il existe aujourd'hui de nombreux masques, de formes, de tailles et de matières différentes à usage unique ou réutilisables et certaines équipes réalisent des masques moulés sur mesure sur le patient.

Bien que la VNI soit une « ventilation à fuites », il faut les minimiser le plus possible. En effet, la tolérance de la ventilation est inversement proportionnelle à l'intensité des fuites, qui représente un des principaux facteurs d'échec de la technique [34]. Il est donc souhaitable, afin d'assurer une meilleure étanchéité, de disposer de plusieurs types (facial et/ou nasal) et tailles de masque, au mieux de faible poids. Il faut minimiser les lésions aux points de pression en utilisant des pansements colloïdes pour des séances répétées et de durée prolongée. L'application discontinue de la VNI est la méthode la plus souvent utilisée.

Système d'humidification des gaz

En VNI au masque facial, l'inspiration se pratique indifféremment par le nez, la bouche ou par les deux. Si l'inspiration se pratique préférentiellement par la bouche, les gaz inspirés ne sont pas réchauffés et humidifiés. Si l'inspiration se pratique par le nez, la fonction de réchauffement et d'humidification des gaz inspirés du nasopharynx peut, dans certaines situations (demande ventilatoire élevée), être dépassée par un gaz trop froid et trop sec. De plus, les fuites en VNI peuvent altérer l'efficacité des filtres échangeurs de chaleur et d'humidité (ECH). Même si la majeure partie des fuites en VNI se produit à l'inspiration, des fuites existent souvent à l'expiration et peuvent dans certains cas, être importantes (utilisation d'une PEP). Dans ce dernier cas, l'efficacité des ECH est fortement altérée car ils utilisent un système dit « passif », retenant l'humidité et la chaleur des gaz expirés, qui en cas de fuites expiratoires autour du masque ne repassent pas à travers l'ECH.

Lors de l'application de la VNI ; il faut réduire au maximum l'espace mort instrumental, en utilisant des masques ayant des faibles volumes internes et supprimer les raccords inutiles après la pièce en Y lorsque l'on utilise un circuit où les branches inspiratoires et expiratoires sont différentes. En effet, réduire l'espace mort au minimum ne peut être que bénéfique chez des malades dont la demande ventilatoire est augmentée.

Monitorage et surveillance

L'introduction de la VNI dans un service de réanimation ou d'accueil des urgences doit être précédée d'une formation de tout le personnel soignant en expliquant clairement les bénéfices attendus de la technique pour le malade. Ces formations devront être répétées dans le temps en prenant en compte les nouveaux recrutés. En effet, il faut insister sur le fait que le succès de la technique passe principalement par la motivation, l'expertise et l'expérience des équipes soignantes. Il est donc essentiel que tous les moyens pour obtenir le succès de la technique soient mis en œuvre.

Quel que soit le mode ventilatoire utilisé, il est fondamental de s'assurer de l'efficacité de la VNI, qui dépend essentiellement de la capacité de l'assistance ventilatoire à augmenter la ventilation alvéolaire. Celle-ci dépend d'une bonne adaptation du patient à l'assistance ventilatoire et du niveau de fuites. Le paramètre le plus important à monitorer est le volume courant expiré (*cf. supra*). Une ventilation adéquate est le plus souvent obtenue par l'application combinée d'une aide inspiratoire à une PEP. Les niveaux de pressions de l'aide inspiratoire et de la PEP sont réglés de façon à obtenir le meilleur volume courant expiré et le confort respiratoire. Lorsque ces objectifs ne peuvent pas être atteints, d'autres modalités ventilatoires doivent être essayées (Tableau 63-V).

Tableau 63-V Indications de l'intubation si VNI première au cours de l'IRA hypoxémiante.

1 critère majeur parmi	• Arrêt respiratoire, pauses respiratoires • Impossibilité de clairance des sécrétions et encombrement persistant • Coma • Augmentation de la fréquence respiratoire de plus de 20 % • Augmentation de la $PaCO_2$ de plus de 20 % ou pH < 7,30 • Diminution du rapport PaO_2/FiO_2 de plus de 20 % • PaO_2/FiO_2 < 65 mmHg sous FiO_2 = 60 % • Pression artérielle systolique < 70 mmHg • Troubles du rythme • Bradycardie < 50 par minute • Si passage au bloc envisagé
2 critères mineurs parmi	• Intolérance de la technique • Encéphalopathie • Agitation • Pression artérielle systolique < 80 mmHg • PaO_2/FiO_2 < 150 mmHg persistant • Fuites trop importantes malgré toutes les optimisations

Habituellement, les durées des séances de VNI varient de 30 minutes à 3 heures répétées toutes les 2 à 4 heures en essayant de respecter au mieux le cycle nycthéméral du patient lorsque ceci est possible. En pratique, lorsque la VNI est appliquée dans une indication « curative » (l'objectif étant d'éviter l'intubation), la VNI est initialement « quasi continue » les premières heures jusqu'à obtention d'une amélioration qui doit être jugée dès la première heure, et au plus tard à la deuxième heure en réalisant un gaz du sang. Le recours à une intubation ne doit pas être retardé s'il n'est pas observé une amélioration franche au bout de 2 heures de VNI « efficace » jugée sur les paramètres cliniques (baisse de la fréquence respiratoire, de la tachycardie, amélioration de la SpO_2...) et gazométriques (baisse de la $PaCO_2$ et augmentation du pH et de l'oxygénation jugée sur l'amélioration du rapport PaO_2/FiO_2). S'il est obtenu une amélioration de l'état du patient, les séances de VNI pourront alors être discontinues puis être progressivement raccourcies et espacées en fonction de l'évolution de l'état du patient.

Lorsque la VNI est prescrite dans une indication « prophylactique » (l'objectif étant d'éviter l'apparition d'une IRA dans une population à risque), il est recommandé de réaliser des séances plutôt courtes (15 à 45 minutes) et rapprochées dans le temps (toutes les 2 à 4 heures en évitant la nuit).

Conclusion

La ventilation mécanique à travers une prothèse endotrachéale peut être responsable d'une surmorbidité (complications barotraumatiques, pneumopathie acquise sous ventilation mécanique...). La VNI curative a fait la preuve de son efficacité dans différentes situations d'IRA en diminuant le recours à l'intubation et la mortalité. Ces dix dernières années, la VNI a vu ses indications s'élargir et plusieurs équipes ont rapporté des effets bénéfiques de la VNI aussi bien curative que prophylactique. La VNI fait aujourd'hui partie de l'arsenal thérapeutique dont dispose le clinicien pour la prise en charge des IRA du pré-hospitalier, aux urgences en passant par les secteurs aigus de réanimation ainsi qu'en postopératoire.

La VNI ne doit être réalisée que si elle est appliquée dans des secteurs disposant de l'ensemble du matériel et de l'infrastructure ainsi que des ressources humaines et de leurs compétences.

Le principal danger de la VNI est celui de la poursuite de son application chez un patient dont l'état ne s'améliore pas voire se dégrade faisant courir le risque d'un retard à l'intubation le plus souvent dans de mauvaises conditions en urgence.

BIBLIOGRAPHIE

1. International consensus conferences in intensive care medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:283-91.
2. Jaber S. La ventilation non invasive postopératoire. Conférence de consensus commune Sfar/SPLF. SRLF Réanimation. 2006;97-103.
3. Robert R, Bengler C, Beuret P, Dureuil B, Géhan G, Joye F, et al. Ventilation non invasive au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë (nouveau-né exclu). Conférence de consensus commune Sfar/SPLF. SRLF Réanimation. 2006;13-20.
4. Drinker P, McKhann C. The use of a new apparatus for the prolonged administration of artificial respiration. A fatal case of polio-myeliti. JAMA. 1929;92:1658.
5. Collier R, Affeldt J. Ventilatory efficiency of the cuirass respirator in totally paralyzed chronic poliomyelitis patients. J Appl Physiol. 1954;48:80-94.
6. Stauffer JL, Olson DE, Petty TLE. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy. A prospective study of 150 critically ill adult patients. Am J Med. 1981;70:65-76.
7. Girault C, Auriant I, Jaber S. Procédures de sécurisation au cours de la ventilation mécanique invasive. Ann Fr Anesth Réanim. 2008;27:e77-e89.
8. Rideau Y, Gatin G, Bach J, Gimes G. Prolongation of life in Duchennes's muscular dystrophy. Acta Neurol. 1983;5:118-24.
9. Brochard L, Isabey D, Piquet J, Amaro P, Mancebo J, Messadi AA, et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. N Engl J Med. 1990;323:1523-30.
10. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Eng J Med. 1995;333:817-22.
11. Meduri GU, Conoscenti CC, Menashe P, Nair S. Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. Chest. 1989;95:865-70.
12. Nava S, Carbone G, DiBattista N, Bellone A, Baiardi P, Cosentini R, et al. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema. A multicenter randomized trial. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168:1432-7.
13. Masip J, Betbesé A, Páez J, Vecilla F, Cañizares R, Padró J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. Lancet. 2000;356:2126-32.
14. Antonelli M, Conti G, Bufi M, Costa M, Lappa A, Rocco M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transpantation-a randomized trial. JAMA. 2000;283:235-41.
15. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. N Eng J Med. 2001;344:481-7.
16. Auriant I, Jallot A, Hervé P, Cerrina J, Le Roy Ladurie F, Lamet Fournier J, et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following Lung resection. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1231-5.
17. Jaber S, Delay J, Sebbane M, Chanques G, Jacquet E, Souche B, et al. Outcomes of patients with acute respiratory failure after abdominal surgery treated with noninvasive positive-pressure ventilation. Chest. 2005;128:2688-95.
18. Maitre B, Jaber S, Maggiore SM, Bergot E, Richard JC, Bakthiari H, et al. Continuous positive airway pressure during fiberoptic bronchoscopy in hypoxemic patients. A randomized double-blind study using a new device. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(3Pt1):1063-7.

19. Baillard C, Fosse JP, Sebbane M, Chanques G, Vincent F, Courouble P, et al. Noninvasive ventilation improves preoxygenation before intubation of hypoxic patients. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:171-7.
20. Jaber S, Jung B, Corne P, Sebbane M, Muller L, Chanques G, et al. An intervention to decrease complications related to endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. Intensive Care Med. 2010;36:248-55.
21. Delay JM, Sebbane M, Jung B, Nocca D, Verzilli D, Pouzeratte Y, et al. The effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation to enhance preoxygenation in morbidly obese patients: a randomized controlled study. Anesth Analg. 2008;107:1707-13.
22. Futier E, Constantin JM, Pelosi P, Chanques G, Massone A, Petit A, et al. Noninvasive ventilation and alveolar recruitment maneuver improve respiratory function during and after intubation of morbidly obese patients: a randomized controlled study. Anesthesiology. 2011;114:1354-63.
23. Carlucci A, Richard J, Wysocki M, Lepage E, Brochard L. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:874-80.
24. Chanques G, Jaber S, Delay J, Lefrant J, Perrigault P, Eledjam J. Enquête téléphonique sur la pratique postopératoire de la ventilation non invasive et ses modalités d'application. Ann F Anest Réa; 2003;22:879-85.
25. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask: first line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. Chest; 1996;109:179-93.
26. Mehta S, Hill N. Noninvasive ventilation. State of the art. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:540-77.
27. Glossop AJ, Shephard N, Bryden DC, Mills GH. Non-invasive ventilation for weaning, avoiding reintubation after extubation and in the postoperative period: a meta-analysis. Br J Anaesth. 2012;109:305-14.
28. Jaber S, Chanques G, Jung B. Postoperative noninvasive ventilation. Anesthesiology. 2010;112:453-61.
29. Jaber S, Michelet P, Chanques G. Role of non-invasive ventilation (NIV) in the perioperative period. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2010;24:253-65.
30. Jaber S, Amraoui J, Lefrant JY, Arich C, Cohendy R, Landreau L, et al. Clinical practice and risk factors for immediate complications of endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. Crit Care Med. 2006;34:2355-61.
31. Chevrolet JC, Jolliet P, Abajo B, Toussi A, Louis M. Nasal positive pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. Difficult and time-consuming procedure for nurses. Chest. 1991;100:775-82.
32. Nava S, Evangelisti I, Rampulla C, Compagnoni ML, Fracchia C, Rubini F. Human and financial costs of noninvasive mechanical ventilation in patients affected by COPD and acute respiratory failure. Chest. 1997;111:1631-8.
33. Soo Hoo GW, Santiago S, Williams AJ. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. Crit Care Med. 1994;22:1253-61.
34. Carrey Z, Gottfried SB, Levy RD. Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation. Chest. 1990;97:150-8.
35. Michelet P, D'Journo XB, Seinaye F, Forel JM, Papazian L, Thomas P. Non-invasive ventilation for treatment of postoperative respiratory failure after oesophagectomy. Br J Surg. 2009;96:54-60.
36. Duprez F, Marcovitch O, Vermeersch F. Ventilation non invasive en présence d'une sonde gastrique. Actualité en kinésithérapie de réanimation. Paris: Elsevier; 1999. p. 135-6.
37. Jaber S, Fodil R, Carlucci A, Boussarsar M, Pigeot J, Lemaire F, et al. Noninvasive ventilation with helium-oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:1191-200.
38. Jaber S, Chanques G, Sebbane M, Salhi F, Delay J, Perrigault P, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in patients with respiratory failure due to severe acute pancreatitis. Respiration. 2005;73:166-72.
39. Smailes T. Noninvasive positive pressure pentilation in burns. Burns. 2002;28:795-801.
40. Garfield M, Howard-Griffin R. Noninvasive ventilation for severe thoracic trauma. Br J Anaesth. 2000;85:788-90.
41. Wood K, Lewis L, Von Harz B, Kollef M. The use of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department: results of a randomized clinical trial. Chest. 1998;113:1339-46.
42. Carteaux G, Lyazidi A, Cordoba-Izquierdo A, Vignaux L, Jolliet P, Thille AW, et al. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: a bench and clinical study. Chest. 2012;142:367-76.
43. Vignaux L, Tassaux D, Carteaux G, Roeseler J, Piquilloud L, Brochard L, et al. Performance of noninvasive ventilation algorithms on ICU ventilators during pressure support: a clinical study. Intensive Care Med. 2010;36:2053-9.
44. Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, Tassaux D, Thille AW, Kossowsky MP, et al. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study. Intensive Care Med. 2009;35:840-6.
45. Richard JC, Carlucci A, Breton L, Langlais N, Jaber S, Maggiore S, et al. Bench testing of pressure support ventilation with three different generations of ventilators. Intensive Care Med. 2002;28:1049-57.
46. Tassaux D, Strasser S, Fonseca S, Dalmas E, Jolliet P. Comparative bench study of triggering, pressurization, and cycling between the home ventilator VPAP II and three ICU ventilators. Intensive Care Med. 2002;28:1254-61.
47. Zanetta G, Robert D, Guerin C. Evaluation of ventilators used during transport of ICU patients – a bench study. Intensive Care Med. 2002;28:443-51.
48. Jaber S, Maggiore S, Brochard L. Modes ventilatoires. In: Wisocky M. Mise en place de la ventilation non invasive en réanimation. Collection d'anesthésie, de réanimation et d'urgences. Paris: Masson; 2002. p. 139-54.
49. Girault C, Richard JC, Chevron V, Tamion F, Pasquis P, Leroy J, et al. Comparative physiologic effects of noninvasive assist-control and pressure support ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. Chest. 1997;111:1639-48.
50. Aslanian P, El Atrous S, Isabey D, Valente E, Corsi D, Harf A, et al. Effects of flow triggering on breathing effort during partial ventilatory support. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:135-43.
51. Nava S, Ambrosino N, Bruschi C, Confalonieri M, Rampulla C. Physiological effects of flow and pressure triggering during noninvasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1997;52:249-54.
52. Calderini E, Confalonieri M, Puccio P, Francavilla N, Stella L, Gregoretti C. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: the role of expiratory trigger. Intensive Care Med. 1999;25:662-7.
53. Chiumello D, Chevallard G, Gregoretti C. Non-invasive ventilation in postoperative patients: a systematic review. Intensive Care Med. 2013;37:918-29.
54. Chiumello D, Coppola S, Froio S, Gregoretti C, Consonni D. Noninvasive ventilation in chest trauma: systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2013;39:1171-80.
55. Fartoukh M, Lefort Y, Habibi A, Bachir D, Galacteros F, Godeau B, et al. Early intermittent noninvasive ventilation for acute chest syndrome in adults with sickle cell disease: a pilot study. Intensive Care Med. 2012;36:1355-62.
56. Azoulay E, Demoule A, Jaber S, Kouatchet A, Meert AP, Papazian L, et al. Palliative noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure. Intensive Care Med. 2012;37:1250-7.
57. Azoulay E, Kouatchet A, Jaber S, Lambert J, Meziani F, Schmidt M, et al. Noninvasive mechanical ventilation in patients having declined tracheal intubation. Intensive Care Med. 2013;39:292-301.

SEVRAGE DE LA VENTILATION MÉCANIQUE

64

Ségolène MROZEK et Jean-Michel CONSTANTIN

Définitions et classification

Plusieurs termes et étapes du sevrage de la ventilation mécanique (VM), précisés dans les dernières conférences de consensus françaises [1] et européennes [2], doivent d'abord être définis.

Échec du sevrage de la VM

Dans la plupart des études, il est défini comme soit l'échec du test de sevrage, soit la nécessité de ré-intubation dans les 48 heures suivant l'extubation [3, 4]. Le taux d'échec de sevrage de VM après un seul test de sevrage varie de 25 % à 45 % [4, 5]. Cette variabilité dans les études dépend de la définition de l'échec de sevrage utilisée, notamment des indices subjectifs d'échec du test de sevrage, et de la population de patients étudiés. Vallverdu et al. rapportent un taux d'échec de sevrage de 61 % pour les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), de 41 % pour les patients neurologiques et de 38 % pour les patients hypoxémiques [4]. L'analyse de 2486 patients de 6 études randomisées lors de la conférence de consensus européenne de 2007 [2] amène le taux d'échec de sevrage (échec du test de sevrage et de l'extubation) à 31 %. Les principales causes d'échec de sevrage sont résumées dans le Tableau 64-I.

Plusieurs études ont proposé l'utilisation de la ventilation non invasive (VNI) après extubation en prophylaxie dans différentes situations : chez les BPCO avec échec du test de sevrage [6], chez les patients avec répétition d'échec du test de sevrage [7] et en postopératoire. Il faut donc intégrer l'utilisation de la VNI à la définition d'échec du sevrage de la VM.

Ainsi, il est maintenant défini par l'une des 3 propositions : l'échec du test de sevrage, ou la nécessité de ré-intubation et/ou d'utilisation d'un support ventilatoire dans les 48 heures après extubation, ou le décès dans les 48 heures suivant l'extubation. Comme la VNI peut permettre l'extubation, une catégorie intermédiaire appelée « sevrage en progression » est utilisée pour les patients extubés mais nécessitant de la VNI.

Tableau 64-I Principales causes des échecs de l'extubation en réanimation adulte.

Obstruction des voies aériennes supérieures (œdème, inflammation, ulcération, granulome…)
Sécrétions abondantes/encombrement bronchique/troubles de déglutition/toux inefficace
Troubles de conscience/encéphalopathie
Dysfonction cardiaque (ischémie, œdème pulmonaire)
Atélectasie
Hypoxémie
Paralysie ou dysfonction diaphragmatique
Autres : sepsis, reprise chirurgicale, hémorragie digestive…

Succès du sevrage de la VM

Il est simplement défini par l'extubation et l'absence de recours à un support ventilatoire dans les 48 heures suivant l'extubation.

Les patients peuvent être classés en 3 catégories selon la difficulté et la durée du sevrage de la VM.

Sevrage simple

Il se définit par le succès du test de sevrage et de l'extubation dès la première tentative. Il représente trois quarts des patients de réanimation. En d'autres termes, 70 à 80 % des patients testés pour la première fois peuvent être séparés sans difficulté du ventilateur. Ce chiffre élevé suggère, en quelque sorte, que certains patients auraient pu être testés plus tôt et que pour la majorité des patients, il n'est pas nécessaire d'effectuer un sevrage ventilatoire progressif de plusieurs jours. Une revue récente de la littérature rapporte un taux de ré-intubation après extubation non prévue pendant la période de sevrage de 15 % à 30 % [8]. Cela laisse penser que beaucoup de patients sont maintenus sous ventilation mécanique alors qu'ils n'en ont pas besoin.

Le pronostic de ce groupe de patients est bon avec une mortalité en réanimation d'environ 5 % [4, 5] et à l'hôpital d'environ 12 % [5, 9]. Le reste des patients (environ 30 %) représente les deux autres catégories et il a une mortalité en réanimation plus élevée (25 %) [4, 5].

Sevrage difficile

Il se définit par la nécessité de requérir jusqu'à 3 tests de sevrage ou jusque 7 jours après le premier test de sevrage pour obtenir le succès du sevrage de la VM [2].

Sevrage prolongé ou « très difficile »

Il se définit par la nécessité d'au moins 3 tests de sevrage ou de plus de 7 jours après le premier test de sevrage. D'après Esteban et al. et

Brochard et al., près de la moitié des patients avec échec du premier test de sevrage requiert encore une ventilation mécanique à 7 jours [3, 10]. Il comprend donc les patients présentant de multiples échecs aux tests de sevrage, qui seront pour la plupart trachéotomisés avec une durée de ventilation plus ou moins longue. Cette catégorie représente environ 10 % à 15 % des patients de réanimation.

Protocoles

La mise en place d'un protocole de sédation est une étape fondamentale dans un service de réanimation (Figure 64-1). De nombreuses études ont montré que protocoliser le sevrage de la VM permettait de diminuer significativement la durée de ventilation. Le protocole de sevrage comporte plusieurs étapes. La première est la recherche de prérequis à l'épreuve de ventilation spontanée (*voir* Figure 64-1). À cette étape, les infirmières, ou les kinésithérapeutes selon les services, devront répondre à la question est-ce que le patient est dans un état stable permettant de le séparer du ventilateur. En d'autre termes, cela veut dire, est-ce que le patient n'est pas hypoxémique (SpO_2 > 92 % avec une FiO_2 ≤ 0,5) avec une pression expiratoire positive (PEP) classiquement < 6 cmH_2O. Est-ce que le patient n'est pas sédaté, ou est-ce que le patient a un niveau de sédation garantissant un état de conscience suffisant ? Est-ce que le patient a une hémodynamique acceptable sans amines vasopressives ou encore est-ce que le patient tousse ? Une fois ces questions validées, la seconde étape consiste en un test de sevrabilité, ou épreuve de sevrabilité. Celle-ci consiste en un essai de ventilation spontanée sur tube en T ou un essai en ventilation spontanée avec aide inspiratoire. Dans ce cas, la PEP doit être supprimée et le niveau d'aide inspiratoire (AI) nécessaire et suffisant afin de compenser l'augmentation des résistances induites par le circuit du ventilateur. On admet qu'elle doit être de 10 cmH_2O en présence d'un filtre échangeur de chaleur et d'humidité ou de 6 cmH_2O lors de l'utilisation d'un réchauffeur humidificateur actif. Cette épreuve de ventilation spontanée doit être de 60 à 120 minutes. Il n'existe pas de différence nette de sensibilité entre ces méthodes (tube en T ou ventilation spontanée avec AI) pour dépister les patients qui seront en échec de sevrage après séparation du ventilateur.

Si le patient est en échec de l'épreuve de sevrabilité, définie par l'apparition de signes d'intolérance en cours d'épreuve, il sera reventilé jusqu'au lendemain avec les paramètres initiaux et un nouveau test devra être reconduit. Les signes d'intolérance comprennent une désaturation, une agitation, une instabilité hémodynamique, un épuisement, l'apparition de sueurs... Si l'épreuve de sevrabilité est réussie, la séparation du patient et du ventilateur doit être réalisée. À ce stade, le protocole doit être scrupuleusement suivi. En effet, c'est après une épreuve de sevrabilité réussie que les cliniciens ont tendance à retarder l'extubation.

Le taux de ré-intubation classique dans un protocole de sevrage est de 20 %. Les essais montrent que ce taux peut être diminué par les cliniciens, mais au prix d'une augmentation de la durée de ventilation et des complications en réanimation. Le challenge actuel est d'affiner la sensibilité de l'épreuve de sevrabilité. Dans un travail récent, les auteurs ont montré que l'échographie pulmonaire permettait de dépister des patients qui réussissaient l'épreuve de sevrabilité, sur des critères cliniques, mais qui allaient nécessiter une ré-intubation dans les 48 heures après la séparation du ventilateur. Cette technique est prometteuse mais nous n'avons pas encore la preuve que l'échographie pulmonaire soit capable de diminuer les échecs de sevrage comparativement à une stratégie conventionnelle.

Le couplage d'un protocole de sevrage de la ventilation avec un protocole de gestion et d'arrêt de la sédation est, nous l'avons déjà dit, un élément clé. Dans un travail récent, Girard et al. ont montré que cette association (test d'arrêt de la sédation et test de ventilation spontanée) permettait un sevrage plus rapide et diminuait la mortalité à un an par rapport à une recherche isolée des critères de sevrage de la ventilation mécanique. Si cette étude peut être critiquable et discutable, elle souligne la nécessité d'évaluer conjointement les possibilités de sevrer les patients de la sédation et de la ventilation.

Nouveaux modes ventilatoires

Quand le test de sevrage en ventilation spontanée s'avère un échec, il faut alors choisir un mode ventilatoire le plus adapté pour poursuivre le sevrage. Il doit maintenir une balance favorable entre la capacité et la charge du système respiratoire, éviter l'atrophie du muscle diaphragmatique et aider au processus de sevrage. La ventilation spontanée avec aide inspiratoire (VSAI) (ou *Pressure Support Ventilation*, PSV) reste aujourd'hui le mode ventilatoire le plus simple et le plus adapté. La dernière conférence de consensus européenne recommande, appuyée par une littérature riche, l'utilisation de la VSAI comme mode de sevrage après échec du premier test de sevrage (sevrage difficile) [2].

De nouveaux modes ventilatoires ont été développés ces dernières années afin d'améliorer les interactions patient-machine et de raccourcir la durée du sevrage ventilatoire [14]. Ils sont appelés modes ventilatoires modernes, évolués ou intelligents. Ils utilisent une boucle d'asservissement simple (un seul paramètre régulé) ou complexe (plusieurs paramètres régulés). Leurs objectifs principaux sont de bénéficier « de façon combinée » des avantages des modes en pression et des modes en volume en assurant le meilleur confort pour le patient. La finalité étant de se rapprocher le plus possible de la respiration physiologique. À ce jour, il n'existe pas réellement de mode ventilatoire qui corresponde à cette définition, mais beaucoup tentent de s'en approcher.

Compensation automatique de la sonde (*Automatic Tube Compensation*, ATC)

Elle a pour but de compenser la chute non linéaire de la pression le long du tube endotrachéal durant la ventilation spontanée. Elle est aussi efficace que l'utilisation du tube en T ou de faibles niveaux de pression en VSAI lors du sevrage de la ventilation mécanique [15-17]. L'ATC peut être utile lors d'échec de tests de sevrage du fait d'une sonde d'intubation de faible calibre. Pour les patients de sevrage difficile ou prolongé, la littérature sur l'étude de l'ATC est encore pauvre.

Ventilation contrôlée par asservissement

L'adaptation rapide du support ventilatoire aux changements de conditions du patient est un des déterminants majeurs de la durée du processus de sevrage ventilatoire. Des modes ventilatoires

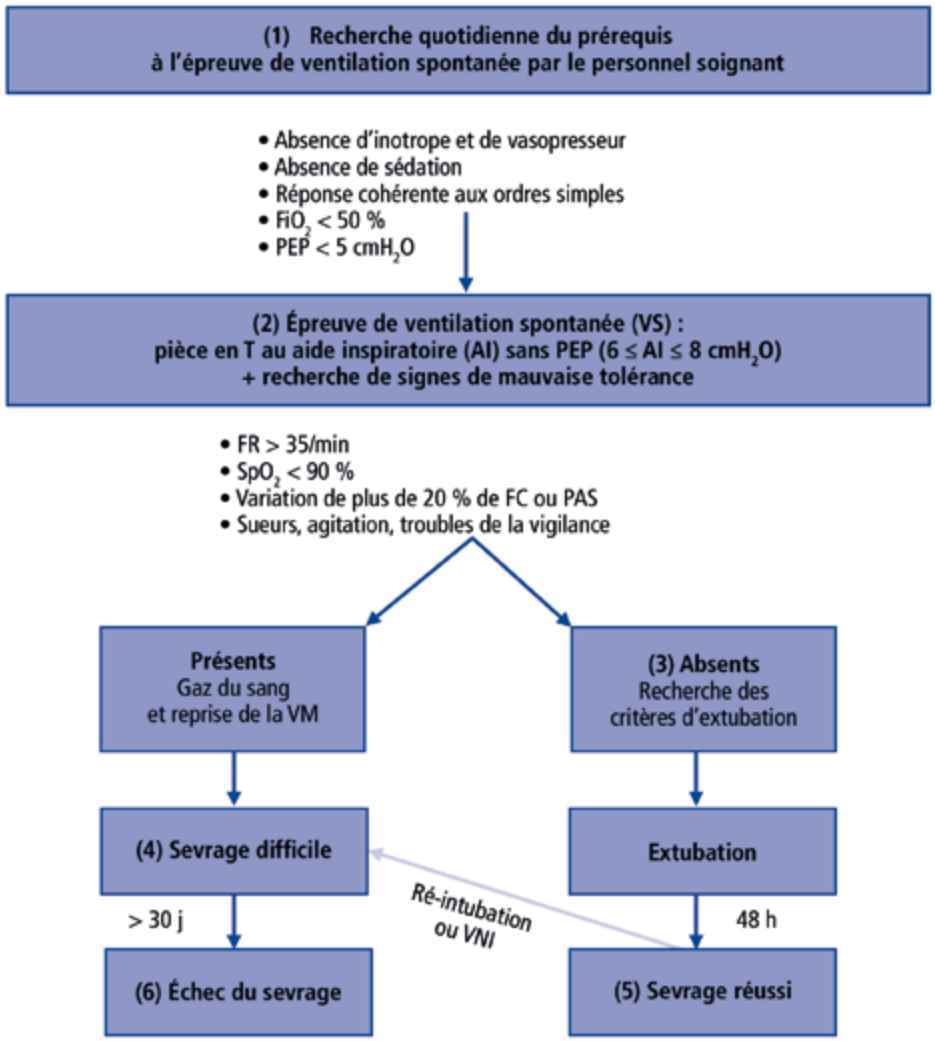


Figure 64-1 Protocole de sevrage de ventilation mécanique.

automatiques permettent maintenant d'atteindre un support ventilatoire optimal et un niveau d'aide individuelle adaptée en vue d'une extubation rapide. Ils utilisent des systèmes automatisés avec intelligence artificielle. Contrairement aux nouveaux modes ventilatoires décrits qui utilisent des boucles de régulation qui agissent soit à l'intérieur du cycle (premier degré de régulation), soit cycle après cycle (deuxième degré de régulation), les modes fondés sur l'intelligence artificielle utilisent des outils complexes qui permettent d'incorporer un raisonnement médical et une stratégie de ventilation faisant intervenir leur régulation sur plusieurs paramètres sur plusieurs cycles (troisième degré de régulation). Deux nouveaux modes ventilatoires ont donc été intégrés aux respirateurs conventionnels.

Support de ventilation adaptative (*Adaptative Support Ventilation*, ASV)

Il est basé sur un système de régulation à boucle fermée par un ordinateur permettant de s'adapter à la fois à la mécanique du système respiratoire et aux efforts de ventilation spontanée [18]. Le clinicien définit la FiO_2, le niveau de PEP, la pression inspiratoire maximale et le pourcentage désiré de ventilation minute (100 % équivaut à 100 mL/kg/min). La ventilation mécanique s'établit donc par des algorithmes de régulation à boucle fermée basés sur la détermination en temps réel du temps expiratoire [19]. L'ajustement de la pression inspiratoire, des cycles et de la FR voulus (pour garantir une FR et une ventilation minute dans les limites définies) permet d'augmenter l'interaction patient-respirateur. Le niveau d'aide inspiratoire est ajusté pour obtenir la ventilation minute désirée avec une combinaison optimale du Vt et la FR. L'algorithme de l'ASV va progressivement et automatiquement diminuer la pression inspiratoire quand la mécanique respiratoire du patient augmente. Deux études non randomisées [20, 21] et une randomisée [22] ont évalué le mode ASV pour le sevrage ventilatoire de patients, tous en postopératoire de chirurgie cardiaque. Il est rapporté une extubation plus rapide, une diminution des ajustements du respirateur, de la nécessité de mesure des gaz du sang artériel et des alarmes des niveaux de pression. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution devant l'utilisation du SIMV (*Synchronized Intermittent*

Mandatory Ventilation) comme mode ventilatoire de comparaison, mode le moins efficace dans le sevrage ventilatoire [3]. Deux études randomisées plus récentes comparent l'ASV avec soit la PRVCa (*Pressure-Regulated Volume-Controlled ventilation with Automode*) [23], soit la VSAI [24], toujours chez des patients en postopératoire de chirurgie cardiaque. Le temps nécessaire pour envisager une extubation ne diffère pas entre l'ASV et la VSAI. Par ailleurs, la durée d'intubation et de VM est diminuée en ASV comparée à la PRVCa. Une étude récente sur 79 patients de réanimation chirurgicale compare l'ASV à un protocole standard de VSAI [25]. Les taux d'extubation et de ré-intubation sont similaires dans les 2 groupes. Par ailleurs, le temps médian pour l'extubation est de 24 heures pour le groupe ASV et de 72 heures pour le groupe VSAI ($p = 0,055$). Après analyse par régression logistique multiple, seul l'ASV est associé à un temps plus court pour envisager une extubation.

Les résultats semblent également prometteurs chez les patients BPCO dans une étude randomisée contrôlée récente [26] comparant l'ASV avec la VSAI. L'ASV permettrait une durée plus courte de sevrage ventilatoire (24 heures versus 72 heures, $p = 0,04$) avec un taux de succès similaire.

Système expert Néoganesh (*Knowledge-based Expert System* ou SmartCare™)

Il s'agit du premier système automatique disponible pour guider le processus de sevrage respiratoire. Il délivre en continu un protocole de sevrage en mode pression basé sur la mesure de la FR, du Vt et de la $PETCO_2$ en moyenne toutes les 2 à 5 minutes. Il permet de maintenir le patient dans une « zone de confort » respiratoire en adaptant le niveau de pression délivrée lors des efforts de ventilation spontanée et initie automatiquement un test de sevrage quand le patient présente des critères prédéfinis. Ce système a été évalué par des études prospectives observationnelles et des études randomisées contrôlées. Les plus anciennes études physiologiques ont démontré que SmartCare™ permettait de réduire le travail respiratoire et la détresse respiratoire [27]. De plus, lorsqu'on s'intéresse au sevrage ventilatoire, SmartCare™ est aussi efficace que les réanimateurs [28] et peut, dans certains cas, détecter les patients aptes à effectuer un test de sevrage avant les cliniciens. Une étude randomisée contrôlée effectuée dans 5 centres européens rapporte une diminution de la durée médiane (4 versus 2 jours, $p = 0,02$) et totale (9 versus 6,5 jours, $p = 0,03$) de VM avec le SmartCare™, comparée aux cliniciens [29]. Ils constatent également une diminution significative de la durée médiane de séjour en réanimation dans le groupe SmartCare™ (15,5 versus 12 jours, $p = 0,02$). Une étude australienne randomisée contrôlée ne retrouve pas les mêmes résultats [30]. En effet, il compare un groupe SmartCare™ et un groupe dont le sevrage s'effectue selon un protocole du service dont l'objectif est de maintenir le patient dans une zone de « confort respiratoire », similaire à celle du SmartCare™. Les équipes médicales et infirmières bénéficient alors d'une formation. Le sevrage est effectué par les infirmières formées avec la particularité d'avoir un ratio patient/infirmière de 1/1. La probabilité non ajustée d'atteindre une « extubation potentielle » est diminuée de 21 % (95 % CI, 48 % plus basse à 20 % plus élevée) dans le groupe SmartCare™ comparé au groupe contrôle. Après ajustement à différents facteurs, elle est diminée de 31 % (95 % CI, 56 % plus basse à 9 % plus élevée) dans le groupe SmartCare™. Par ailleurs, le groupe SmartCare™ n'était pas associé à une diminution du temps pour obtenir un succès du sevrage ventilatoire comparé au groupe contrôle. Cette étude australienne diffère de l'étude européenne par les caractéristiques des patients étudiés. Dans l'étude australienne, les patients présentent un âge médian et un score SAPS II plus bas, plus de patients traumatisés et aucun BPCO. Le système SmartCare™ pourrait être plus adapté aux patients présentant des difficultés de sevrage ventilatoire. De plus, cette étude souligne l'importance d'avoir une équipe formée et un protocole local de sevrage ventilatoire.

Une étude récente compare 3 modes automatiques de sevrage ventilatoire (ASV, SmartCare™ et MRV) dans différentes situations : succès de sevrage, échec de sevrage, succès de sevrage avec une respiration de Cheyne-Stokes, succès de sevrage avec une respiration irrégulière et échec de sevrage avec des efforts inefficaces [31]. Les 3 modes permettent de reconnaître les situations de succès et d'échec de sevrage, même lors d'anxiété ou de respiration irrégulière. Par ailleurs, ils ne détectent pas le succès de sevrage avec une respiration de Cheyne-Stokes. Le temps pour obtenir une stabilisation de l'AI est plus court pour l'ASV (1 à 2 minutes pour toutes les situations) et le MRV (1 à 7 minutes) que pour le SmartCare™ (8 à 78 minutes). De plus, l'ASV permet d'obtenir des taux plus élevés et plus fréquents d'oscillation de l'aide inspiratoire dans le temps, comparé au MRV ou au SmartCare™, hormis lors d'extrême anxiété.

Les systèmes de ventilation contrôlée par asservissement ont ouvert une nouvelle aire de VM avec pour but de simplifier le management de la ventilation en rendant le processus de sevrage ventilatoire interactif, sensible et adapté. Par ailleurs, ils ne remplacent en rien la nécessité de monitorage et d'observation du patient, ni l'implication du réanimateur dans le jugement clinique lors du sevrage avec notamment la décision d'extubation. Leurs rôles pourraient être complémentaires avec le clinicien en optimisant le processus de sevrage ventilatoire. De nouvelles études semblent nécessaires afin d'évaluer leurs impacts sur des populations ciblées (sevrage difficile, prolongé) et sur le pronostic des patients à long terme.

Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA)

Il s'agit d'un nouveau mode ventilatoire permettant de délivrer une pression positive durant l'inspiration, proportionnelle à l'activité électrique du diaphragme (*Electrical Activity of the Diaphragm*, EAdi en µV). Elle est obtenue par des électrodes placées sur une sonde nasogastrique enregistrant et analysant l'électromyographie diaphragmatique transœsophagienne [32]. L'amplitude du signal électrique recueilli est directement proportionnelle à la commande ventilatoire cérébrale. Le niveau d'assistance pour une EAdi donnée dépend d'un facteur gain appelé «niveau de NAVA » en $cmH_2O/\mu V$. Chaque changement de demande ventilatoire du patient peut théoriquement être récompensé par le respirateur. La NAVA assure une relation positive entre l'assistance ventilatoire et l'effort du patient. Sa particularité est d'identifier le début de l'excitation neurale du diaphragme. Elle peut avoir des implications cliniques avec une meilleure synchronisation patient/ventilateur [33] et un pattern respiratoire plus naturel, permettant d'augmenter le confort et l'oxygénation. Elle a été étudiée chez l'animal [34], des volontaires sains [35] et des patients de réanimation mais initialement entre 20 min à 3 heures [36, 37]. Une étude récente randomisée

en *cross-over* en réanimation chirurgicale compare 24 heures de NAVA avec 24 heures de VSAI dont les réglages (aide inspiratoire ou niveau de NAVA) permettaient de maintenir les patients dans une zone de confort (Vt de 6 à 8 mL/kg de poids idéal et FR entre 20 à 30 bpm) [38]. Le rapport PaO_2/FiO_2 était plus élevé lors de la NAVA comparé à la VSAI. La variabilité de la pression d'insufflation, du Vt et de la ventilation minute était également plus élevée lors de la NAVA.

Rozé et al. ont récemment étudié la NAVA lors du processus de sevrage ventilatoire [39]. En effet, après échec du premier test de sevrage, ils utilisent le mode NAVA avec ajustement journalier du niveau de NAVA pour obtenir une EAdi d'environ 60 % de l'EAdi maximale (déterminée pendant le test de sevrage). La durée médiane de ventilation en mode NAVA était alors de 4,5 jours (IQR 3-6,5). De J1 à l'extubation, l'EAdi maximale et l'EAdi augmentaient significativement. La pression délivrée diminuait alors de 20 à 10 cmH_2O ($p = 0,003$) avec un Vt, un $ETCO_2$ et des valeurs de pH inchangés. Ainsi l'augmentation de la mécanique respiratoire et de l'activité diaphragmatique durant la phase de sevrage ventilatoire permet une diminution du niveau de NAVA tout en préservant la respiration et les échanges gazeux jusqu'au succès du test de sevrage. De nouvelles études sont encore nécessaires pour démontrer l'effet bénéfique de la NAVA dans le sevrage ventilatoire, avec notamment la comparaison à d'autres modes tels que la VSAI ou d'autres modes de ventilation proportionnelle.

Extubation

L'extubation est définie comme l'ablation de la sonde d'intubation. Elle est à différencier du processus du sevrage de la ventilation artificielle au sens strict. En réanimation, l'échec de l'extubation est défini comme la nécessité précoce (48 heures) d'une ré-intubation dans les suites de l'extubation programmée. Son incidence varie entre 2 et 25 % en fonction des populations étudiées et des pratiques utilisées. Il est le plus souvent associé à une surmorbidité et une surmortalité. Les causes d'échec d'extubation proprement dit sont à différencier des causes d'échec de l'épreuve de ventilation spontanée. Le recours à la ré-intubation en cas d'échec d'extubation est associé à une augmentation de la durée de VM, de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital ainsi qu'une augmentation de la mortalité dans certaines études. Pour ces raisons, il est important de pouvoir identifier au mieux les patients à risque d'échec d'extubation afin d'optimiser la prise en charge en évitant tout particulièrement de retarder la ré-intubation. Les incidences variables (2-25 %) ainsi que les étiologies des échecs d'extubation entre les différentes études s'expliquent par le fait que les populations étudiées sont différentes (médicales, chirurgicales...) ainsi que les pratiques de sevrage et d'extubation pratiquées par les différentes équipes. Les paramètres associés à une réduction glottique ou sus-glottique des voies aériennes supérieures (VAS) sont une intubation traumatique, un antécédent d'auto-extubation accidentelle, une pression excessive du ballonnet de la sonde d'intubation, une durée d'intubation prolongée, une infection trachéobronchique et un sexe féminin. D'autre part, une autre cause importante à l'origine de l'échec de l'extubation est le déséquilibre entre la capacité des muscles respiratoire (fonction pompe ventilatoire) et les contraintes qui leur sont imposées (charges élastiques et/ou résistives et demande ventilatoire).

Les paramètres permettant d'évaluer la capacité des patients à protéger leurs voies aériennes et/ou d'éliminer les sécrétions avec une toux efficace ont un intérêt majeur dans ce contexte. Néanmoins, la méthode classique consistant à évaluer l'effort de toux provoqué par le cathéter lors de l'aspiration trachéale à travers la sonde d'intubation n'est pas vraiment standardisée. Cependant, il est fondamental avant d'envisager une extubation de bien évaluer la capacité du patient à tousser et à évacuer ses sécrétions. La mesure de la pression expiratoire maximale (PEmax) à l'aide d'une valve unidirectionnelle contre occlusion pendant 25-30 s, permet d'évaluer la fonction des muscles expiratoires et donc la capacité du patient à tousser efficacement pour évacuer ses sécrétions après l'extubation, plus particulièrement chez les patients ayant une pathologie neurologique centrale.

L'évaluation de la perméabilité des voies aériennes supérieures après extubation est une aide importante pour identifier les patients à risque de développer une obstruction des VAS (dyspnée laryngée...). La fréquence de cette complication est très diversement appréciée chez les patients adultes de réanimation avec des incidences allant de 2 à 20 %. Il s'agit d'un incident d'autant plus redoutable qu'il peut imposer une réintubation en urgence dans des conditions parfois difficiles allant de 25 à 80 %. Sa survenue après l'extubation est peu prévisible. En effet, la présence de la sonde d'intubation ne permet pas l'évaluation directe de la perméabilité des VAS. Dans le but d'avoir une évaluation indirecte mais objective donc quantifiable, Miller et Cole ont préconisé la réalisation d'un test de fuite pour essayer de dépister les patients à risque de développer une dyspnée laryngée avant l'extubation. Ce test consiste à dégonfler le ballonnet de la sonde d'intubation afin d'apprécier la fuite d'air expiré autour de la sonde. Une faible ou une totale absence de fuite fera suspecter la survenue d'une obstruction des VAS, incitant le clinicien à envisager un traitement préventif avant l'extubation et/ou à initier le plus précocement possible un traitement spécifique après l'extubation. La réalisation du test de fuite est systématiquement précédée d'une aspiration trachéobronchique et d'une aspiration buccale soigneuses. La méthode initiale a été initialement décrite en pédiatrie chez des enfants souffrant de laryngite striduleuse. Il s'agissait d'une méthode qualitative qui exprimait le résultat du test après avoir dégonflé le ballonnet par la présence ou l'absence de fuite autour de la sonde. Ils rapportaient que l'absence de fuite prédisposait à la survenue d'une dyspnée laryngée postextubation. Cette méthode a été appliquée chez l'adulte quelques années plus tard où, après avoir dégonflé le ballonnet, les auteurs bouchaient l'extrémité de la sonde d'intubation, ils exprimaient la fuite en « importante », « minime » ou « absence totale ». C'est un peu plus tard que Miller et Cole perfectionnaient la technique, en décrivant la méthode quantitative qui consistait à mesurer la fuite autour de la sonde après avoir dégonflé le ballonnet mais sans boucher la sonde. Une première mesure du volume courant inspiré était réalisée ballonnet gonflé. Puis, le ballonnet était dégonflé et la mesure du volume expiré était obtenue en moyennant 6 cycles consécutifs en régime ventilatoire calme et stable. La fuite était calculée comme étant la différence entre le volume courant inspiré ballonnet gonflé et le volume courant expiré ballonnet dégonflé alors que les patients étaient ventilés en mode volume assisté contrôlé (VAC), avec une consigne de volume de 6-10 mL/kg, le patient imposant sa fréquence respiratoire propre. La fuite était exprimée en valeur absolue. Les auteurs

considéraient que le test de fuite était positif pour une valeur de fuite inférieure à 110 mL, seuil obtenu à partir de courbes ROC. Une autre manière de quantifier la fuite est de l'exprimer en valeur relative, ce qui permet de tenir compte de la valeur du volume courant. La mesure du volume courant est effectuée de façon identique à la première méthode, à la différence que le même capteur de spirométrie (capteur expiratoire) est utilisé, évitant ainsi l'éventuelle erreur de mesure liée à la calibration entre les capteurs inspiratoires et expiratoires.

La valeur de la fuite exprimée en pourcentage (%) est le résultat du quotient suivant :

((volume courant expiré ballonnet *gonflé*) – (volume courant expiré ballonnet *dégonflé*)) (volume courant expiré ballonnet *gonflé*)

Jaber et al. ont évalué les facteurs de risque de survenue de dyspnée laryngée ainsi que la performance du test de fuite à prédire cette complication. Dans ce travail, 112 extubations ont été analysées chez 112 patients pendant une période de 14 mois. Le test était considéré comme positif lorsque la fuite était inférieure à 12 %. Treize extubations (11 %) ont été suivies d'un épisode de stridor et dans 9 cas, la ré-intubation a été nécessaire (69 %). Les patients du groupe stridor avaient une fuite significativement plus basse que celle du groupe contrôle qu'elle soit exprimée en valeur absolue (59 ± 92 versus 372 ± 170 mL, $p < 0{,}001$) ou en valeur relative (9 ± 13 versus 56 ± 20 %, $p < 0{,}001$). Les facteurs de risque de développer un stridor sont détaillés dans le Tableau 64-II.

En pratique, il n'y a pas lieu à réaliser systématiquement le test de fuite à tous les patients de réanimation. Le test de fuite doit seulement être recommandé chez les patients à risque, comme défini dans le Tableau 64-II.

Il n'existe pas de donnée concernant l'attitude à avoir en présence d'un test de fuite positif. En effet, sa positivité peut faire retarder l'extubation abusivement chez environ 20 à 40 % des patients. Cependant, s'il est retrouvé positif chez un patient ayant plusieurs des facteurs de risque, il peut se discuter au cas par cas de prescrire une corticothérapie intraveineuse et de reporter d'au moins 24 heures l'extubation en réalisant de nouveau le test de fuite. Contrairement aux données négatives de la littérature ayant évalué la corticothérapie préventive du stridor prescrite chez tous les patients (réalisée immédiatement avant l'extubation « tout venant »), une corticothérapie réalisée au moins 24 heures avant l'extubation chez des patients à risque pourrait être bénéfique.

Tableau 64-II Facteurs de risque de survenue de dyspnée laryngée en postextubation en réanimation.

Sexe féminin
Score IGS II élevé
Motif d'admission médical
Intubation réalisée en urgence en pré-hospitalier
Intubation en réanimation avec un contexte traumatique
Ballonnet surgonflé à l'admission et/ou dans les heures suivant l'intubation
Antécédent d'auto-extubation
Durée d'intubation prolongée

Place de la ventilation non invasive

Durant ces dernières années, la ventilation non invasive (VNI) s'est imposée en tant qu'alternative à l'intubation endotrachéale chez de nombreux patients en insuffisance respiratoire aiguë, avec pour principaux effets bénéfiques une diminution de la durée de séjour, de la morbidité et de la mortalité par rapport à la VM conventionnelle (ou invasive). Certaines données récentes suggèrent que la VNI pourrait également s'avérer bénéfique lors du sevrage de la VM. Elle a été étudiée lors de 3 situations différentes mais son utilisation ne peut être recommandée que pour des populations bien définies.

Tout d'abord, elle est utilisée comme modalité de sevrage alternative pour les patients présentant un échec au test de sevrage initial. Deuxièmement, elle est également utilisée chez les patients en détresse respiratoire aiguë dans les 48 heures après extubation soit lors d'échec de l'extubation. Et dernièrement, elle peut être utilisée comme mesure prophylactique après extubation pour les patients à haut risque de ré-intubation. Ces situations sont détaillées ci-dessous.

Technique alternative de sevrage après échec de ventilation conventionnelle

Des études physiologiques suggèrent que des niveaux similaires de support ventilatoire peuvent être délivrés par la VNI, comparée à la VSAI, chez des BPCO stables qui ne tolèrent pas la ventilation spontanée, intubés. Ainsi il est émis l'hypothèse que la VNI pourrait être un pont avant la séparation définitive d'un support ventilatoire et entraînerait une diminution de la morbidité en réanimation. Une revue récente de la littérature (cochrane database) [51] a étudié l'intérêt de la VNI comme stratégie de sevrage ventilatoire chez les patients intubés avec échec de sevrage respiratoire. Ils ont alors identifié 12 études de qualité moyenne à bonne incluant au total 530 patients, la plupart BPCO. Comparé à une stratégie de ventilation invasive, la VNI diminuait significativement la mortalité (RR 0,55, IC 95 % 0,38-0,79), les pneumopathies acquises sous VM (RR 0,29, IC 95 % 0,19-0,45), la durée de séjour en réanimation (différence moyenne -6,27 jours, IC 95 % -8,77 -3,78) et à l'hôpital (différence moyenne -7,19 jours, IC 95 % -10,8 -3,58), la durée de VM (différence moyenne -5,64 jours, IC 95 % -9,5 -1,77) et la durée d'intubation (différence moyenne -7,81 jours, IC 95 % -11,31 -4,31). Elle n'avait par ailleurs pas d'influence sur les échecs de sevrage ou la durée de ventilation associée au sevrage. L'analyse en sous-groupe suggérait que le bénéfice sur la mortalité et les échecs de sevrage étaient plus importants (non significativement) dans les études avec inclusion exclusive des patients BPCO comparés à une population mixte.

Il est cependant important de préciser que même devant une diminution des complications de la VM avec une extubation précoce, les patients peuvent présenter d'autres comorbidités et être à risque d'échec de l'extubation. La conférence de consensus européenne de 2007 précise qu'on ne peut donc pas recommander l'utilisation de la VNI chez tous les patients présentant un échec du test de sevrage et qu'elle doit être réservée à une population

bien définie [2]. De plus, on ne peut considérer ces patients comme un succès du sevrage ventilatoire tant qu'ils ne sont pas totalement indépendants de la VNI.

Mesure prophylactique pour les patients à haut risque de ré-intubation (Tableau 64-III)

La VNI a été étudiée chez 2 types de patients chirurgicaux. Dans 2 études [52, 53], un support ventilatoire par CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) était utilisé pour prévenir une ré-intubation des patients après chirurgie abdominale ou vasculaire majeure. Comparé au groupe contrôle (avec oxygénothérapie simple en postopératoire), la CPAP permettait d'augmenter l'oxygénation et réduisait le taux de ré-intubation (uniquement dans l'étude de Squadrone et al.) et d'infection. Squadrone et al. ont en effet rapporté les bénéfices de l'application d'une CPAP chez des patients présentant une hypoxémie (PaO_2/FiO_2 < 250 mmHg) en postopératoire de chirurgie digestive. Deux cent neuf patients ont été inclus dans l'étude randomisée en un groupe recevant une CPAP de 7,5 cmH_2O à une FiO_2 de 50 % (n = 105) et en un groupe contrôle recevant une oxygénothérapie au masque facial (n = 104). Les patients recevant de la CPAP avaient significativement moins d'intubation (1 % versus 10 %, p = 0,005), de pneumopathie (2 % versus 10 %, p = 0,02) et de sepsis (2 % versus 9 %, p = 0,03) que les patients du groupe contrôle. Les 2 études décrivent également une tendance à une diminution de la durée de séjour à l'hôpital et de la mortalité. Nava et al. [54] ont rapporté l'efficacité de la VNI administrée précocement après l'extubation chez 97 patients ventilés depuis plus de 48 heures, ayant réussi un essai de ventilation spontanée d'une heure, au décours duquel ils étaient extubés, et présentant un ou plusieurs facteurs jugés à haut risque d'échec d'extubation : au moins un échec antérieur de ventilation spontanée, insuffisance cardiaque chronique, $PaCO_2$ > 45 mmHg une heure après extubation, au moins une comorbidité, faiblesse de la toux, stridor à l'extubation. Chez ces patients à risque de développer une détresse respiratoire aiguë postextubation, la VNI a permis une diminution du nombre de ré-intubation (4/48 versus 12/49, p < 0,05). De plus, la nécessité de ré-intubation était associée à une augmentation de la mortalité en réanimation. Selon les auteurs, en « protégeant » de la ré-intubation, la VNI réduisait indirectement le risque de décès en réanimation.

En revanche, une étude récente prospective multicentrique randomisée chez 406 patients ventilés depuis plus de 48 heures avec succès du test de sevrage (2 heures) et extubés, a comparé la VNI prophylactique à une prise en charge standard [55]. Il n'existait pas de différence en termes d'échec d'extubation et de mortalité en réanimation ou à l'hôpital entre les 2 groupes. L'insuffisance cardiaque était une cause plus fréquente d'échec d'extubation dans le groupe contrôle que dans le groupe VNI.

Ainsi, aucune recommandation ne peut être effectuée pour l'instant pour ces patients à haut risque de ré-intubation. Des études sont en cours sur les patients présentant un sevrage difficile ou prolongé, à haut risque d'échec d'extubation.

Tableau 64-III Facteurs associés à une augmentation du risque d'échec de sevrage de la ventilation en réanimation.

Durée de la ventilation avant l'extubation
Âge élevé (> 70 ans)
Anémie (hémoglobinémie < 10 g/dl, hématocrite < 30 %)
Sévérité de la pathologie au moment de l'extubation
Utilisation d'une sédation continue intraveineuse
Nécessité d'un transport en dehors de la réanimation
Extubation non programmée (auto-extubation ou extubation accidentelle)

Traitement de la détresse respiratoire aiguë après extubation

Plusieurs études ont été réalisées dans cette situation et ne sont pas en faveur d'un bénéfice de la VNI. En effet, 2 études monocentriques [56, 57] ont étudié l'intérêt la VNI dans des unités de transplantation d'organe chez des patients présentant une détresse respiratoire aiguë après extubation. La VNI augmentait significativement l'oxygénation et réduisait la FR, comparée à une oxygénothérapie simple. Antonelli et al. rapportent même un taux de ré-intubation et une durée de séjour en réanimation plus bas dans le groupe contrôle [57]. Aucun avantage n'est par ailleurs démontré sur la mortalité. Deux études plus récentes multicentriques, randomisées [58, 59] ont évalué la VNI comme traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë dans les 48 heures après extubation, comparée à une oxygénothérapie standard. Aucune étude n'a montré un avantage à l'utilisation de la VNI. Dans l'étude d'Esteban et al. incluant 221 patients dans 37 centres, le groupe VNI présentait une mortalité plus importante. Les auteurs ont alors fait l'hypothèse qu'un délai de 10 heures avant la ré-intubation était la cause de cette augmentation de mortalité [59]. Cette absence de différence de taux de ré-intubation entre les 2 groupes dans ces 2 études peuvent s'expliquer en partie par le fait que les patients étaient pris en charge en VNI de façon retardée par rapport au début de la détresse respiratoire et que la population étudiée n'était pas la plus adaptée pour bénéficier de la VNI.

Une étude prospective randomisée sur un petit effectif de patients (n =24) en postopératoire de résection pulmonaire démontre, elle, un effet bénéfique de la VNI comparée à une oxygénothérapie simple lors de détresse respiratoire aiguë après extubation [60]. Les auteurs ont rapporté une réduction significative du taux de ré-intubation (17 versus 48 %) et de la mortalité (9 versus 35 %) sous l'effet de la VNI curative.

Une remarque importante peut être soulevée dans ces différentes études sur la VNI curative avec l'inclusion de populations différentes et l'absence d'individualisation des étiologies des détresses respiratoires aiguës. On peut par ailleurs souligner que l'utilisation de la VNI chez les patients BPCO et notamment ceux en insuffisance respiratoire aiguë hypoxique et hypercapnique semble plus justifiée que dans les autres groupes.

Place de la trachéotomie

La trachéotomie est une intervention de plus en plus courante en réanimation avec l'introduction de techniques percutanées réalisées au lit du patient par les réanimateurs [61]. Il est maintenant admis qu'elle permet d'augmenter le confort et la communication

des patients nécessitant une VM prolongée et de diminuer la sédation [62, 63]. Elle offre plus de sécurité des voies aériennes qu'une intubation orotrachéale avec moins d'accident d'extubation. De plus, elle réduit le travail respiratoire en améliorant la mécanique respiratoire [64]. Plusieurs études ont rapporté une diminution des pneumopathies acquises sous VM (PNAVM) avec une trachéotomie comparée à une intubation orotrachéale [65] mais ce bénéfice est inconstant selon les études [66] et la plupart sont méthodologiquement à discuter.

Quand envisager la trachéotomie ?

La trachéotomie est un geste invasif et présente des risques non nuls. Elle doit donc être envisagée lorsqu'une VM prolongée est évoquée. La question principale à se poser est donc combien de temps doit-on attendre et comment est définie une VM prolongée ? Il y a plus de 20 ans, une conférence de consensus définissait la trachéotomie comme la voie préférée pour contrôler les voies aériennes si la VM durait plus de 21 jours [67]. Plusieurs études observationnelles ont rapporté par la suite lors d'une revue internationale sur les pratiques de réanimation, la réalisation d'une trachéotomie en moyenne 11 jours après intubation (5 à 19 jours) [68]. Bickenbach et al. ont récemment décrit dans une analyse rétrospective sur 3 ans (296 patients admis en réanimation), les trachéotomies précoces (≤ 4 jours après intubation), intermédiaires (5 à 9 jours) et tardives (≥ 10 jours). Les avantages théoriques de cette procédure invasive ont été par la suite analysés en 2 parties :

– un meilleur confort du patient avec une diminution de la sédation et donc du delirium, des soins plus faciles, une reprise d'une alimentation orale et une diminution des résistances des voies aériennes ;

– un pronostic meilleur avec une diminution du risque de PNAVM, de durée de VM, d'hospitalisation en réanimation et de séjour à l'hôpital, et une diminution de mortalité.

La première partie a été démontrée de façon quasi unanime et tous ces facteurs augmentent le confort du patient pendant son séjour en réanimation [65, 71]. La seconde partie des avantages est l'élément le plus important requis pour valider cette procédure. Différentes études randomisées, contrôlées ont été menées avec des objectifs principaux différents.

Griffiths et al. rapportent dans une méta-analyse chez des patients de réanimation nécessitant une VM prolongée, qu'une trachéotomie précoce permettait de réduire la durée de VM et la durée de séjour en réanimation [70]. Plus récemment, Terragni et al. démontrent dans une étude randomisée, contrôlée en réanimation que la réalisation d'une trachéotomie précoce ne réduisait pas l'incidence des PNAVM mais par ailleurs, réduisait la durée de séjour en réanimation et la durée de VM [72]. En revanche, une autre étude récente randomisée, contrôlée chez des patients de chirurgie cardiaque n'a pas montré de différence en termes de mortalité, de PNAVM ni de durée de séjour mais a confirmé un meilleur confort des patients [71].

Bickenbach et al. ont, dans leur analyse rétrospective, évalué l'impact d'une trachéotomie précoce, intermédiaire et tardive sur le sevrage. Le critère de jugement principal, la durée de sevrage de la VM, était similaire dans les 2 groupes bien que le temps sans VM, la durée de séjour en réanimation, l'incidence des PNAVM et la mortalité en réanimation étaient réduites lors de trachéotomie précoce [69].

Les processus et algorithmes de sélection des patients pour prédire une VM prolongée sont par conséquent issus des résultats généraux de ces études. En effet, les patients avec traumatismes médullaires ou cérébraux requièrent probablement une conduite différente de par leur incidence faible de succès d'extubation et de besoin de protection des voies aériennes [73]. De plus, plus de 50 % des patients inclus dans l'étude de Bickenbach et al. sont des patients de chirurgie cardiothoracique représentant un groupe de patients bien distincts dont la sévérité est moindre que ceux des patients réanimation inclus dans l'étude de Terragni et al. (selon le SAPSII). De plus, les patients dans le groupe trachéotomie tardive de l'étude de Bickenbach sont plus graves selon le SOFA comparés aux deux autres groupes expliquant alors leur moins bon pronostic.

Si l'on s'intéresse au choix de réaliser une trachéotomie en regardant le pronostic à long terme ou la mortalité, Frutos-Vivar et al. ont réalisé une étude prospective observationnelle sur 5081 patients de 361 unités de réanimation ventilés plus de 12 heures. Ils rapportent chez les patients ayant nécessité une trachéotomie, une mortalité à la maison doublée comparée à ceux intubés et extubés plus tardivement, et une fréquence plus importante d'aménagements à long-terme [74].

À l'heure actuelle, il n'existe pas d'algorithme exact dans la littérature capable de prédire une VM prolongée. La réalisation d'une trachéotomie est avant tout une question d'indication avant d'être une question de timing ; parfois, il faut savoir attendre pour faire le meilleur choix [75].

Conclusion

Le sevrage de la ventilation mécanique doit être envisagé dès la mise sous ventilation mécanique, comme le sevrage de la sédation doit être évoqué dès qu'un patient sédaté est admis en réanimation. La protocolisation du sevrage permet de diminuer la durée de ventilation et les complications en réanimation. En cas de sevrage difficile, l'utilisation des nouveaux modes ventilatoires peut être proposée pour faciliter l'adaptation du ventilateur au patient, mais l'aide inspiratoire reste le mode le plus simple et le plus adapté au sevrage de la ventilation mécanique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Richard C, Beydon L, Cantagrel S, et al. XXI[e] Conférence de consensus en réanimation et en médecine d'urgence. Sevrage de la ventilation mécanique. Réanimation. 2001;10:697-705.
2. Boles JM, Bion J, Connors A, et al. Weaning from mechanical ventilation. Eur Respir J. 2007;29:1033-56.
3. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. N Eng J Med. 1995;332:345-50.
4. Vallverdu I, Calaf N, Subirana M, et al. Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:1855-62.
5. Esteban A, Alia I, Tobin MJ, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:512-8.
6. Vitacca M, Vianello A, Colombo D, et al. Comparison of two methods for weaning patients with chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation for more than 15 days. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:225-30.

7. Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168:70-6.
8. da Silva PS, Fonseca MC. Unplanned endotracheal extubations in the intensive care unit: systematic review, critical appraisal, and evidence-based recommendations. Anesth Analg. 2012;114:1003-14.
9. Savi A, Teixeira C, Silva JM, et al. Weaning predictors do not predict extubation failure in simple-to-wean patients. J Crit Care. 2012;27:221 e1-8.
10. Brochard L, Rauss A, Benito S, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 1994;150:896-903.
11. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. N Engl J Med. 1996;335:1864-9.
12. Soummer A, Perbet S, Brisson H, et al. Ultrasound assessment of lung aeration loss during a successful weaning trial predicts postextubation distress. Crit Care Med. 2012.
13. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (awakening and breathing controlled trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2008;371:126-34.
14. Burns KE, Lellouche F, Lessard MR. Automating the weaning process with advanced closed-loop systems. Intensive Care Med. 2008;34:1757-65.
15. Haberthur C, Mols G, Elsasser S, et al. Extubation after breathing trials with automatic tube compensation, T-tube, or pressure support ventilation. Acta Anaesthesiol Scand. 2002;46:973-9.
16. Cohen J, Shapiro M, Grozovski E, et al. Prediction of extubation outcome: a randomised, controlled trial with automatic tube compensation vs. pressure support ventilation. Crit Care. 2009;13:R21.
17. Figueroa-Casas JB, Montoya R, Arzabala A, Connery SM. Comparison between automatic tube compensation and continuous positive airway pressure during spontaneous breathing trials. Respir Care. 2010;55:549-54.
18. Tassaux D, Dalmas E, Gratadour P, Jolliet P. Patient-ventilator interactions during partial ventilatory support: a preliminary study comparing the effects of adaptive support ventilation with synchronized intermittent mandatory ventilation plus inspiratory pressure support. Crit Care Med. 2002;30:801-7.
19. Lourens MS, van den Berg B, Aerts JG, et al. Expiratory time constants in mechanically ventilated patients with and without COPD. Int Care Med. 2000;26:1612-8.
20. Cassina T, Chiolero R, Mauri R, Revelly JP. Clinical experience with adaptive support ventilation for fast-track cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2003;17:571-5.
21. Petter AH, Chiolero RL, Cassina T, et al. Automatic "respirator/weaning" with adaptive support ventilation: the effect on duration of endotracheal intubation and patient management. Anesth Analg. 2003;97:1743-50.
22. Sulzer CF, Chiolero R, Chassot PG, et al. Adaptive support ventilation for fast tracheal extubation after cardiac surgery: a randomized controlled study. Anesthesiology. 2001;95:1339-45.
23. Gruber PC, Gomersall CD, Leung P, et al. Randomized controlled trial comparing adaptive-support ventilation with pressure-regulated volume-controlled ventilation with automode in weaning patients after cardiac surgery. Anesthesiology. 2008;109:81-7.
24. Dongelmans DA, Veelo DP, Paulus F, et al. Weaning automation with adaptive support ventilation: a randomized controlled trial in cardiothoracic surgery patients. Anesth Analg. 2009;108:565-71.
25. Chen CW, Wu CP, Dai YL, et al. Effects of implementing adaptive support ventilation in a medical intensive care unit. Respir Care. 2011;56:976-83.
26. Kirakli C, Ozdemir I, Ucar ZZ, et al. Adaptive support ventilation for faster weaning in COPD: a randomised controlled trial. Eur Respir J. 2011;38:774-80.
27. Dojat M, Harf A, Touchard D, et al. Clinical evaluation of a computer-controlled pressure support mode. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:1161-6.
28. Dojat M, Harf A, Touchard D, et al. Evaluation of a knowledge-based system providing ventilatory management and decision for extubation. Am J Respir Crit Care Med. 1996;153:997-1004.
29. Lellouche F, Mancebo J, Jolliet P, et al. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2006 15;174:894-900.
30. Rose L, Presneill JJ, Johnston L, Cade JF. A randomised, controlled trial of conventional versus automated weaning from mechanical ventilation using SmartCare/PS. Intensive Care Med. 2008;34:1788-95.
31. Morato JB, Sakuma MT, Ferreira JC, Caruso P. Comparison of 3 modes of automated weaning from mechanical ventilation: A bench study. J Crit Care. 2012.
32. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. Nat Med. 1999;5:1433-6.
33. Piquilloud L, Vignaux L, Bialais E, et al. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. Intensive Care Med. 2011;37:263-71.
34. Beck J, Campoccia F, Allo JC, et al. Improved synchrony and respiratory unloading by neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) in lung-injured rabbits. Pediatric Research. 2007;61:289-94.
35. Sinderby C, Beck J, Spahija J, et al. Inspiratory muscle unloading by neurally adjusted ventilatory assist during maximal inspiratory efforts in healthy subjects. Chest. 2007;131:711-7.
36. Brander L, Leong-Poi H, Beck J, et al. Titration and implementation of neurally adjusted ventilatory assist in critically ill patients. Chest. 2009;135:695-703.
37. Schmidt M, Demoule A, Cracco C, et al. Neurally adjusted ventilatory assist increases respiratory variability and complexity in acute respiratory failure. Anesthesiology. 2010;112:670-81.
38. Coisel Y, Chanques G, Jung B, et al. Neurally adjusted ventilatory assist in critically ill postoperative patients: a crossover randomized study. Anesthesiology. 2010;113:925-35.
39. Roze H, Lafrikh A, Perrier V, et al. Daily titration of neurally adjusted ventilatory assist using the diaphragm electrical activity. Intensive Care Med. 2011;37:1087-94.
40. de Lassence A, Alberti C, Azoulay E, et al. Impact of unplanned extubation and reintubation after weaning on nosocomial pneumonia risk in the intensive care unit: a prospective multicenter study. Anesthesiology. 2002;97:148-56.
41. Epstein S, Ciubotaru R, Wong J. Effect of failed extubation on the outcome of mechanichal ventilation. Chest. 1997;112:186-92.
42. Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:489-93.
43. Smina M, Salam A, Khamiees M, et al. Cough peak flows and extubation outcomes. Chest. 2003;124:262-8.
44. Jaber S, Jung B, Chanques G, et al. Effects of steroids on reintubation and postextubation stridor in adults: meta-analysis of randomised controlled trials. Crit Care. 2009;13:R49.
45. Miller R, Cole R. Association between reduced cuff leak volume and postextubation stridor. Chest. 1995;110:1035-40.
46. Potgieter P, Hammond J. "Cuff" test for extubation following laryngeal edema. Crit Care Med. 1988;16:818.
47. Sandhu R, Pasquale M, Miller K, Wasser T. Measurement of endotracheal tube cuff leak to predict postextubation stridor and need for reintubation. J Am Coll Surg. 2000;190:682-7.
48. Jaber S, Chanques G, Matecki S, et al. Postextubation stridor in Intensive Care Unit patients. Risk factors evaluation and importance of the cuff-leak test. Intensive Care Med. 2003;29:69-74.
49. Darmon JY, Rauss A, Dreyfuss D, et al. Evaluation of risk factors for laryngeal edema after tracheal extubation in adults and its prevention by dexamethasone. A placebo-controlled, double-blind, multicenter study. Anesthesiology. 1992;77:245-51.

50. Ho LI, Harn HJ, Lien TC, et al. Postextubation laryngeal edema in adults. Risk factor evaluation and prevention by hydrocortisone. Intensive Care Med. 1996;22:933-6.
51. Burns KE, Adhikari NK, Keenan SP, Meade MO. Noninvasive positive pressure ventilation as a weaning strategy for intubated adults with respiratory failure. Cochrane database of systematic reviews. 2010:CD004127.
52. Bohner H, Kindgen-Milles D, Grust A, et al. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure after major vascular surgery: results of a prospective randomized trial. Langenbeck's archives of surgery/Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie. 2002;387:21-6.
53. Squadrone V, Coha M, Cerutti E, et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;293:589-95.
54. Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. Crit Care Med. 2005;33:2465-70.
55. Su CL, Chiang LL, Yang SH, et al. Preventive use of noninvasive ventilation after extubation: a prospective, multicenter randomized controlled trial. Respir Care. 2012;57:204-10.
56. Kilger E, Briegel J, Haller M, et al. Effects of noninvasive positive pressure ventilatory support in non-COPD patients with acute respiratory insufficiency after early extubation. Intensive Care Med. 1999;25:1374-80.
57. Antonelli M, Conti G, Bufi M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. JAMA. 2000;283:235-41.
58. Keenan SP, Powers C, McCormack DG, Block G. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial. JAMA. 2002 Jun 26;287:3238-44.
59. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. N Eng J Med. 2004;350:2452-60.
60. Auriant I, Jallot A, Herve P, et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. Am J Respir Crit Care Med. 2001 1;164:1231-5.
61. Cox CE, Carson SS, Holmes GM, et al. Increase in tracheostomy for prolonged mechanical ventilation in North Carolina, 1993-2002. Crit Care Med. 2004;32:2219-26.
62. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. N Eng J Med. 2000 18;342:1471-7.
63. Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, et al. The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168:1457-61.
64. Diehl JL, El Atrous S, Touchard D, et al. Changes in the work of breathing induced by tracheotomy in ventilator-dependent patients. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:383-8.
65. Rumbak MJ, Newton M, Truncale T, et al. A prospective, randomized, study comparing early percutaneous dilational tracheotomy to prolonged translaryngeal intubation (delayed tracheotomy) in critically ill medical patients. Crit Care Med. 2004;32:1689-94.
66. Rello J, Lorente C, Diaz E, et al. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in ICU patients requiring percutaneous tracheotomy for mechanical ventilation. Chest. 2003;124:2239-43.
67. Plummer AL, Gracey DR. Consensus conference on artificial airways in patients receiving mechanical ventilation. Chest. 1989;96:178-80.
68. Esteban A, Anzueto A, Alia I, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:1450-8.
69. Bickenbach J, Fries M, Offermanns V, et al. Impact of early vs. late tracheostomy on weaning: a retrospective analysis. Minerva anestesiol. 2011;77:1176-83.
70. Griffiths J, Barber VS, Morgan L, Young JD. Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. BMJ. 2005;28;330:1243.
71. Trouillet JL, Luyt CE, Guiguet M, et al. Early percutaneous tracheotomy versus prolonged intubation of mechanically ventilated patients after cardiac surgery: a randomized trial. Ann Intern Med. 2011;154:373-83.
72. Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early vs late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;303:1483-9.
73. Stocchetti N, Parma A, Lamperti M, et al. Neurophysiological consequences of three tracheostomy techniques: a randomized study in neurosurgical patients. J Neurosurg Anesthesiol. 2000;12:307-13.
74. Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguia C, et al. Outcome of mechanically ventilated patients who require a tracheostomy. Crit Care Med. 2005;33:290-8.
75. Scales DC, Ferguson ND. Early vs late tracheotomy in ICU patients. JAMA. 2010;303:1537-8.

INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË 65

Matthieu LEGRAND et Didier PAYEN

Le médecin anesthésiste-réanimateur est fréquemment confronté aux patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë (IRA), que ce soit en période péri-opératoire ou en réanimation. L'IRA est une complication fréquente au décours des chirurgies majeures ou des états d'agression aiguë des patients admis en réanimation. La survenue d'une IRA est un événement grave, associée à une lourde morbidité, mais aussi d'une surmortalité. L'IRA complique la prise en charge médicale du fait du risque de sous- ou surdosage médicamenteux, d'une durée de ventilation mécanique prolongée, d'une durée de séjour en réanimation et hospitalière prolongée ou encore de la nécessité de la mise en œuvre de technique d'épuration extrarénale (EER) dans les cas les plus sévères. Enfin, une IRA engendre un surcoût évident au cours de l'hospitalisation et semble associée à un risque de développer une insuffisance rénale chronique plus important. Bien qu'aucune mesure préventive ou curative spécifique de l'insuffisance rénale n'ait fait la preuve forte de son efficacité, la recherche fondamentale et clinique a permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques en cause et d'identifier les conséquences de la survenue d'une IRA sur les autres organes. Enfin, des définitions communes de l'IRA sont apparues permettant une homogénéisation dans la recherche clinique.

Épidémiologie et pronostic de l'insuffisance rénale aiguë

La prévalence de l'insuffisance rénale varie grandement dans la littérature médicale, de 10 à 100 % des patients en réanimation, en fonction des définitions utilisées et des populations étudiées. Dans une large étude prospective observationnelle internationale incluant 29 269 patients de réanimation, Uchino et al. ont rapporté que 5,7 % des patients ont présenté une IRA (définie par la nécessité de recours à une technique d'épuration extrarénale et/ou un débit urinaire inférieur à 200 mL/12 h et/ou une élévation de l'urée plasmatique supérieure à 30 mMol/L) en réanimation [1]. La mise en œuvre d'une technique d'EER concerne 3 à 5 % des patients de réanimation. De 0,3 à 1,4 % des patients nécessitent le recours à une technique d'EER après chirurgie cardiaque. Enfin, environ 1 % des patients développe une IRA au décours d'une chirurgie majeure en excluant la chirurgie cardiaque (chirurgie viscérale, urologique et orthopédique).

Il faut noter que l'incidence de l'insuffisance rénale progresse. Aux États-Unis, les données tirées des codages révèlent que l'incidence des patients hospitalisés avec une IRA est passée de 610 par million d'habitants en 1988, à 2888 par million d'habitants en 2002, qui doit être pondérée des changements de définition. Globalement, 2 à 3 % des patients hospitalisés présentent une IRA. L'âge avancé des patients, la sévérité de l'insuffisance rénale, l'oligurie et le nombre de défaillance d'organes associés sont des facteurs de mauvais pronostic de l'IRA. De plus, 8 à 22 % des patients avec une IRA sévère nécessitant le recours à une EER évoluent vers une insuffisance rénale chronique terminale, soulignant le caractère inconstamment réversible de l'IRA. À 5 ans, une surmortalité de 20 % accompagne l'IRA.

Si la survenue d'une IRA au cours du sepsis est un marqueur de l'agression et de sa gravité, elle est aussi un facteur associé au risque de mortalité au cours du sepsis. Elle varie de 15 à 60 % en cas d'IRA isolée nécessitant une EER, entre 50 et 65 % lorsqu'elle est associée à un syndrome de défaillance multiviscérale. Cette mortalité dépasse souvent 90 % chez les patients cirrhotiques avec une insuffisance hépatique aiguë.

Les mécanismes liant l'IRA au pronostic ne sont cependant pas encore clairement objectivés. Plusieurs hypothèses peuvent être émises à la lecture de travaux menés chez l'animal et d'études cliniques observationnelles menées en réanimation. Payen et al. et Bouchard et al. ont observé, dans deux cohortes de patients de réanimation, une association entre la balance hydrosodée positive et la mortalité des patients avec une IRA. Le clampage de l'artère rénale chez le rat, suivi d'une reperfusion, s'accompagne de lésions des organes à distance comme, par exemple, une apoptose des cellules myocardiques avec une dysfonction cardiaque. Ces phénomènes sont liés à l'agression rénale per se et pas à la simple perte de fonction, une néphrectomie bilatérale ne les reproduisant pas [5]. Une augmentation de la perméabilité de la barrière alvéolocapillaire, avec une modification de l'expression de canaux transporteurs de sodium et d'eau et une augmentation du transcriptome de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire dans le poumon de rats soumis à une ischémie-reperfusion rénale, a également été mise en évidence [6]. La survenue d'une IRA chez les patients hospitalisés pour une pneumonie sans signe de gravité (ne nécessitant pas l'hospitalisation en réanimation) s'accompagne d'une réponse inflammatoire systémique accrue, avec des taux plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires augmentés et d'une surmortalité par comparaison aux patients indemnes d'IRA. Enfin, l'incidence élevée des infections nosocomiales et les complications associées à l'initiation d'une technique d'EER sont d'autres facteurs pouvant lier la survenue d'une IRA et la morbimortalité des patients admis en réanimation pour sepsis. Il faut mentionner que la surmortalité associée

à l'IRA insuffisance rénale aiguë n'est pas l'apanage des formes les plus sévères, même si la mortalité augmente avec la sévérité de la perte de fonction. Cependant, plusieurs études rapportent une diminution de la mortalité des patients avec une IRA en réanimation au cours des quinze dernières années, et ce, malgré un âge croissant, davantage de comorbidités et des scores de sévérité plus élevés, suggérant une meilleure prise en charge.

Définitions de l'insuffisance rénale aiguë

En plus de leurs fonctions hormonales, les reins jouent un rôle unique dans la régulation des balances hydriques et électrolytiques de l'organisme et de l'équilibre acidobasique. L'IRA s'accompagne donc d'un cortège de désordres cliniques et biologiques. Le diagnostic de l'IRA au cours du sepsis repose sur la diminution du débit de filtration glomérulaire. Les méthodes de référence n'étant pas applicables en pratique clinique (par exemple, clairance de l'inuline), c'est donc l'élévation de la créatinine plasmatique qui est le plus souvent utilisée pour estimer la chute du débit de filtration glomérulaire et définir l'insuffisance rénale aiguë. L'élévation de l'urée plasmatique est, quant à elle, trop sujette à l'influence de facteurs extrarénaux (par exemple, métabolisme protéique, saignement digestif) pour pouvoir être un marqueur fiable des variations de débit de filtration glomérulaire.

Stratification de l'insuffisance rénale aiguë : scores de RIFLE et AKIN

Alors que plus de 35 définitions différentes de l'IRA ont été utilisées jusqu'en 2004, les scores de RIFLE (acronyme de *Risk*, *Injury*, *Failure*, *Loss* et *End-stage kidney disease*) et AKIN (acronyme de l'*Acute Kidney Injury Network*) ont apporté une définition commune à l'IRA (Figure 65-1) : ces deux classifications ont rassemblé les différents stades de la défaillance rénale sous le terme d'*Acute Kidney Injury* (AKI), terminologie prêtant à confusion car sous-tendant une lésion histologique rénale dont la nature n'est que rarement objectivée au cours de l'IRA. Cette ambiguïté a été récemment soulignée par la conférence de consensus sur l'IRA en réanimation, lui préférant le terme d'insuffisance rénale aiguë [9]. La classification AKIN ne s'applique qu'après une optimisation de la volémie, limitant ainsi le risque de classer les patients dont le mécanisme de la chute de débit de filtration glomérulaire ne serait dû qu'à une seule déshydratation ou hypovolémie. L'intérêt majeur de ces classifications a été de proposer une définition commune à l'IRA, à l'instar des définitions existant pour le sepsis et le syndrome de détresse respiratoire aiguë. La deuxième notion introduite par ces classifications a été de souligner le rôle pronostique de faibles élévations de la créatinine plasmatique. Enfin, le potentiel évolutif des classes « risque » de la classification de RIFLE ou « 1 » de la classification AKIN est notable. Dans une étude monocentrique conduite en réanimation, Hoste et al. ont rapporté que 55 % des patients à risque d'IRA ont progressé vers l'IRA (classe « I » ou « F »). L'item « créatinine » du score SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) peut également être utilisé pour la stratification de la sévérité de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation.

L'utilisation de la créatinine plasmatique comme marqueur de l'IRA souffre cependant de sérieuses imperfections. Tout d'abord, l'élévation de la créatinine plasmatique n'est pas linéaire avec la diminution du débit de filtration glomérulaire bien que cela soit pris en compte dans les différents niveaux des classifications AKIN et RIFLE, permettant une stratification des IRA selon leur sévérité. Le métabolisme de la créatinine plasmatique peut, quant à lui, être aussi modifié lors des états inflammatoires aigus comme le sepsis ou du fait des thérapeutiques administrées (N-acétylcystéine, trimétoprime, cimétidine). Enfin, le volume de distribution de la créatinine est fréquemment augmenté chez les patients de réanimation (remplissage vasculaire, fuite capillaire, oligurie), pouvant diminuer les taux de créatinine plasmatique et faire sous-estimer la chute du débit de filtration glomérulaire.

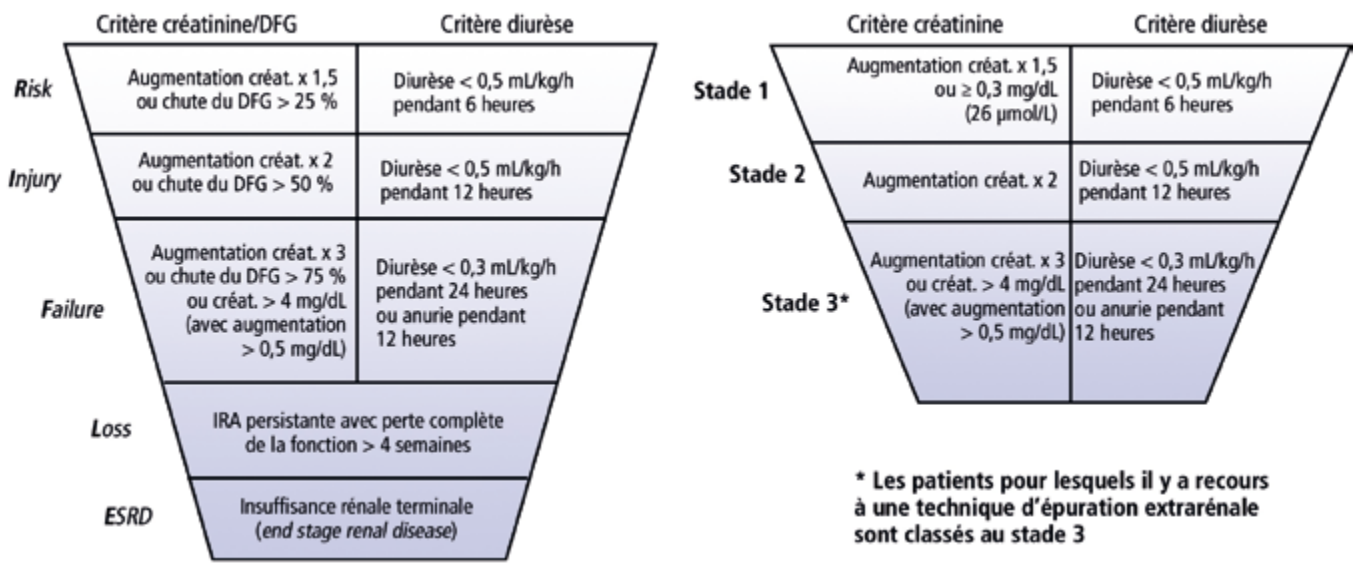


Figure 65-1 Critères de RIFLE (gauche) et de l'*Acute Kidney Injury Network* (AKIN, droite).

Estimation du débit de filtration glomérulaire

La mesure de la fonction rénale peut être estimée par des formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire. La formule de Cockcroft et Gault et la formule MDRD (*Modification of the Diet in Renal Disease*) sont les plus utilisées. Ces formules permettent d'estimer la clairance de la créatinine à partir de l'âge, du sexe, du taux de créatinine plasmatique et du poids pour la formule de Cockcroft et Gault, et de l'origine ethnique pour la formule MDRD. Il est préférable d'utiliser la formule MDRD chez le sujet de plus de 65 ans ou chez les patients chez qui le poids mesuré ne reflète pas la masse musculaire du patient (cirrhotique avec ascite, syndromes œdémateux...). La formule de Cockcroft et Gault sous-estime fréquemment la clairance de la créatinine. Enfin, ces formules ne sont utilisables qu'en cas de stabilité du débit de filtration glomérulaire (par exemple, en consultation d'anesthésie programmée) et ne peuvent pas être utilisées pour estimer la clairance de la créatinine au cours de l'insuffisance rénale aiguë pendant laquelle le débit de filtration glomérulaire varie.

Chez les patients hospitalisés, notamment en unité de soins intensifs ou en réanimation, il est préférable de mesurer la clairance de la créatinine à partir du ionogramme sanguin et urinaire (un recueil des urines sur 3 heures étant possible).

Clairance de la créatinine plasmatique =
[créatinine urinaire] × volume urinaire* / [créatinine plasmatique]

*volume urinaire par unité de temps (par exemple, le volume urinaire par minute sera obtenu en divisant par 1440 [24 × 60] si le volume urinaire – en mL – des 24 heures est utilisé ou par 180 [3 × 60] si le volume urinaire – en mL – des 3 heures est utilisé).

Physiopathologie

Principaux modèles expérimentaux d'insuffisance rénale aiguë

La compréhension de la physiopathologie de l'IRA a progressé essentiellement du fait d'études expérimentales animales permettant la réalisation de prélèvements tissulaires, des études moléculaires de génomiques et de protéomiques. Le plus souvent, le modèle utilisé est l'ischémie-reperfusion par occlusion temporaire de l'artère rénale avec étude de la phase d'ischémie et plus en détail de la phase de reperfusion [10]. Les autres modèles font appel à l'injection d'agents néphrotoxiques (AINS, aminosides, produit de contraste). Le sepsis, réaction inflammatoire systémique secondaire à une infection, constitue cependant la première cause d'IRA en réanimation. La mécanistique de l'IRA est investiguée essentiellement grâce à 3 modèles pour simuler l'agression inflammatoire aiguë liée au sepsis : l'injection de lipopolysaccharides (LPS), la création du péritonite calibrée et l'injection de bactéries vivantes. Chacun de ces modèles a des avantages et des inconvénients pour mimer la sepsis clinique.

L'hypotension artérielle et le bas débit cardiaque sont souvent considérés comme les acteurs princeps de la défaillance rénale au cours du sepsis, avec la progression d'une insuffisance rénale fonctionnelle à une insuffisance rénale dite « organique » à type de « nécrose tubulaire aiguë » lorsque l'hémodynamique systémique et régionale n'est pas restaurée rapidement. La réalité semble plus complexe. L'hypoperfusion rénale est à l'évidence un facteur aggravant les lésions rénales après un épisode ischémique ou septique mais certainement pas la cause primitive de l'atteinte rénale [11]. La survenue d'une insuffisance rénale aiguë, au cours de l'ischémie-reperfusion et du sepsis, fait intervenir plusieurs mécanismes. Les analyses histologiques de reins d'animaux ayant reçu du LPS ou de reins de patients décédés de choc septique révèlent le plus souvent des lésions limitées de nécrose tubulaire aiguë, mais la présence d'une infiltration interstitielle de cellules de l'inflammation, des lésions vasculaires à type de thrombose, des lésions d'apoptose tubulaire et parfois des lésions glomérulaires [12]. En l'absence de biopsie disponible en clinique humaine, il est plus juste de parler d'IRA septique, d'IRA post-CEC ou encore d'IRA ischémique (après clampage aortique par exemple) plutôt que d'IRA par nécrose tubulaire aiguë par exemple (une classification de l'insuffisance rénale est proposée Tableau 65-I).

Nécrose et apoptose cellulaire

Le mécanisme actuellement le plus reconnu à l'origine de la défaillance rénale au cours du sepsis et de l'ischémie-reperfusion est le suivant : l'adhésion à l'endothélium puis la diapédèse des cellules de l'inflammation engendrent la génération et la libération de substances toxiques telles que les espèces radicalaires de l'O_2, des substances puissamment vasoconstrictrices (leucotriènes, thromboxanes, endothéline) et une inhibition de la génération de NO par la NOS endothéliale [13]. Ces phénomènes sont à l'origine d'une agression tissulaire rénale touchant notamment les cellules endothéliales et tubulaires, entraînant la défaillance de l'organe et sa perte de fonction. Outre la nécrose cellulaire (qui apparaît être modérée voire minime dans ce contexte), l'apoptose des cellules tubulaires rénales, processus actif, a bien été identifiée après une agression ischémique. Bien que moins bien documenté, le sepsis expérimental semble également s'accompagner de phénomènes d'apoptose. Ainsi, l'ajout de TNFα ou de LPS à des cultures de cellules tubulaires rénales ou de cellules endothéliales glomérulaires s'accompagne de phénomènes d'apoptose avec une augmentation de l'expression de protéines pro-apoptotiques (Fas-ligand, caspase-1) et diminution de molécules anti-apoptotiques (Bcl-xL). Par la même voie, la ventilation mécanique, dite « protectrice », s'accompagne d'une moindre agression rénale, notamment par une diminution de l'apoptose des cellules tubulaires rénales associée à une amélioration de la fonction rénale [14]. Bien que les effets du LPS puissent être fréquemment associés à une diminution du débit sanguin rénal par vasoconstriction, une IRA peut se développer malgré un débit sanguin rénal conservé ou augmenté dans des modèles expérimentaux de sepsis. Il faut enfin souligner la complexité de la relation entre le débit sanguin rénal et la fonction rénale. Une augmentation du débit sanguin rénal, par la perfusion de dopamine, par exemple, ou de façon non pharmacologique par un pantalon antiG, n'entraîne pas systématiquement une augmentation du débit de filtration glomérulaire. Pour résumer, l'hémodynamique rénale et singulièrement le DSR ne rendent pas compte de l'IRA du sepsis ou de l'ischémie-reperfusion, en particulier du fait de la rareté des lésions ischémiques et de l'infiltration tissulaire rénale par les cellules immunitaires.

Inflammation rénale

Les situations d'agression, telles qu'une injection de LPS, s'accompagnent d'une infiltration rénale en lymphocytes, monocytes, polynucléaires neutrophiles et macrophages [16]. L'endothélium des capillaires glomérulaires et péritubulaires constitue l'interface entre le sang et le tissu rénal et est impliqué dans le recrutement de cellules inflammatoires au cours de l'agression septique. L'expression de molécules d'adhésion (ICAM-1, sélectines) par les cellules endothéliales permet l'infiltration du tissu rénal par des cellules de l'inflammation et de l'immunité. Cela entraîne une augmentation de production de cytokines/chémokines pro-inflammatoires (IFNγ, IL-2, IL-10, GM-CSF, TGF-β, CXCL1, IL-6, MIP-2, MCP-1) dans le rein, suivant une agression ischémique ou septique. L'interleukine-18 (IL-18), facteur de prolifération des lymphocytes T auxiliaires surtout impliqués dans la modulation de la réponse inflammatoire, est augmentée dans les

Tableau 65-I Classification des insuffisances rénale aiguës (IRA).

	Contexte	*Étiologies*	*Mécanismes*
IRA prérénale	Déshydratation Hypovolémie	Diarrhées, vomissements, hémorragies Brûlures étendues, insuffisance cardiaque décompensée Syndrome hépatorénal	Diminution de la pression de perfusion rénale et du débit sanguin rénal
IRA intrarénale	Inflammation systémique	Sepsis CEC Arrêt cardiaque réanimé Polytraumatisme Pancréatite aiguë	Inflammation systémique et locale Hypoperfusion d'origine systémique avec : – hypoxie rénale (vasocontriction intrarénale, microthrombi, œdème) – apoptose et nécrose tubulaire – ± hémolyse intravasculaire (CEC)
	Ischémie	Ischémie-reperfusion Clampage aortique, transplantation rénale, arrêt cardiaque réanimé	
	Toxique	Myoglobinurie (rhabdomyolyse), hémoglobinurie (hémolyse intravasculaire) Médicamenteuse	Toxicité tubulaire, nécrose tubulaire
	Infiltration	Lymphome Néphropathie myélomateuse	Infiltration tumorale Dépôt de chaînes légères d'immunoglobulines tubulo-interstitielles Formation de cylindres avec protéine de Tamm-Horsfall
	Néphrite interstitielle aiguë	Immuno-allergie à un médicament Rejet de greffe Maladie de système (e.g. lupus) Granulomatose Infections (légionellose, hantavirus)	Infiltrat inflammatoire interstitiel et tubulaire ± Atteinte glomérulaire
	Glomérulonéphrite aiguë	Postinfectieuse Aux ANCA ou anticorps antimembrane basale glomérulaire Glomérulonéphrite membranoprolifératives Purpura rhumatoïde Néphropathie à IgA Lupus Cryoglobulinémie mixte essentielle	
	Vasculaire	MAT/SHU Angéite aiguë nécrosante Emboles de cholestérol Occlusion artérielle (thrombose, dissection, artère rénale) Microvascularite à ANCA Syndrome des antiphospholipides Crise sclérodermique HTA maligne Médicamenteuse : AINS, amphotéricine B, ciclosporine	Microthrombose intrarénale Hypoxie rénale - ischémie tubulaire Réaction inflammatoire avec rétrécissement luminal des vaisseaux Occlusions vasculaires Vasoconstriction intrarénale Vasoconstriction intrarénale Altération de l'hémodynamique rénale : IEC, ARAII
IRA post-rénale	Obstructive	Adénome/cancer de la prostate Sténose urétérale, tumeurs pelviennes Fibrose rétropéritonéale Lithiase Grossesse	Obstruction des voies excrétrices - augmentation de la pression hydrostatique, capsule de Bowman Baisse du débit sanguin rénal

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ARAII : antagonistes de récepteurs à l'angiotensine II ; CEC : circulation extracorporelle ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; MAT : microangiopathie thrombotique ; SHU : syndrome hémolytique et urémique.

cellules tubulaires rénales. La production de cytokines augmente la perméabilité vasculaire rénale après ischémie-reperfusion. La fractalkine, par exemple, molécule chémoattractante et d'adhésion des cellules mononuclées à l'endothélium, dirige les cellules vers le site de l'inflammation.

Une activation et une maturation de cellules dendritiques sont observées avec une réponse inflammatoire, un afflux des leucocytes et une libération de protéases et d'autres enzymes qui sont impliquées dans l'agression cellulaire/tissulaire, la nécrose cellulaire, l'activation des voies de l'apoptose et la dégradation de la matrice extracellulaire. Une seconde vague de réponse inflammatoire s'ensuit, déclenchée par les produits de lésions cellulaires et tissulaires, rassemblées sous le terme de *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs). Les DAMPS ayant été les mieux caractérisés sont la *High-Mobility Group Box 1* (HMGB1), le hyaluronane, la fibronectine A et la *Heat Shock Protein*. Si le sepsis s'accompagne d'une réaction inflammatoire systémique et rénale, le rôle des cellules de l'immunité dans la défaillance rénale est complexe. Il semble ainsi que l'inflammation engendrée soit non seulement impliquée dans les dommages tissulaires mais aussi dans les mécanismes de réparation et de cicatrisation tissulaires. Ainsi, le blocage de voies de l'inflammation par traitement anti-TNF-α s'est avéré être inconstamment efficace, entraînant même parfois un surcroît de mortalité chez les animaux traités. Les mécanismes liant la défaillance d'organe, les dommages tissulaires et l'infiltration par les cellules de l'immunité restent imparfaitement clarifiés.

Perturbations microcirculatoires rénales

Plusieurs études animales ont mis en évidence des perturbations de la microcirculation après ischémie-reperfusion ou sepsis [13]. Ces perturbations incluent une augmentation de la perméabilité microvasculaire pouvant engendrer : 1) une fuite d'eau et de grosses molécules dans l'interstitium ; 2) une diminution de la perfusion capillaire ; 3) surtout, une diminution de la densité capillaire avec une augmentation de la distance intercapillaire, situation plaçant les cellules tubulaires rénales à risque hypoxique, surtout au niveau de la médullaire externe, du fait de la consommation en oxygène élevée (réabsorption active du sodium via les pompes dépendantes de l'ATP). Ainsi, après ischémie-reperfusion, la structure de l'endothélium se trouve désorganisée avec une rupture partielle des contacts intercellulaires, favorisant la perméabilité vasculaire et l'infiltration du tissu par les cellules de l'inflammation. L'induction de la *Nitric Oxide Synthase* (NOS) inductible semble être un déterminant majeur de la défaillance microcirculatoire rénale, médiée principalement par la production d'espèces radicalaires au cours de l'ischémie-reperfusion. Le monoxyde d'azote (NO) est cependant aussi un acteur majeur du maintien des flux microcirculatoires de par son puissant effet vasodilatateur et l'inhibiteur de l'adhésion leucocytaire et plaquettaire à l'endothélium prévenant les microthromboses. La génération d'anion superoxyde en situation de stress oxydatif entraîne à son tour une inactivation du NO, le rendant indisponible pour son action vasodilatatrice et son activité de régulation de la consommation rénale en oxygène. L'augmentation des histones extracellulaires a également été impliquée dans la défaillance microcirculatoire et rénale au cours du sepsis. La chute du débit de filtration glomérulaire et des débits tubulaires a ainsi été proposée comme facteur protecteur, limitant la délivrance d'électrolytes aux cellules tubulaires, diminuant ainsi le coût énergétique de la réabsorption et donc le risque d'hypoxie cellulaire. Si cette hypothèse peut s'appliquer en cas d'insuffisance rénale « prérénale pure », cela n'est pas le cas au cours des insuffisances rénales intrarénales, notamment après une circulation extracorporelle. La consommation rénale en oxygène est dans ce cas augmentée, malgré une diminution de la réabsorption du sodium, par des voies mal identifiées, vraisemblablement liées a la synthèse en ROS.

Le rôle des désordres de la perfusion microcirculatoire dans la défaillance rénale au cours du sepsis est souligné par la prévention des lésions rénales et de l'IRA lorsque la perfusion microcirculatoire est conservée. L'administration d'inhibiteurs sélectifs de la iNOS s'est révélée bénéfique dans ce cadre dans un modèle de ponction-ligature caecale ou d'ischémie-reperfusion, en inhibant la génération d'espèces radicalaires de l'oxygène. L'administration de protéine C activée recombinante s'est accompagnée d'une amélioration de la microcirculation rénale et d'une prévention de l'IRA dans des modèles expérimentaux murins. Il faut toutefois noter que ces phénomènes microcirculatoires peuvent aussi s'avérer protecteurs en contenant l'infection au rein, en cas d'urosepsis. Dans un modèle animal de pyélonéphrite aiguë après une infection urinaire basse, on observe des microthromboses vasculaires des capillaires péritubulaires [17]. La prévention de ces thromboses par l'injection d'héparine, certes améliorait la perfusion rénale, mais s'accompagnait d'une bactériémie avec une dissémination de l'infection et la mort des animaux.

Situations à risque et causes d'insuffisance rénale aiguë

Syndrome hépatorénal

Le mécanisme physiopathologique avancé pour le développement du syndrome hépatorénal (SHR) est une vasocontriction intrarénale (du fait de la libération d'endothéline, de vasopressine, de l'activation du système rénine-angiotensine et de l'activation sympathique) en réponse à une hypovolémie relative, elle-même secondaire à une vasodilataton splanchnique, essentiellement médiée par la libération de monoxyde d'azote induite par l'hypertension portale [18]. Il apparaît aussi qu'un certain nombre de patients cirrhotiques présente des caractéristiques de cardiomyopathie, ces patients ayant un risque plus important de développer un SHR. Une altération de la fonction myocardique est donc à rechercher chez ces patients, avant et après introduction de traitements vasoconstricteurs.

Classiquement, deux types de syndromes hépatorénaux sont décrits : le SHR de type 1 est une IRA sévère (créatinine plasmatique > 226 µmol/L) d'installation rapide (en moins de 2 semaines). Le SHR de type 2 est une IRA souvent moins sévère et d'installation subaiguë avec une détérioration progressive de la fonction rénale. Les critères diagnostiques du syndrome hépatorénal, révisés en 2007, sont présentés dans le Tableau 65-II.

Bien qu'un SHR de type 1 puisse survenir spontanément, accompagné d'une dégradation de la fonction hépatique, il faudra rechercher et traiter activement une infection spontanée du liquide d'ascite et une hémorragie digestive comme causes fréquentes de SHR. Enfin, l'administration d'albumine compensatrice d'une paracentèse est un élément clé dans la prévention du SHR. Une fois le SHR installé, la perfusion d'albumine et de vasopresseurs constitue la pierre angulaire du traitement.

Tableau 65-II Critères diagnostiques du syndrome hépatorénal.

Cirrhose avec ascite
Créatinine sérique > 133 µmol/L (1,5 mg/dL)
Pas d'amélioration de la fonction rénale (baisse de la créatinine < 133 mmol/L) après 2 jours d'arrêt des diurétiques et expansion volémique avec de l'albumine (1g/kg/j avec un maximum de 100 g/j le premier jour puis 20-40 g/j les jours suivants)
Pas de choc
Pas de traitement récent ou en cours néphrotoxique
Pas de critères pour une atteinte parenchymateuse rénale (absence de protéinurie > 500 mg/j, d'hématurie microscopique, ou anomalie rénale à l'échographie)

La terlipressine est le vasoconstricteur le plus étudié dans cette indication (2-12 mg/j) mais est de maniement parfois délicat du fait de son intense activité vasoconstrictrice et de sa demi-vie prolongée. Un traitement par albumine et terlipressine a été associé à une récupération de la fonction rénale dans environ 60 % des cas. L'association de la midodrine et de l'octréotide ou de la noradrénaline (noradrénaline) sont deux alternatives envisageables, mais moins étudiées dans cette indication. L'utilisation d'un shunt portosystémique intrahépatique (TIPS) est à envisager en cas d'insuffisance rénale réfractaire ou pour la prévention des récidives, notamment dans l'attente d'une transplantation hépatique. En effet, seule la transplantation hépatique permet d'espérer une survie prolongée chez les patients avec un SHR, même initialement réversible par les mesures médicales.

Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque systolique constitue un facteur de risque majeur d'insuffisance rénale aiguë, le plus souvent survenant chez des patients ayant des facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë associés (diabète, terrain athéromateux, âge). Des activations neuro-hormonales complexes sont en jeu dans les interactions entre insuffisances cardiaque et rénale. Si la baisse importante du débit cardiaque entraîne une chute du débit de filtration glomérulaire, la congestion veineuse est également impliquée. L'élévation de la pression veineuse centrale semble ainsi associée à un risque plus important de survenue d'une insuffisance rénale aiguë que la baisse du débit cardiaque chez les patients insuffisants cardiaques.

Sepsis

Le sepsis est le premier pourvoyeur d'insuffisance rénale aiguë en réanimation. Sa physiopathologie est complexe (*voir* Chapitre, Physiopathologie) impliquant une activation de l'inflammation systémique et locale avec une infiltration de cellules lymphocytaires, monocytes et macrophages et polynucléaires, une altération de la perfusion microcirculatoire avec un risque d'hypoxie, et des phénomènes d'apoptose et de nécrose cellulaire. Les désordres hémodynamiques systémiques associés à l'état de choc septique pouvent majorer les lésions induites par le sepsis. Le traitement de l'insuffisance rénale aiguë septique inclut le traitement anti-infectieux approprié, de la porte d'entrée (chirurgie, drainage, etc.) et la prise en charge hémodynamique ; le rapport bénéfice/risque des traitements ou procédures potentiellement néphrotoxiques (injection de produit de contraste) doit être évalué.

Toxicité des médicaments

Un grand nombre de médicaments sont impliqués dans la survenue d'une IRA. Lors de l'instauration d'un traitement, plusieurs facteurs doivent être pris en compte afin d'apprécier le risque de dégradation de la fonction rénale. Les facteurs liés aux médicaments sont les suivants : la néphrotoxicité intrinsèque du médicament, la dose, l'intervalle d'administration, la durée de traitement, la voie d'administration, les interactions médicamenteuses et enfin l'administration combinée avec d'autres traitements potentiellement néphrotoxiques. Enfin, les facteurs liés au patient interviennent dans le risque de néphrotoxicité : l'âge, la comorbidités (diabète, insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque, myélome), l'état d'hydratation/hypovolémie et le contexte à risque (sepsis, chirurgie cardiaque, transplantation rénale). Nombre de médicaments sont potentiellement néphrotoxiques, mais les médicaments les plus souvent impliqués, du fait de leur fréquence d'utilisation et de leur toxicité rénale, sont les AINS, les agents anti-infectieux, les immunosuppresseurs et les anticancéreux. Une liste des médicaments néphrotoxiques est présentée dans le Tableau 65-III.

Une insuffisance rénale par altération de l'hémodynamique intrarénale est fréquemment observée avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2. Les AINS et les anti-COX2 inhibent la génération des prostaglandines vasodilatant l'artériole afférente entraînant, dès la première prise, une baisse du débit sanguin rénal et du DFG. Si les IEC et les ARA2 ne sont pas néphrotoxiques en tant que tel, ils modifient l'hémodynamique intraglomérulaire et peuvent entraîner une diminution du débit de filtration glomérulaire à leur introduction ou lors de variations volémiques. Ils s'avèrent même néphroprotecteurs au long cours, notamment dans le cadre de la néphropathie diabétique en diminuant la pression hydrostatique intraglomérulaire et le débit de protéinurie. Cette néphroprotection au long cours survient malgré une discrète diminution du débit de filtration glomérulaire parfois observée dans les jours faisant suite à leur introduction (une élévation de la créatinine plasmatique < 20 % est généralement tolérée). Les diurétiques de l'anse et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent également entraîner une baisse du débit sanguin rénal.

Anti-infectieux

Les aminosides ont une toxicité tubulaire fréquente (5-10 %) allant du syndrome de Fanconi jusqu'à la nécrose tubulaire aiguë avec une insuffisance rénale anurique. Le syndrome de Fanconi lié à une atteinte tubulaire proximale associe une hypophosphorémie, une hypokaliémie, une hypo-uricémie, une glycosurie, une hyperamino-acidurie, une acidose tubulaire et une protéinurie tubulaire (< 1 g/j). La néphrotoxicité est plus importante pour la gentamycine et la kanamycine que pour l'amikacine et la nétilmicine. La toxicité des aminosides est dose-dépendante et cumulative. Après avoir été librement filtrés au niveau glomérulaire, les aminosides intègrent par endocytose les cellules tubulaires et sont stockés dans les lysosomes. La demi-vie des aminosides ainsi incorporés dans les cellules tubulaires est de plusieurs dizaines d'heures

Tableau 65-III Principaux médicaments impliqués dans la survenue d'une insuffisance rénale aiguë.

Mécanisme de l'IRA	*Médicaments*
Glomérulopathie	Bévacizumab, étanercept, interférons, lithium, sulfasalazine, rifampicine, aminosides, isoniazide
Néphrite interstitielle aiguë	Potentiellement tous les médicaments mais notamment : – les antibiotiques : aminosides, isoniazide, éthambutol, céphalosporine, vancomycine, macrolides (azythromycine, érythomycine), pénicilline, quinolones, sulfaméthoxazole/trimétoprime* – AINS, diurétiques thiazidiques et de l'anse, bévacizumab, sorafénib
Nécrose tubulaire aiguë/tubulopathie	Aminosides Glycopeptides (vancomycine >> teicoplanine) Sulfaméthoxazole/trimétoprime(1) intraveineux (lié à l'excépient propylèneglycol) Immunoglobiline IV (notamment celles contenant du saccharose) Amphotéricine B(2) Paracétamol (NTA si surdosage) Acide valproïque, ciclosporine, cidofovir, cisplatine, foscarnet, ifosfamide, interférons, méthotrexate, tacrolimus, ténofovir, zolédonate, streptozotocine Hydroxyéthyl amidons
Obstruction	Ceftriaxone (lithiase) Pénicilline (amoxicilline-cristallurie) Ciprofloxacine (cristallurie) Sulfaméthoxazole/trimétoprime(1) Aciclovir, foscarnet, indinavir, méthotrexate, acétazolamide
Atteinte vasculaire	MAT (ciprofloxacine, quinine, 5-fluoro-uracil, bévacizumab, ciclosporine, gemcitabine, tacrolimus, valaciclovir, ticlopidine, clopidrogel) Vasoconstriction intrarénale : AINS, amphotéricine B, ciclosporine, produits de contraste

(1) Sulfaméthoxazole/trimétoprime peut diminuer la sécrétion tubulaire de créatinine et en augmenter les concentrations sériques sans modifier le DFG.
(2) Risque moindre avec la forme liposomale.

et c'est l'accumulation dans les lysosomes de la cellule tubulaire qui entraîne sa nécrose. L'endocytose étant un mécanisme d'incorporation des aminosides saturable, une administration en dose unique journalière permet d'obtenir une saturation de l'incorporation tubulaire avec une élimination urinaire des aminosides et ainsi de réduire le risque de toxicité par rapport à l'administration pluriquotidienne. L'exposition prolongée aux aminosides (plus de 4 à 5 jours) augmente de manière très importante le risque de néphrotoxicité. La surveillance des taux résiduels permet d'éviter de réinjecter une dose d'aminosides en cas de taux élevés et ainsi de diminuer le risque de toxicité.

La néphrotoxicité des glycopeptides (vancomycine notamment) est, quant à elle, probablement plus limitée sous réserve d'un monitorage des taux résiduels, en évitant les surdosages, et d'absence d'autres néphrotoxiques associés (notamment les aminosides).

Enfin, beaucoup plus rarement, certains médicaments peuvent provoquer des néphropathies vasculaires à type d'angéites (propylthiouracile, ciprofloxacine, étanercept, clarithomycine, etc.) ou de néphropathie rentrant dans le cadre d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique, associant anémie hémolytique mécanique et thrombopénie périphérique.

Tous les médicaments sont potentiellement une cause de néphropathie tubulo-interstitielle immuno-allergique, mais les bêtalactamines en constituent une cause classique. Le délai entre la prise et les symptômes – classiquement de 7 à 10 jours – est en fait très variable. Des signes extrarénaux associant de la fièvre, une éruption cutanée, des arthralgies, un ictère, une hyperéosinophilie, une éosinophilurie, une thrombopénie et une anémie hémolytique auto-immune peuvent être présents mais très inconstamment (moins de 30 % des cas) et ne sont pas spécifiques. L'insuffisance rénale s'associe souvent à une hématurie (macro- ou microscopique, une protéinurie < 1 g/j) et une leucocyturie. Une biopsie rénale peut être indiquée si le diagnostic est douteux.

Un des mécanismes de la néphrotoxicité de l'amphotéricine B est également une vasoconstriction intrarénale. Cette toxicité est plus faible avec les formes liposomales.

Enfin, parmi les antiviraux l'aciclovir, le cidofovir et le foscarnet ont une toxicité rénale fréquente. La toxicité de l'aciclovir découle principalement du dépôt de cristaux d'aciclovir intratubulaires après que celui-ci a été librement filtré par le glomérule. Les mesures phares de prévention dans ce cas sont l'administration en intraveineux lent (sur 1 heure), une bonne hydratation pour prévenir la précipitation des cristaux et l'adaptation des posologies à la fonction rénale. Le mécanisme de toxicité du foscarnet est similaire avec dépôts tubulaires et glomérulaires faisant courir un risque important d'insuffisance rénale en l'absence d'hydratation associée. Le cidofovir induit des lésions tubulaires et interstitielles pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale chronique. Il est ainsi recommandé de ne pas l'administrer chez les patients avec insuffisance rénale chronique. Sa coadminitration avec le probénicide – en diminuant son accumulation tissulaire rénale – diminuerait le risque de toxicité.

Anticancéreux

Les médicaments anti-angiogéniques – bévacizumab (Avastin®), sunitinib (Sutent®), sorafénib (Néxevar®) – sont de plus en plus utilisés dans le traitement des cancers du côlon notamment mais aussi du sein, poumon, foie et rein. Il est ainsi fréquent que des patients subissant une intervention chirurgicale carcinologique lourde aient reçu ces traitements en pré-opératoire. Le VEGF est produit par les podocytes dans le rein et joue un rôle autocrine

essentiel de régulation de l'endothélium fenêtré des capillaires glomérulaires. Le blocage du VEGF podocytaire chez la souris entraîne une protéinurie, une microangiopathie thrombotique et une HTA. Une protéinurie est très fréquemment observée chez l'homme après traitement par anti-VEGF (20 à 60 % des cas), le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement. Des cas d'insuffisance rénale aiguë avec syndrome néphrotique, glomérulopathies prolifératives, néphrites interstitielles et microangiopathie thrombotiques (MAT) ont également été rapportés.

La cisplatine et le methotrexate sont des chimiothérapies anticancéreuses classiquement cause d'insuffisance rénale aiguë, la première à l'origine de lésions de nécrose tubulaire aiguë, la seconde par précipitation intratubulaire. Une hydratation correcte, une alcalinisation des urines et l'administration d'acide folinique (antidote) sont des mesures préventives de la toxicité rénale du méthotrexate.

Solutés de remplissage vasculaire

La toxicité rénale des solutés de remplissage à administrer est quant à elle sujette à vive controverse, alimentée par des études parfois contradictoires et très souvent de qualité méthodologique discutable [19]. Il apparaît cependant que l'administration d'hydroxyléthylamidons (HEA) de poids moléculaire ≥ 200 kdaltons soit associée à un risque d'IRA au cours du sepsis de manière dose-dépendante et après transplantation rénale quand le donneur a reçu des HEA. Une polémique persiste quant à l'utilisation des HEA de plus bas poids moléculaire. Il semble cependant licite de bannir l'utilisation de tous les HEA au cours du sepsis ou de la réanimation des patients en état de mort encéphalique, y compris avec les HEA de « bas » poids moléculaire tant que leur innocuité n'aura pas été prouvée. Les risques associés à la perfusion de gélatines sont moins bien documentés, avec des études observationnelles contradictoires, mais apparaissent moindres qu'avec les HEA.

Néphropathie aux produits de contraste

L'injection de produits de contraste constitue une cause fréquente d'IRA. La néphropathie aux produits de contraste (NPC) résulte principalement d'une vasoconstriction intense intrarénale et de la libération d'espèces radicalaires de l'oxygène après administration du produit de contraste. Les principaux facteurs de risque identifiés sont l'insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine plasmatique < 60 mL/min/1,73 m^2) et le diabète. L'association de ces facteurs de risque s'accompagne d'une incidence de NPC élevée, atteignant 50 % dans certaines séries, et jusqu'à 15 % des patients nécessitant une épuration extrarénale. L'injection intra-artérielle est associée à un risque supérieur à l'injection intraveineuse. Certains facteurs de risque de NPC sont cependant évitables. Il s'agit principalement de l'utilisation de produit de contraste hypo-osmolaire (600-800 mOsm/kg) ou au mieux iso-osmolaire (290 mOsm/kg), ceux-ci étant mois toxiques que les produits de contraste hyperosmolaires (≈ 2000 mOsm/kg). Enfin, la prévention de l'hypovolémie par réhydratation par solutés cristalloïdes isotoniques (NaCl 0,9 % ou Bicarbonate de sodium 1,4 %) est une mesure de prévention non contestée de la NPC. Un exemple de protocole : 3 mL/kg/h de bicarbonates de sodium 14 pour mille (166 mEq/L) pendant une heure avant l'injection puis 1 mL/kg/h pendant 6 heures après l'injection.

L'arrêt des traitements néphrotoxiques avant une injection de produit de contraste ou de chirurgie majeure est recommandable (anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de la calcineurine, diurétiques de l'anse, aminosides). La prise d'IEC semble associée à un risque de survenue d'IRA en postopératoire de chirurgie majeure ou après injection de produit de contraste. Les recommandations d'experts actuelles sont d'arrêter temporairement les IEC avant chirurgie majeure chez les patients traités pour hypertension artérielle. Leur poursuite est à l'inverse recommandée chez les patients traités pour insuffisance cardiaque au vu des risques associés à leur sevrage. Ces stratégies n'ont cependant été que peu explorées.

Dans un étude multicentrique randomisée contre placebo, l'administration orale de vitamine C (3 g per os la veille et 2 g le jour de l'examen) a permis de réduire l'incidence des NPC. L'utilisation d'un autre agent anti-oxydant, la N-acétylcystéine, est quant à elle controversée, du fait de l'effet inconstant sur la prévention de l'élévation de la créatinine plasmatique après injection de produit de contraste, du manque de puissance fréquent des études négatives et d'une qualité méthodologique souvent faible de ces études. De plus, l'effet de la N-acétylcystéine sur la créatinine plasmatique apparaît être lié à une modification du métabolisme de la créatinine et non à une amélioration de la fonction rénale. Un effet néphroprotecteur n'est donc à ce jour pas prouvé. Si l'administration orale de N-acétylcystéine apparaît sûre (mais inefficace), il faut noter que l'utilisation de fortes doses de N-acétylcystéine par voie intraveineuse est associée à des réactions anaphylactoïdes fréquentes (environ 15 %) et à des effets indésirables hémodynamiques avec baisse du débit cardiaque lorsqu'administré au cours du choc septique.

La réalisation d'une épuration rénale prophylactique a été proposée pour la prévention de la NPC, avec des résultats très controversés. Il semble qu'une dialyse prophylactique ne soit pas néphroprotectrice, voire soit délétère chez les patients avec insuffisance rénale chronique modérée. À l'inverse, l'hémofiltration continue réalisée avant et après l'injection de produit de contraste pourrait être néphroprotectrice chez les patients les plus à risque (c'est-à-dire avec une insuffisance rénale chronique avancée, stade 4 ou 5, DFG < 29 mL/min/1,73 m^2) devant subir une coronarographie. Cette stratégie fait cependant encore débat.

Hypertension intra-abdominale

Les patients de réanimation sont à risque d'augmentation de la pression intra-abdominale du fait d'infections ou d'inflammation intra-abdominale (pancréatite aiguë), d'ascite et d'hyperperméabilité capillaire favorisant l'œdème interstitiel. L'oligurie et l'insuffisance rénale sont souvent les premiers signes de l'hypertension intra-abdominale. Celle-ci est définie par une élévation soutenue de la pression intra-abdominale supérieure à 12 mmHg, le syndrome du compartiment abdominal étant défini par une élévation persistante de la pression intra-abdominale supérieure à 20 mmHg associée à une défaillance d'organe [20]. Plus que la pression intra-abdominale per se, le pronostic est plutôt lié à de la baisse pression de perfusion abdominale définie par la pression artérielle moyenne – pression intra-abdominale. Outre la diminution du débit cardiaque par compression de la veine cave inférieure, le principal mécanisme évoqué est l'augmentation de la pression veineuse entraînant une congestion veineuse et une diminution de

la pression de perfusion rénale avec diminution du débit sanguin rénal. Les pressions hydrostatiques des capillaires péritubulaires rénaux se situant entre 8 et 10 mmHg environ, une augmentation de la pression parenchymateuse au-delà de ces valeurs est en théorie susceptible d'en augmenter les résistances et de diminuer le débit sanguin rénal. Les résistances vasculaires rénales peuvent être multipliées par 5 et le débit sanguin rénal diminué de 35 % quand la pression intra-abdominale dépasse 20 mmHg. Une hyperpression intra-abdominale de 30 mmHg peut entraîner une baisse du débit sanguin rénal de 50 %. Aux facteurs mécaniques purs, s'associent des facteurs neuro-hormonaux avec une augmentation de sécrétion d'angiotensine II, de rénine et de catécholamines pouvant s'accompagner d'une vasoconstriction intrarénale. La pression intra-abdominale peut être estimée par la mesure de la pression intravésicale. Celle-ci est obtenue par l'injection de 25 mL de NaCl 0,9 %, en décubitus dorsal strict, avec tête de pression en regard de la crête iliaque à la hauteur de la ligne axillaire moyenne. Il faut attendre au moins 30 secondes entre l'injection et la lecture de la mesure.

Chirurgie majeure

L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë en contexte postopératoire dépend du type de chirurgie et du terrain du patient. Ainsi, l'incidence de l'IRA en postopératoire de chirurgie cardiaque varie de 3 à 30 % alors qu'elle n'est que d'environ 1 % environ en postopératoire de chirurgie majeure non cardiaque. Des scores prédictifs de la survenue d'une IRA postopératoire ont été développés permettant d'identifier les principaux facteurs de risque et ainsi d'informer le patient d'un risque accru de développer une IRA en postopératoire. Kheterpal et al. ont développé l'index de risque d'IRA en chirurgie générale non cardiaque (*General Surgery Acute Kidney Injury Risk Index*), classant les patients en 5 classes de risque (classe I à V) en fonction du nombre de facteurs de risque identifiés d'IRA postopératoire avec une capacité de prédiction de l'insuffi-sance rénale aiguë relativement satisfaisante [21]. Les facteurs de risque majeurs associés à la survenue d'une IRA post opératoire étaient la chirurgie intrapéritonéale, l'insuffisance rénale chronique et l'ascite. Il est présenté dans le Tableau 65-IV.

Une insuffisance rénale aiguë peut toucher jusqu'à 30 % des patients après chirurgie cardiaque et environ 2-3 % des patients auront nécessité de recours à une épuration extrarénale. Plusieurs scores prédictifs de survenue d'une IRA au décours de la chirurgie cardiaque ont été développés, parmi eux le score de Mehta, ce score de Cleveland et le score SRI. Le score de Cleveland apparaît être le plus discriminant pour la prédiction de survenue d'une insuffisance rénale aiguë en postopératoire de chirurgie cardiaque [22]. Le score de Cleveland est présenté Tableau 65-V.

Initialement développé pour la prédiction de l'IRA nécessitant la mise en œuvre d'une épuration extrarénale avec une aire sous la

Tableau 65-V Exemple de score de prédiction d'insuffisance rénale aiguë après chirurgie cardiaque : score de Cleveland [30].

Facteurs de risque	*Points*
Femme	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35%	1
Ballon de contre-pulsion intra-aortique pré-opératoire	2
Bronchopneumopathie chronique obstructive	1
Diabète insulinorequérant	1
Antécédent de chirurgie cardiaque	1
Chirurgie en urgence	2
Chirurgie valvulaire seule	1
Pontage aortocoronaire + chirurgie valvulaire	2
Autre type de chirurgie cardiaque	2
Créatinine plasmatique pré-opératoire entre 106 et 185 µmol/L (1,2 – 2,1 mg/L)	2
Créatinine plasmatique pré-opératoire ≥ 185 µmol/L (2,1 mg/L)	5

Tableau 65-IV Score de prédiction de survenue d'une insuffisance rénale aiguë après chirurgie majeure, *General Surgery Acute Kidney Injury*

Facteurs de risque d'IRA postopératoire	*Classe de risque pré-opératoire*	*Nombre de facteurs de risque*	*Incidence d'IRA*	*Hazard ratio (IC 95%)*
Liés au terrain : – âge ≥ 56 ans – homme – insuffisance cardiaque aiguë congestive – ascite – HTA – insuffisance rénale chonique (créatinine plasmatique > 106 µmol/L) – diabète	Classe I	0 - 2	0,2	
	Classe II	3	0,8	3,1 (1,9 - 5,3)
	Classe III	4	2,0	8,5 (5,3 - 13,7)
Liés à la chirurgie : – chirurgie en urgence – chirurgie intrapéritonéale	Classe IV	5	3,6	15,4 (9,4 - 25,2)
	Classe V	6 et +	9,5	46,2 (26,3 - 70,9)

courbe ROC de 0,81 (IC95 %, 0,78 – 0,83), le score s'est également avéré avoir une bonne valeur prédictive pour la prédiction de la survenue d'une IRA mois sévère (définie par une créatinine plasmatique ≥ 177 µmol/L ou 2 mg/L) avec une aire sous la courbe ROC de 0,81 (IC95 %, 0,79-0,83). Il est toutefois à noter que la durée de la circulation extracorporelle (> 2 heures) et la durée de clampage aortique sont des facteurs de risque majeurs d'insuffisance rénale aiguë qui ne sont pas inclus dans le score. Les variations de débit de perfusion, de pression de perfusion, le caractère non pulsatile du débit, la réaction inflammatoire systémique et enfin l'hémolyse intravasculaire associée à la CEC sont les facteurs impliqués dans la survenue de l'insuffisance rénale aiguë. Il faut enfin noter que l'obésité (BMI ≥ 30) apparaît être un facteur de risque d'IRA postopératoire ou en réanimation, possiblement du fait d'une néphropathie glomérulaire, souvent infraclinique, fréquente chez les patients obèses.

Néoplasies et hémopathies malignes

Les patients d'onco-hématologie sont à haut risque de développer une insuffisance rénale aiguë, le plus souvent d'origine multifactorielle (médicaments néphrotoxiques, hypercalcémie, déshydratation...) [23]. Une infiltration rénale tumorale peut être observée au cours des lymphomes ou du myélome (dépôt des chaînes légères intratubulaires au cours de la néphropathie myélomateuse). Enfin, le syndrome de lyse tumorale est une autre grande cause d'insuffisance rénale aiguë. Dix à cinquante pour cent des hémopathies malignes de haut grade, notamment les leucémies aiguës et les lymphomes malins non hodgkiniens, se compliquent d'un syndrome de lyse tumorale biologique ou clinique (SLT). Bien que parfois spontané, le SLT survient essentiellement suite à la chimiothérapie d'induction entraînant la libération de métabolites intracellulaires se traduisant par une hyperuricémie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie ou hyperlactatémie, ces derniers exposant au risque de mort subite. Les critères diagnostiques du SLT sont rassemblés dans le Tableau 65-VI. L'insuffisance rénale aiguë secondaire à la néphropathie uratique et à la néphrocalcinose est la complication la plus fréquente du SLT. L'hydratation et l'administration d'hypouricémiant, avec en tête de file l'urate oxydase recombinante (c'est-à-dire rasburicase), sont des mesures hautement efficaces. C'est en effet l'insuffisance rénale par néphrocalcinose avec dépôts phosphocalciques que l'on craint et la baisse de la calcémie sera alors un signe d'alarme à dépister. La supplémentation en calcium est alors à proscrire au risque de favoriser la formation de complexes phosphocalciques, tout comme l'alcalinisation plasmatique par perfusion de bicarbonate de sodium qui peut favoriser la précipitation de cristaux de phosphate de calcium dans les tubules et le parenchyme rénal. Seule l'instauration d'une dialyse permet de contrôler les troubles électrolytiques menaçant tels que l'hyperkaliémie, et l'hyperphosphatémie. Enfin, certaines équipes préconisent une admission en réanimation précoce, voire préventive, des patients à haut risque de SLT afin d'instaurer les traitements suscités avant que les complications ne surviennent. L'initiation de la dialyse se discute alors dans les hémopathies à haut risque de SLT au cours de la chimiothérapie d'induction même chez le patient à fonction rénale conservée afin de prévenir les conséquences du SLT sur la fonction rénale.

Tableau 65-VI Critères diagnostiques du syndrome de lyse tumorale.

SLT biologique
Calcium sérique < 1,75 mmol/L ou baisse de plus de 25 %
Potassium sérique > 6 mmol/L ou augmentation de plus de 25 %
Acide urique sérique > 476 µmol/L ou augmentation de plus de 25 %
Phosphate sérique > 1,45 mmol/L ou augmentation de plus de 25 %
SLT clinique
SLT biologique + un des critères suivants : – insuffisance rénale aiguë – troubles du rythme cardiaque ou mort subite – convulsions

Stratégie diagnostique de l'insuffisance rénale aiguë

Contexte et orientation diagnostique

Le contexte de survenue et le terrain sur lequel survient l'insuffisance rénale aiguë sont bien sûr des éléments essentiels à apprécier dans la démarche diagnostique. L'enquête doit déterminer les médicaments récemment pris ou la réalisation d'examens radiologiques récents. L'examen clinique doit s'attacher à recherche un obstacle pelvien (toucher pelvien, recherche de pollakiurie, douleurs sus-pubiennes...) orientant vers une cause obstructive, aboutissant à une insuffisance rénale aiguë en cas de rein unique ou d'obstacle bilatéral. La diurèse est appréciée après sondage urinaire. On examinera les fosses lombaires et l'abdomen (recherche d'un contact lombaire, polykystose rénale et hépatique, tumeur abdominale, anévrysme aortique, souffle abdominal, etc.) et on palpera les pouls périphériques. On recherchera des signes généraux (fièvre, amaigrissement, anorexie, asthénie), des signes extrarénaux (éruptions cutanées, livedo, arthralgies, purpura, orteils pourpres) orientant vers une connectivite, des emboles de cholestérol ou encore une néphropathie immuno-allergique. Il est important d'obtenir un poids de référence. Enfin, la réalisation d'une bandelette urinaire (BU), avant sondage de préférence, permettra de rechercher une hématurie microscopique et/ou une protéinurie. Une protéinurie abondante (≥ ++ à la BU) et/ou des œdèmes récents orientent vers une néphropathie glomérulaire. La survenue d'une insuffisance rénale aiguë au cours d'un sepsis sévère ou d'un choc septique ne pose en règle générale pas de problème diagnostique particulier, s'intégrant le plus souvent dans le cadre d'un syndrome de défaillance multiviscérale. Il faudra toutefois éliminer une obstruction avec pyonéphrose en cas de sepsis urinaire. La survenue d'une insuffisance rénale après chirurgie cardiaque ou vasculaire est également fréquente. Il faudra toutefois éliminer, notamment en cas de rein unique, une complication vasculaire à type de thrombose ou dissection de l'artère rénale afin d'envisager une revascularisation en urgence et évoquer des emboles de cholestérol. La survenue d'une insuffisance rénale au cours de l'instauration d'une chimiothérapie, notamment chez les patients d'hématologie, fait évoquer un syndrome de lyse tumorale.

Examens biologiques et orientation diagnostique

Une quantification de la protéinurie par 24 heures et un sédiment urinaire sont prescrits en cas de protéinurie importante ou d'hématurie à la BU orientant vers une glomérulopathie.

Le ionogramme sanguin et urinaire peut fournir des éléments d'orientation. Ainsi, une natriurèse effondrée (< 20 mmol/L) oriente vers une cause prérénale ou une situation avec activation du système nerveux sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone. L'éjection fractionnelle du sodium, FENa+ = (sodium urinaire × créatinine plasmatique) / (sodium plasmatique × créatinine urinaire) × 100 est également basse (< 1 %). Ceci n'est pas le cas des déshydratations par pertes urinaires de sodium, comme lors de la prise de diurétiques par exemple. L'éjection fractionnelle de l'urée a alors été proposée comme alternative mais celle-ci est souvent prise en défaut [24]. Les urines sont rares (oligurie) et concentrées (rapport osmolarité urinaire/osmolarité plasmatique > 1,5 ; rapport créatinine urinaire/plasmatique > 40, rapport urée urinaire/plasmatique > 8). L'urée plasmatique est souvent proportionnellement plus élevée que la créatinine plasmatique du fait d'une réabsorption tubulaire associée à l'eau et au sodium (rapport urée plasmatique/créatinine plasmatique > 100). Ces paramètres sont cependant souvent pris en défaut. Outre une baisse du débit de filtration glomérulaire, une altération des fonctions tubulaires rénales a été mise en évidence au cours du sepsis ou après injection de cytokines pro-inflammatoires. Ainsi, une altération des capacités de concentration des urines et de réabsorption des électrolytes survient au cours de l'évolution de l'insuffisance rénale septique. Plusieurs travaux expérimentaux ont permis d'objectiver une diminution de l'expression des récepteurs V2 à la vasopressine, de l'aquaporine 2, des transporteurs au glucose ainsi que des canaux chlorés et sodium après endotoxémie ou injection de cytokines pro-inflammatoires. Ces perturbations semblent être liées à l'inflammation systémique et locale et non aux perturbations hémodynamiques rénales. Dans un modèle murin, Schmidt et al. observaient que la diminution d'expression des canaux et transporteurs chlorés ne survenait pas après réduction mécanique du débit sanguin rénal ou après ischémie-reperfusion rénale. Les biopsies rénales ne présentaient pas de lésions de nécrose tubulaire aiguë [25].

Des CPK et une myoglobine sérique élevés confirment une rhabdomyolyse. S'y associent une hypocalcémie par dépôts musculaires, une hyperphosphorémie, une hyperuricémie et une hyperkaliémie. La lyse musculaire s'accompagne d'un relargage de créatinine sérique, dont les taux seront beaucoup plus élevés que ceux de l'urée (rapport urée/créatinine plasmatique < 50, en mmol/L). Une thrombopénie et une anémie hémolytique mécanique (anémie régénérative, haptoglobine effondrée, LDH et bilirubine libre élevées, test de Coombs négatif) orientent vers une micro-angiopathie thrombotique. La présence de schizocytes au frottis est très évocatrice mais inconstante. Une éosinophilie et une éosinophilurie orientent vers une néphrite interstitielle aiguë immuno-allergique ou vers des emboles de cholestérol.

Bien que le diagnostic de myélome soit le plus souvent connu, une électrophorèse des protéines plasmatiques peut enfin orienter vers une néphropathie myélomateuse en montrant un pic d'immunoglobine monoclonal (à noter que la bandelette urinaire ne détecte que l'albumine). Enfin, une hépatite aiguë cytolytique doit faire évoquer un foie de choc ou une leptospirose.

Le dosage du complément peut orienter vers certains diagnostics s'il est diminué ; glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique (notamment C3) et infectieuse, cryoglobulinémie (C4), lupus érythémateux aigu, glomérulonéphrite membranoproliférative.

Biomarqueurs de l'agression rénale

Si le diagnostic de l'insuffisance rénale aiguë repose sur la détection de la chute du débit de filtration glomérulaire, certains marqueurs plasmatiques et urinaires sont libérés en cas de dommages rénaux, glomérulaire et tubulaires. La détection dans les urines de patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë de protéines de bas poids moléculaires (β2-microglobuline, α1-microglobuline, *Retinol Binding Protein*) ou encore de marqueurs enzymatiques (alanine aminopeptidase, alkaline phosphatase, N-acétyl-β-glucosaminidase, lactate déhydrogénase, α-glutathione S-transférase, π-glutathione S-transférase, γ-glutamyl transpeptidase), marqueurs de lésions tubulaires, est connue depuis longtemps. Ces marqueurs n'ont cependant été évalués que dans des petites cohortes monocentriques et la signification de leur augmentation, notamment dans le cadre du sepsis, est mal connue. Depuis quelques années, une littérature abondante portant sur la découverte et la validation de nouveaux marqueurs d'agression rénale a vu le jour. Pour la plupart, d'abord validés à partir d'études génomiques ou protéomiques dans des modèles expérimentaux d'IRA d'origine ischémique ou toxique, ces marqueurs ont ensuite été étudiés chez l'homme comme potentiels marqueurs prédictifs de la survenue d'une IRA. En tête de file figurent l'interleukine-18 (IL-18), la *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1), la *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin* (NGAL) et la *L-type Fatty Acid-Binding Protein* (L-FABP).

NGAL est une protéine de 25 kDa appartenant à la famille des lipocalines, aux propriétés de transport du fer (sidérophore), et impliquée dans les mécanismes de croissance, de réparation cellulaire et de clairance bactérienne. Elle est apparue être un potentiel marqueur d'agression rénale après la découverte que son transcrit était très augmenté dans les cellules tubulaires rénales après ischémie-reperfusion chez l'animal, s'accompagnant d'une induction majeure d'expression de la protéine, celle-ci étant alors retrouvée dans l'urine et le plasma. La NGAL a été largement étudiée dans le cadre de la chirurgie cardiaque. Mishra et al. ont rapporté d'excellentes sensibilité et spécificité (respectivement 1,00 et 0,98 pour un seuil de 50 µg/L prélevé 2 heures après la chirurgie) de la NGAL urinaire pour la prédiction de l'insuffisance rénale aiguë après circulation extracorporelle chez l'enfant [26]. Les études menées chez l'adulte après chirurgie cardiaque ont retrouvé des résultats moins probants. Les données disponibles chez les patients de réanimation polyvalente révèlent, quant à elles, une relative faible spécificité et une faible valeur prédictive positive de la NGAL plasmatique ou urinaire pour la détection et la prédiction de l'insuffisance rénale aiguë, approchant, voire ne dépassant pas celles de la créatinine plasmatique à l'admission. La NGAL urinaire ou plasmatique aurait, en revanche, une excellente valeur prédictive négative, un taux de NGAL plasmatique ou urinaire bas (environ < 50 µg/L) permettant d'éliminer avec une quasi certitude le développement d'une insuffisance rénale aiguë sévère. Un travail expérimental révèle qu'une chute du débit de filtration glomérulaire liée à une déshydratation exclusive (insuffisance rénale prérénale) ne s'accompagne pas d'une élévation de la NGAL plasmatique urinaire ou plasmatique. Ces données sont concordantes

avec celles d'une étude clinique suggérant le caractère rapidement réversible de l'insuffisance rénale aiguë quand les taux de NGAL urinaire et plasmatique sont bas. Chez les patients présentant un sepsis, des taux supérieurs peuvent être observés chez des patients indemnes d'insuffisance rénale aiguë et il existe de nombreux faux positifs (patients avec taux plasmatiques ou urinaires élevés ne présentant pas d'insuffisance rénale), illustrant d'une part la participation d'une génération extrarénale de ces molécules au cours du sepsis (par exemple, NGAL), d'autre part la complexité de la relation entre agression rénale et perte de fonction. Cruz et al. rapportaient une Se et Sp de respectivement 73,4 %(IC 95 %, 60,7-83,3) et 80,6 % (IC 95 %, 74,9-85,3) pour un seuil de NGAL plasmatique de 150 ng/mL dans une population générale de réanimation. La valeur prédictive négative est toutefois excellente. Enfin, globalement, la performance de la NGAL urinaire semble être discrètement supérieure à celle de la NGAL plasmatique, notamment dans les situations d'inflammation systémique (par exemple, circulation extracorporelle, sepsis). Dans l'étude de Bagshaw et al., la NGAL urinaire avait une Se 69,1 % et une Sp de 60,0 % pour le diagnostic d'IRA au cours du sepsis (aire sous la courbe ROC 0,70 ; 0,59-0,82, seuil 150 ng/mg créatinine) [27]. La capacité de NGAL à prédire la survenue d'une IRA paraît donc variable selon les situations cliniques et les populations. La NGAL n'étant pas exclusivement exprimée par les cellules tubulaires mais également par les cellules épithéliales du foie, du poumon et du tube digestif mais aussi par les polynucléaires neutrophiles activés, de nombreux facteurs, tels l'athérosclérose, le diabète, les corticostéroïdes, l'insuffisance rénale chronique, les infections bactériennes ou les cancers peuvent s'associer à une élévation de NGAL. De fait, la participation de la production extrarénale de NGAL n'est pas connue au cours des diverses situations d'IRA. Enfin, il faut noter que la NGAL (tout comme les autres « nouveaux » biomarqueurs) constitue un marqueur d'agression/lésion rénale et non de fonction. Or, il est certain que le type de lésions tubulaires dépend de la nature de l'agression. Les tubules distaux sont particulièrement vulnérables dans les situations d'ischémie-reperfusion ou la néphropathie aux produits de contraste, situations dans lesquelles l'élévation de NGAL semble plus prédictive de la survenue de l'IRA par comparaison à l'IRA septique dont la physiopathologie apparaît plus complexe.

La sensibilité et la spécificité de KIM-1, une protéine transmembranaire non exprimée dans le rein humain en l'absence d'ischémie, semblent proches de celles de NGAL, avec toutefois un nombre plus limité de données disponibles. Les données cliniques concernant les capacités de prédiction de l'IL-18 sont, quant à elles, variables selon les équipes et études. Bien que plus élevée chez les malades avec insuffisance rénale aiguë, il semble que l'IL-18 soit essentiellement un marqueur de l'inflammation systémique, notamment après chirurgie cardiaque, celle-ci s'accompagnant souvent d'une insuffisance rénale aiguë. Enfin, L-FABP a montré d'excellentes sensibilité et spécificité chez des patients en choc septique dans une étude monocentrique, ces données devant être confirmées.

La cystatine C constitue un marqueur de filtration glomérulaire mais aussi de fonction tubulaire, car elle est à la fois librement filtrée et totalement réabsorbée par les tubules en situation physiologique. Il s'agit d'une protéine de 13 kDa appartenant à la famille des inhibiteurs de la protéase de la cystéine. L'élévation de la cystatine C plasmatique est bien corrélée à la diminution du débit de filtration glomérulaire, avec une élévation plus précoce que la créatinine plasmatique. Son dosage n'apparaissait cependant pas supérieur à celui de la créatinine plasmatique pour la prédiction de l'insuffisance rénale aiguë chez les patients de réanimation dans une étude récente.

Imagerie rénale

L'échographie rénale est un examen essentiel dans la prise en charge d'une insuffisance rénale aiguë. En mode bidimensionnel (mode B), l'échographie pourra tout d'abord faire le diagnostic d'insuffisance rénale obstructive se traduisant par un bassinet dont l'épaisseur est supérieure à 10 mm et par la visibilité des tiges calicielles reliant le bassinet aux petits calices dilatés. L'échographie sera cependant souvent complétée par un abdomen sans préparation, une urographie intraveineuse ou un scanner afin de déterminer le siège et la nature de l'obstruction de voies urinaires selon le contexte, après avoir éliminé une rétention aiguë d'urine, sur un obstacle prostatique chez l'homme. Il faut parfois savoir répéter l'examen en cas de doute diagnostique, un obstacle pouvant ne pas entraîner de dilation des voies urinaires en cas de déshydratation ou d'hypovolémie.

Deux études récentes ont souligné la performance de l'index de résistivité des artères interlobaires par Doppler rénal dans la prédiction de la survenue d'une IRA chez des patients de réanimation. Après repérage des reins en mode bidimensionnel par voie postérolatérale, puis des artères interlobaires en mode couleur, l'enregistrement se fait en mode duplex (mode bidimensionnel plus Doppler pulsé), au niveau des artères interlobaires qui se situent le long de la pyramide de Malpighi dans le cortex profond. L'index de résistivité (IR) est alors calculé comme suit : IR= (pic de vélocité systolique-vélocité télédiastolique) / (pic de vélocité systolique).

Lerolle et al. ont rapporté des IR plus élevés à l'admission de patients septiques qui développeront une IRA (RIFLE I ou F) dans les 5 jours suivant l'admission, avec une sensibilité de 78 % (95 % CI, 52-94 %) et une spécificité de 77 % (95 % CI, 50-93 %) pour un IR supérieur à 0,74 [28]. Darmon et al. ont mesuré les IR de patients de réanimation sous ventilation mécanique et ont observé qu'un IR supérieur à 0,795 était prédictif du caractère persistant (> 72 heures) de l'IRA avec une sensibilité de 82 % et une spécificité de 92 % [29]. La performance du Doppler dépassait celle des critères biochimiques classiques (FENa, FEUrée, Na+U, Na/K, U/Pcréatinine).

Un ralentissement des flux Doppler des artères rénales doit également faire évoquer une sténose ou une obstruction artérielle en fonction du contexte (par exemple, chirurgie vasculaire, contexte embolique, rein unique). La difficulté de visualisation de l'obstruction artérielle et de son mécanisme nécessitera alors souvent la réalisation d'un angioscanner et/ou d'une artériographie à la recherche d'une thrombose, d'une embolie, d'une sténose aortique, d'un anévrysme de l'aorte abdominale ou d'une dissection aortique. L'objectivation d'une thrombose ou d'une embolie nécessitera alors une revascularisation en urgence.

L'échographie permet également de déterminer la morphologie et la taille des reins à la recherche d'une anomalie parenchymateuse (par exemple, polykystose rénale, abcès d'une néphrite aiguë infectieuse, infiltration lymphomateuse).

Quand faire une biopsie rénale ?

Une biopsie rénale est indiquée chez les patients dont la cause de l'insuffisance rénale aiguë n'est pas évidente, à la recherche de lésions parenchymateuses éventuellement accessibles à un traitement. Il s'agit des cas d'insuffisance rénale aiguë par néphropa-thie glomérulaire suspectée, avec signes extrarénaux sans cause évidente identifiée, de suspicion de néphropathie vasculaire (par exemple, angéite) ou encore d'insuffisance rénale aiguë sans fac-teur déclenchant évident ou en l'absence de résolution au bout de trois semaines. La biopsie rénale s'accompagne d'une morbidité relativement élevée avec 0,2 à 2 % de complications hémorra-giques (hématurie, hématome rétropéritonéal). Ainsi, les troubles de l'hémostase, une thrombopénie inférieure à 100 000 plaquettes/mm^3 et les situations à risque de saignement (anévrysmes rénaux, HTA non contrôlée) constituent des contre-indications classiques de la biopsie par voie percutanée. La voie transjugulaire diminue le risque de saignement. Enfin, le rein unique et la gros-sesse sont également des contre-indications relatives à la biopsie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA. 2005;294:813-8.
2. Hoste EAJ, Kellum JA, Katz NM, et al. Epidemiology of acute kidney injury. Contrib Nephrol. 2010;165:1-8.
3. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. Crit Care. 2008;12:R74.
4. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. Kidney Int. 2009;76:422-7.
5. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. J Am Soc Nephrol. 2003;14:1549-58.
6. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, et al. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. J Am Soc Nephrol. 2008;19:547-58.
7. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, Yende S, Kong L, Carter M, Angus DC, Kellum JA. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. Kidney Int. 2010;77:527-35.
8. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant. 2008;23:1569-74.
9. Brochard L, Abroug F, Brenner M, et al. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: prevention and management of acute renal failure in the ICU patient: an international consensus conference in intensive care medicine. Am J Respir Crit Care Med.
12. Lerolle N, Nochy D, Guérot E, et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. Intensive Care Med. 2010;36:471-8.
13. Le Dorze M, Legrand M, Payen D, Ince C. The role of the microcirculation in acute kidney injury. Curr Opin Crit Care. 2009;15:503-8.
14. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. JAMA. 2003;289:2104-12.
15. Payen DM, Farge D, Beloucif S, et al. No involvement of antidiuretic hormone in acute antidiuresis during PEEP ventilation in humans. Anesthesiology. 1987;66:17-23.
16. Doi K, Leelahavanichkul A, Yuen PST, Star RA. Animal models of sepsis and sepsis-induced kidney injury. J Clin Invest. 2009;119:2868-78.
17. Melican K, Boekel J, Månsson LE, et al. Bacterial infection-mediated mucosal signalling induces local renal ischaemia as a defence against sepsis. Cell Microbiol. 2008;10:1987-98.
18. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Postgrad Med J. 2008;84:662-70.
19. Hartog CS, Bauer M, Reinhart K. The efficacy and safety of colloid resuscitation in the critically ill. Anesth Analg. 2011;112:156-164.
20. De Waele JJ, De Laet I, Kirkpatrick AW, Hoste E. Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. Am J Kidney Dis. 2011;57:159-69.
21. Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. Anesthesiology. 2009;110:505-15.
22. Englberger L, Suri RM, Li Z, Dearani JA, et al. Validation of clinical scores predicting severe acute kidney injury after cardiac surgery. Am J Kidney Dis. 2010;56:623-31.
23. Darmon M, Ciroldi M, Thiery G, et al. Clinical review: specific aspects of acute renal failure in cancer patients. Crit Care. 2006;10:211.
24. Darmon M, Vincent F, Dellamonica J, et al. Diagnostic performance of fractional excretion of urea in the evaluation of critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter cohort study. Crit Care. 2011;15:R178.
25. Schmidt C, Höcherl K, Schweda F, Bucher M. Proinflammatory cytokines cause down-regulation of renal chloride entry pathways during sepsis. Crit Care Med. 2007;35:2110-9.
26. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. J Am Soc Nephrol. 2003;14:2534-43.
27. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. Intensive Care Med. 2010;36:452-61.
28. Lerolle N, Guérot E, Faisy C, et al. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. Intensive Care Med. 2006;32:1553-9.
29. Darmon M, Schortgen F, Vargas F, et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. Intensive Care Med. 2011;37:68-76.
30. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, et al. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. J Am Soc Nephrol. 2005;16:162-8.

66 ÉPURATION EXTRARÉNALE

Didier JOURNOIS

Alors que la tendance actuelle est de mieux en mieux reconnaître les atteintes précoces et non encore cliniquement décelables du parenchyme rénal, les techniques d'épuration extrarénales (EER) s'attachent à suppléer, parfois simplement à assister, une fonction rénale devenue manifestement insuffisante ou disparue. Les patients de réanimation, dont la fonction rénale est souvent atteinte par le processus pathologique qui les y a fait admettre, sont soumis à de multiples agressions additionnelles qui contribuent à l'altération de la fonction rénale. L'avènement des techniques d'EER a permis de suppléer l'indispensable fonction d'épuration le temps nécessaire pour obtenir sa restauration permettant ainsi la poursuite d'une réanimation des autres fonctions vitales. Les techniques d'EER ont donc contribué à réduire la mortalité spontanée de nombreuses affections. Cependant, leur mise en œuvre introduit de nouvelles causes de morbidité et probablement de mortalité. Dans la mesure où il est méthodologiquement délicat d'évaluer séparément la part de morbidité iatrogène induite par l'EER de celle du processus physiopathologique qui en a justifié l'usage, l'amalgame persiste dans l'esprit des cliniciens sous la forme d'un adage : « la survenue d'une insuffisance rénale et a fortiori la nécessité d'épuration extrarénale sont de mauvais pronostic ». Pour cette raison, ces techniques doivent être parfaitement maîtrisées par tous les acteurs de la réanimation du patient.

Principes d'épuration

En théorie, deux principes physiques peuvent être mis en œuvre, de façon continue ou discontinue. Ces principes peuvent être associés et diverses variantes sont possibles. On perçoit la panoplie de configurations qui s'offre au clinicien et des difficultés rencontrées pour cerner des indications précises pour chacune d'entre elles.

Convection (principe de l'hémofiltration)

Au cours de l'hémofiltration, les échanges se réalisent par transport convectif : seul le gradient de pression hydrostatique détermine le passage des substances et de l'eau : le soluté qui les contient. Ce mode de transport est celui de la filtration glomérulaire physiologique. Il n'y a pas ou très peu de différence de pression osmotique de part et d'autre de la membrane. Toutes les molécules dont la dimension est compatible avec celle des pores de la membrane peuvent fuir du plasma vers l'extérieur. On exprime souvent cette caractéristique par la notion de « point de coupure » [1] : il s'agit du poids moléculaire maximal qu'une membrane laisse passer. Cette mesure est seulement approximative d'une part parce que la limite de perméabilité s'opère graduellement et d'autre part parce qu'elle est variable pour un même poids moléculaire d'une molécule à l'autre. En effet, d'autres facteurs influent sur la capacité de passage des molécules comme leur charge électrique, leur encombrement stérique ou leur degré de liaison protéique. Les industriels parviennent de mieux en mieux à imposer un point de coupure déterminé, souvent élevé et à le rendre plus discriminant.

La molécule qui passe le mieux par convection est la plus petite et la plus abondante du plasma : l'eau. La solution ainsi obtenue est dénommée « ultrafiltrat » (UF). Souvent utilisé de façon abusive dans le langage courant, il ne faut pas confondre le terme « ultrafiltration » avec la perte de poids imposée au patient qui est, elle, coordonnée par la machine d'hémofiltration responsable d'un bilan entrée-sortie négatif. Cette confusion provient des habitués de l'hémodialyse intermittente qui n'ultrafiltrent que pour assurer une perte de poids et non pour assurer une clairance. Les volumes d'UF en dialyse étant 10 à 20 fois inférieurs, on comprend la gravité de la confusion.

L'ultrafiltrat contient, à des concentrations très proches de leurs concentrations plasmatiques, toutes les substances ayant la capacité de passer la membrane. Il en résulte que la clairance des molécules est à peu près égale au débit d'ultrafiltration. Ainsi un débit de 86,4 L/j d'ultrafiltrat correspond à une filtration de 60 mL/min.

L'eau n'échappe pas à ce principe et sa clairance est égale au débit d'ultrafiltration, faisant de l'hémofiltration la méthode diurétique la plus puissante qui soit. Cette « diurèse forcée » emporte les petites molécules sans discrimination, qu'elles soient à considérer comme des déchets du métabolisme (que l'on évalue en clinique par la surveillance de l'urée et de la créatinine) ou qu'elles soient des molécules physiologiques comme les électrolytes ou les acides aminés. Il est évident que même si une déplétion hydrique nette est souhaitée, une large part de cette perte hydrique doit être compensée : ce but est atteint par l'administration de liquide de substitution (ou de « restitution »). Ce remplacement se fait à l'aide d'une solution (spécialité pharmaceutique) dont la composition est proche de celle du plasma en ce qui concerne les électrolytes. Sa composition peut être délibérément modifiée en cas d'anomalie du ionogramme sanguin afin de le corriger.

Diffusion (principe de l'hémodialyse)

L'hémodialyse (HD) en revanche repose sur le principe physique de diffusion qui entraîne peu de passage de solvant. L'intensité du transport dépend du gradient de concentration, du coefficient de diffusion de la substance considérée et bien entendu également de la nature de la membrane et de la surface d'échange qu'elle représente. La vitesse de transfert évolue inversement au poids moléculaire de la substance. En cas de fort gradient de concentration entre le plasma et le dialysat, le transport est maximal. L'hémodialyse peut donc être très efficace pour les petites molécules présentes en grandes concentrations (électrolytes, urée...). Les faibles transferts volumiques de l'hémodialyse font qu'il n'y a pas besoin de substitution. En pratique, la part convective d'une séance d'hémodialyse intermittente (HDI) dépasse rarement 2 à 3 litres.

Indications respectives des deux principes physiques

Ainsi, les molécules de faible poids moléculaire et présentes en grand nombre comme l'urée, le potassium ou la créatinine sont principalement éliminées par diffusion. Celles dont le poids moléculaire est plus élevé mais dont la taille reste inférieure à celle des pores de la membrane, telle la myoglobine, et qui se trouvent en relativement faible nombre dans le soluté sont mieux éliminées par convection. Sur le plan théorique, les deux techniques sont donc complémentaires et le choix de l'une ou de l'autre devrait dépendre de ce que l'on souhaite éliminer.

Hélas, les déterminants de ce choix ne sont pas totalement résolus, de nombreux indices reflétant la qualité de l'épuration extrarénale se sont imposés, l'urémie et la créatininémie et leurs variations restent classiques dans le cadre de la suppléance rénale chronique et ont été complétées plus récemment par la notion de « dose de dialyse ». On peut toutefois penser que les buts à atteindre lors des situations d'IRA, où la défaillance rénale n'est que l'une des composantes du tableau clinique, sont différents de ceux d'une prise en charge de l'insuffisance rénale chronique.

En pratique et du fait de l'évolution des membranes utilisées, les distinctions entre convection et diffusion s'estompent. En effet, les membranes de très forte perméabilité, qui pourraient être efficacement employées en hémofiltration, permettent d'atteindre des clairances très performantes lors de leur utilisation en dialyse continue car des mouvements convectifs locaux s'y associent.

Au niveau de l'efficacité, les deux techniques permettent d'atteindre les objectifs usuels de clairance à condition d'une utilisation continue. Seule l'hémodialyse, intrinsèquement 5 à 6 fois plus puissante, employée avec des gradients importants, permet de réduire la durée des séances. Néanmoins, les dix dernières années ont été marquées par l'adoption quasi unanime des techniques continues, qu'elles soient convectives ou diffusives. Cette transition repose probablement sur la tolérance parfaite de ces techniques appliquées en continue et sur la possibilité ainsi offerte de répartir sur l'ensemble de la journée les apports et les pertes. L'interaction avec les traitements administrés est probablement également plus facile à maîtriser.

Techniques d'épuration continue

Plusieurs combinaisons des deux principes d'épuration fondamentaux peuvent être envisagées. Elles requièrent des montages différents des lignes sanguines et des modalités opératoires distinctes. Les méthodes artérioveineuses qui utilisaient la pression artérielle comme force motrice ne sont plus utilisées en situations cliniques communes. Le circuit, doté de tubulures en matière plastique, en général du polychlorure de vinyle (PVC) aspire à l'aide d'une pompe à galets le sang issu d'un cathéter veineux de gros calibre. Au passage de la pompe, cette dépression est transformée en une pression positive qui propulse le sang dans le filtre au sein des fibres capillaires où les échanges se réalisent (Figure 66-1).

Hémofiltration veinoveineuse

Le sang hémoconcentré issu des capillaires est ensuite collecté et réinjecté dans une autre tubulure, dite « veineuse » pour être retourné au patient par l'intermédiaire d'un autre cathéter ou de l'autre voie du même cathéter. Dans la mesure où des *thrombi* sanguins ont pu se former dans les zones de faible débit sanguin, en cas d'hémoconcentration importante ou de défaut d'anticoagulation, il est important de disposer un filtre récupérateur en série sur le circuit. Il sert également de piège à air et permet donc d'éviter les embolies cruoriques ou gazeuses. En outre, un électroclamp dirigé par le moniteur d'épuration permet de clamper la ligne en cas d'anomalie décelée sur le circuit telle qu'une variation importante de pression sanguine ou le passage d'une bulle d'air dans le flux sanguin.

Fraction de filtration

Le degré d'hémoconcentration est représenté par le rapport entre le débit d'ultrafiltration et le débit sanguin, qu'on appelle aussi la fraction (ou le *ratio*) de filtration. Pour en limiter l'importance et diminuer ainsi le risque d'obstruction du filtre, celle-ci doit être maintenue inférieure à 25 %. Le réflexe qui consiste à réduire le débit sanguin devant un début de thrombose de filtre avec augmentation des pressions sur la machine est à prohiber car il aggrave le phénomène et précipite le circuit vers l'obstruction dès lors que la quantité filtrée n'est pas, elle aussi, réduite. Au contraire, il faudra tenter d'optimiser la fraction de filtration pour limiter l'hypercoagulabilité en diminuant voire en arrêtant l'ultrafiltration, le temps de résoudre le problème survenu sur le circuit sanguin.

La formule suivante exprime la fraction de filtration en fonction de la pré- et de la post-dilution.

$$FF = \frac{Pre + Post + PP}{Qs + Pre}$$

FF : fraction de filtration ; Pre : prédilution (mL/h) ; Post : post-dilution (mL/h) ; PP : perte patient (mL/h) ; Qs : débit sanguin (mL/min)

On voit que la prédilution réduit de façon hyperbolique la fraction de filtration, donc vite au début et moins vite ensuite.

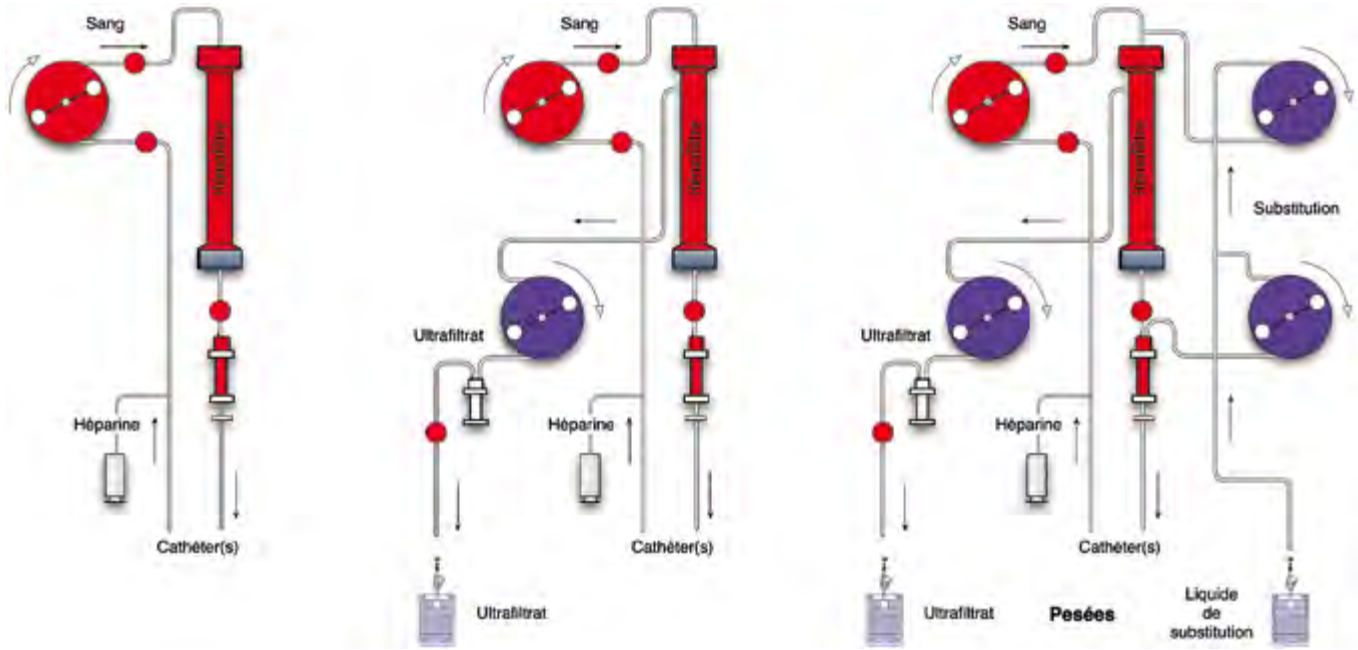


Figure 66-1 Les trois circuits des techniques d'hémofiltration : le circuit sanguin avec son anticoagulation. Le circuit d'ultrafiltration dont la pompe régule le débit liquidien soustrait. Le circuit de restitution, asservi au précédent, il assure un équilibre volumique par ré-administration de liquide en pré- ou en post-dilution.

Hémodiafiltration

Face à des clairances convectives médiocres observées sur des membranes aujourd'hui disparues, l'idée de renforcer le transport convectif par un transport diffusif a été proposée. « L'hémodiafiltration » ou CVVHDF (*continuous veno venous hemo dia filtration*) met en œuvre de façon synergique les deux principes. Cette dialyse est réalisée en faisant circuler un liquide à bas débit (0,5 à 4 L/h) et à contre-courant dans le compartiment de recueil d'UF (*voir* Figure 66-1). Le faible débit utilisé permet de ne pas recycler le liquide de dialyse et de simplement le perdre avec l'UF. Cette synergie est particulièrement efficace sur les petites molécules, issues du catabolisme que le rein natif éliminerait si il n'était pas défaillant. Elle trouve son intérêt dans les situations où le catabolisme du patient est intense, quand un retard important a été pris dans son épuration ou le plus souvent dans des circonstances où le débit sanguin se trouve limité pour diverses raisons (dysfonction de cathéter, pédiatrie).

Hémodialyse continue

L'HD peut également être réalisée de façon continue. Le transport diffusif continu est alors mieux toléré qu'une authentique HDI. Ces techniques dénommées CVVHD (*continuous veno venous hemodialysis*) sont très utilisées sur le territoire nord-américain mais restent largement moins évaluées que les procédés convectifs. Il faut noter que le vocable de « dialyse continue » est souvent utilisé à tort pour désigner les techniques d'HFC ou d'hémodiafiltration.

Matériels et méthodes d'épuration

Membranes

Les membranes d'EER adoptent aujourd'hui le principe des capillaires. Environ 20 000 microfibres parallèles conduisent le sang de l'extrémité dite « artérielle » à l'extrémité dite « veineuse ». Les échanges se font entre cette importante surface (de l'ordre de 1 à 2 m^2) et le compartiment extérieur qui recueille l'ultrafiltrat et/ou fait circuler le dialysat.

Des progrès importants ont été réalisés au cours des 20 dernières années en matière de membranes. Leur biotolérance a été accrue et leurs caractéristiques physiques sont plus proches de l'objectif d'une filtration sélective qu'autrefois (Figure 66-2). Leur perméabilité a été accrue et leur sélectivité améliorée. La notion usuelle de « point de coupure », en général autour de 30 000 daltons, reste une réalité mais alors qu'avec les premières membranes des molécules de poids moléculaire de l'ordre de 25 000 étaient éliminées, leur probabilité de l'être a aujourd'hui diminuée.

Moniteurs d'hémofiltration

Les « moniteurs » d'EER ont fait des progrès considérables aux cours des vingt dernières années. Ils sont en particulier dotés de balances de haute précision asservies par microprocesseur au programme d'épuration piloté par un logiciel. La plupart de ces appareils disposent d'au moins 4 pompes de précision afin de maîtriser les débits sanguin, d'ultrafiltration, de prédilution (ou dialysat) et

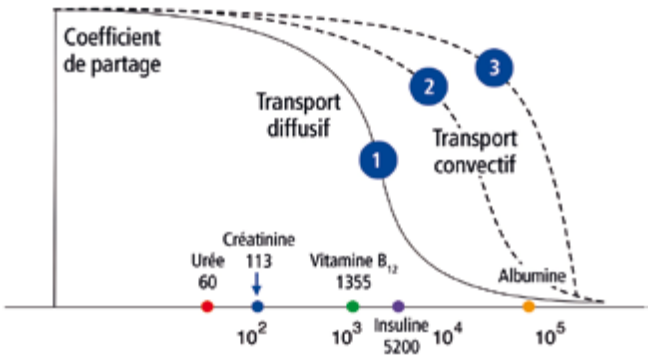


Figure 66-2 Évolution de la perméabilité des membranes d'épuration extrarénale en fonction du poids moléculaire des substances. Les membranes de dialyse (diffusion) sont à faible perméabilité pour les poids moléculaires élevées mais excellente en deçà (n° 1). Les membranes d'hémofiltration continue autorisent l'élimination de substances de PM plus élevés (n° 2). Les membranes en cours de développement atteignent des points de coupure plus élevés avec une pente plus raide (n° 3).

de post-dilution. On doit y ajouter une seringue autopousseuse intégrée pour l'héparine ou autre. Les moniteurs permettant l'usage des techniques au citrate-calcium doivent en outre disposer de pompes dédiées pour le citrate et pour le calcium elles aussi intégrées au moniteur pour bénéficier d'un pilotage informatisé. On voit que ces machines ne sont pas moins complexes que celles utilisées en hémodialyse intermittente. En revanche, elles ne vieillissent pas trop vite car l'essentiel des évolutions se fait par mises à jour logicielles et il est bien rare d'avoir à changer des éléments du *hardware* en dehors des pannes ou améliorations de sécurité.

Abord vasculaire

La mise en œuvre de l'épuration extrarénale requiert la pose d'un accès vasculaire adapté. La méthode de choix est un cathéter à double lumière posé par voie centrale dans la veine jugulaire interne. Cette voie est celle qui semble présenter la plus faible incidence de complications [2]. Son extrémité doit se situer 1 à 2 cm au-dessus de la jonction entre la veine cave supérieure et l'oreillette droite. Sa tunnellisation permet d'en augmenter la durée de vie. On emploie des cathéters d'un calibre au moins égal à 9F chez l'adulte de façon à pouvoir assurer le débit sanguin nécessaire à une épuration correcte du patient. En effet, en hémodialyse comme en hémofiltration le niveau d'épuration atteint est lié au débit sanguin réalisé. En outre, en hémofiltration un important débit sanguin est une garantie contre les fractions de filtration élevées. Il est clair que la voie fémorale permet une épuration satisfaisante en technique diffusive [3, 4] mais les débits sanguins prodigués sont insuffisants pour le transport convectif à haute clairance. La voie sous-clavière est également déconseillée car elle risque d'induire des sténoses veineuses qui gêneraient le fonctionnement d'une fistule artérioveineuse future, mais aussi en raison de la fréquence du syndrome du défilé costoclaviculaire avec des cathéters d'un tel calibre.

Seuls les cathéters souples doivent être utilisés car ils induisent peu de lésions vasculaires. Ils doivent être flexibles et ne pas être altérés dans leur structure par les plicatures intempestives (« mémoire du plastique »). Les soins apportés aux cathéters d'épuration extrarénale sont essentiels pour faciliter leur emploi prolongé et pour prévenir les complications sévères qu'ils peuvent entraîner. La rhéologie interne des cathéters est extrêmement réfléchie de nos jours et leur utilisation à contre-sens (voies inversées) est fortement déconseillée. Cette pratique accroît la recirculation et limite le débit. Elle n'est envisageable qu'en hémodialyse, à faible débit, dans l'attente de la pose d'un autre cathéter.

De très nombreuses considérations pratiques s'attachent aux cathéters. Ils sont probablement la cause la plus fréquente de dysfonctionnement global du circuit. Un cathéter de perméabilité réduite entraîne régulièrement l'obstruction par hémoconcentration/thrombose du circuit mais n'est pas souvent reconnu comme responsable de cet événement exposant le personnel de la réanimation à une surcharge de travail et à une surconsommation de matériel et produits liés. Les principales erreurs à éviter sont l'inversion des voies du cathéter, la tolérance de coudures et la purge différée des voies.

Montage du circuit

Les circuits d'hémofiltration sont le plus souvent fournis par un fabricant de moniteur dans l'optique d'être utilisés avec celui-ci en pratique à l'exclusion de tout autre. Sur les dispositifs les plus récents, le circuit est compact. Il bénéficie d'une procédure d'installation sur la machine simplifiée par l'automatisation de son insertion puis de sa purge. Sur d'autres machines, les circuits disposent d'un code couleur pour faciliter la mise en place des différentes lignes avec des systèmes de détrompeurs. Le personnel hospitalier préfère en général les circuits « *plug and play* » surtout quand l'usage de ces techniques est peu fréquent dans leur unité. Néanmoins, avec l'expérience la souplesse des autres machines leur est en règle préférée. Une fois mis en place, le circuit doit être purgé. La purge se fixe deux objectifs : chasser l'air que le circuit contient au départ et l'imprégner du produit anticoagulant. La purge de l'air est essentielle pour réduire la surface de l'interface air/sang, importante pourvoyeuse de l'activation de la coagulation. Cette purge est réalisée avec 2 à 3 litres de solution de chlorure de sodium isotonique contenant environ 5000 UI d'héparine ou un autre antithrombotique. La circulation du liquide doit être très lente au début de façon à chasser vers l'avant l'interface air/eau sans créer de bulles. Les phénomènes de capillarité font qu'il s'en forme tout de même et la seconde phase de la purge doit alors être moins douce : on frappe le circuit à l'aide d'un objet dur (clamp métallique, paire de ciseaux) en regard des bulles visualisées et sur le corps de la membrane. La purge initiale doit absolument être éliminée car, outre l'héparine, elle peut contenir des composés toxiques destinés à la conservation des membranes. Un rinçage est donc nécessaire en fin de purge. Le circuit peut alors être mis en circulation en circuit fermé en attendant sa connexion au patient.

La connexion du patient à la machine peut se faire selon diverses modalités : en connectant directement les lignes afférentes et efférentes (« artérielle » et « veineuse ») au patient et en démarrant la pompe (amorçage « blanc ») ou en connectant la seule ligne « artérielle » puis en purgeant le circuit avec le sang du patient (amorçage « rouge »). La première méthode entraîne une légère hémodilution (150 mL environ) qui est facilement compensée par ultrafiltration avec perte de poids secondaire, la seconde entraîne

une très légère hypovolémie immédiate et n'est de ce fait pas recommandée dans un contexte de réanimation. Le circuit doit être changé toutes les 72 heures. Cette durée correspond à la durée de vie garantie du corps de pompe par le fabricant du circuit ; elle est rarement atteinte sous anticoagulation à l'héparine mais pourrait être facilement dépassée sous technique au citrate-calcium.

Substitution des liquides ultrafiltrés en hémofiltration

Au cours d'une hémofiltration, le volume total d'UF quotidien est de l'ordre de 35-40 mL/kg/h. Ce volume doit être en grande partie compensé dans des proportions qui dépendent de la situation hydro-électrolytique du malade ainsi que des autres apports liquidiens (remplissage vasculaire, transfusions, nutrition, médicaments). L'électroneutralité de la solution est assurée par du lactate ou du bicarbonate en remplacement des anions apportés par les protéines dans le plasma. Le lactate requiert une fonction hépatique satisfaisante pour assurer son métabolisme. En cas de limitation de ce métabolisme, l'accumulation de lactate semble sans conséquence pratique, mise à part la difficulté de distinguer la part de la lactatémie imputable aux apports de celle qui résulte d'une éventuelle activation de la glycolyse. Une acidose hyperlactatémique est souvent redoutée mais la preuve a été établie que des débits très supérieurs à ceux pratiqués en clinique seraient requis pour y parvenir [5]. Le bicarbonate est de ce fait largement utilisé car son élimination repose essentiellement sur la fonction ventilatoire qui en général n'est pas limitante. Les solutés usuels contiennent 35 mmol/L de bicarbonate en raison de concentration en chlore légèrement trop faible. Il en résulte le développement régulier d'une alcalose métabolique lors de l'EER à niveau d'échanges élevé [6]. Dans les phases précoces de la prise en charge du patient, cette situation est cachée par la fréquente acidose métabolique. Cependant, il n'est pas admis que la normalisation thérapeutique de l'équilibre acidobasique soit systématiquement bénéfique.

Le soluté de substitution doit bien sûr tenir compte de certaines pertes obligatoires, telles que le potassium ou le phosphate. Les solutés doivent être choisis ou complémentés de façon à atteindre les concentrations objectifs chez le patient. Alors que ce principe est simple et connu de tous, on constate néanmoins qu'il est mis en défaut de façon très fréquente y compris au cours d'études cliniques qui pourtant bénéficient d'un contrôle étroit de nombreuses variables cliniques [7].

Déplétion

Dans la mesure où les volumes et quantités échangés sont très importants, on comprend que cette méthode soit à la fois extrêmement efficace mais aussi dangereuse pour le patient. Ce danger réside dans le fait que la correction hydro-électrolytique porte en premier lieu sur le compartiment plasmatique. L'espace intracellulaire et l'espace interstitiel sont eux-mêmes en équilibre avec le compartiment plasmatique mais le temps nécessaire de transfert hydrique entre ces compartiments est nécessairement nettement plus long que celui nécessaire à la technique d'hémofiltration pour soustraire de l'eau du plasma. Le même raisonnement peut être appliqué aux électrolytes et à toutes les substances aisément diffusibles. Ainsi, l'un des risques principaux de l'hémofiltration est de mettre le patient en situation de réduction du débit de retour veineux cardiaque du seul fait d'une déplétion hydrique trop rapide. Au plan ionique, il peut se constituer des gradients de concentration susceptibles d'af-fecter les volumes et les propriétés physiologiques des compartiments interstitiel et intracellulaire.

Le rythme de déplétion hydrique doit être adapté à l'état du patient et il est difficile d'énoncer une règle générale si ce n'est celle qui consiste à viser un bilan hydrique nul au cours des premières heures d'emploi de la méthode si les conditions hémodynamiques sont instables. En effet, c'est le débit d'administration du liquide de restitution qui détermine la déplétion obtenue et la connaissance de la situation précise de cet équilibre est nécessaire à chaque instant. Pour ce faire, il est recommandé d'employer une feuille de surveillance telle que celle de la Figure 66-3.

Pré- et post-dilution

Au plan pratique, la solution de substitution peut être administrée en amont de l'hémofiltre, réalisant la technique dite de « prédilution ». L'avantage de la prédilution est de réduire la concentration des facteurs humoraux et cellulaires de la coagulation au moment de leur passage sur l'hémofiltre et d'améliorer la rhéologie du sang. Il s'agit donc d'une technique « antithrombotique ». La clairance de la créatinine est réduite avec la prédilution tel que l'évoque la formule suivante :

$$\text{Clairance} = \frac{Qs}{Qs + Pre} \cdot (Pre + Post + pp)$$

Pre : prédilution (mL/h) ; Post : post-dilution (mL/h) ; PP : perte patient (mL/h) ; Qs : débit sanguin (mL/min).

À l'analyse de cette formule, on comprend que la réduction de clairance induite pas la prédilution est d'autant plus importante que le débit sanguin est faible et que la prédilution est importante.

En outre, la prédilution augmente le volume d'UF de façon artificielle et accroît donc le coût de la technique d'épuration. La réduction de clairance obtenue avec une prédilution ne doit pas être sous-estimée [8]. Ceci justifie de faire la différence entre une hémofiltration à haut volume réalisée en prédilution d'une hémofiltration à haute clairance, réalisée en post-dilution, dont le débit d'ultrafiltration peut être moindre. Enfin, la prédilution modifie l'élimination des médicaments de deux façons opposées : en réduisant la clairance et en accroissant la fraction libre des agents liés aux protides.

Anticoagulation

Le contact du sang avec les matériaux non biologiques active la coagulation. Ce mécanisme biologique doit être inhibé de façon à éviter la thrombose du circuit qui entraîne l'obstruction du circuit et la perte du sang qu'il contient.

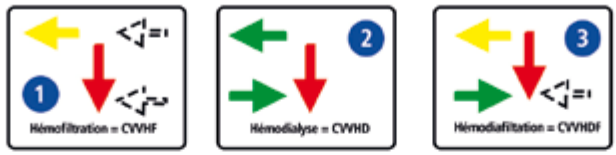
Héparine

L'héparine non fractionnée administrée en continu est l'agent antithrombotique le plus utilisé en HFC. Les doses nécessaires dépendent de plusieurs facteurs, du malade et du matériel utilisé. Les doses employées sont donc très variables. Elles sont adaptées au poids du patient mais surtout à l'effet évalué de l'héparine. La mesure du temps de céphaline activé ou celle de l'activité anti-Xa restent les tests les plus adaptés pour suivre de façon pragmatique cet effet. Les facteurs susceptibles de modifier les besoins en

Réanimation HEGP

Feuille de surveillance d'une épuration extrarénale

Abors veineux, site, branchement :
.....
.....
.....
.....



Étiquette

Date :

Heure	Mode (1, 2, 3)	Prescriptions									Surveillance du circuit patient						Événements	Actions
		Débit sang	Débit pré-dilution ou de dyalise	Débit post-dilution	Perte patient	Électrolytes		Antithrombotique			Pression artérielle	Pression veineuse	Perte de charge	FTM	Fraction de filtration	Perte patient cumulée		
						K+	Phospho.	Type	Cl	Ca								

Au branchement n° de lot de membrane :
Au branchement n° de lot du kit :

Figure 66-3 Feuille de surveillance pour l'épuration extrarénale en réanimation. De nombreuses variables étant enregistrées par le moniteur d'EER de façon précise et continue, il est inutile de les recopier. En revanche, l'accent est mis sur les variables dont le recopiage systématique permet de détecter de façon précoce le développement d'une anomalie.

héparine sont, comme ailleurs, l'existence d'un syndrome inflammatoire ou thrombotique évolutif et, de façon plus spécifique, le débit sanguin sur la membrane qui est lui corrélé au degré d'hémoconcentration. Les circuits revêtus d'héparine n'ont pas fait la preuve de leur efficacité pour réduire ou éviter l'administration systémique d'héparine et permettre d'en réduire les complications. Plusieurs auteurs ont étudié l'anticoagulation régionale à l'héparine qui est aujourd'hui abandonnée au profit de l'anticoagulation citrate-calcium [9].

Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

En dissociant l'activité anti-Xa de l'activité anti-lla de l'héparine, les HBPM devraient atteindre une plus grande efficacité antithrombotique pour un moindre risque hémorragique [10]. Plusieurs travaux ont évalué ces dérivés de l'héparine en HFC et leur efficacité est établie [11]. Elles sont très utilisées en hémodialyse chronique où l'administration est discontinue mais sont mal évaluées en termes de tolérance en réanimation. Alors que le risque d'accumulation d'une faible dose d'enoxaparine administrée toutes les 48 heures apparaît faible avec l'expérience accumulée, nous disposons de très peu d'informations sur la tolérance d'une administration continue en réanimation alors que leur métabolisme a de nombreuses raisons d'être encore plus altéré que chez l'insuffisant rénal chronique. Dans l'attente d'une pharmacovigilance accrue et d'une meilleure documentation de la confiance que l'on peut accorder à la mesure de l'activité anti-Xa calibrée pour l'HBPM utilisée, il paraît sage de leur préférer l'héparine ou le citrate en administration continue de réanimation.

Rinçage périodique

Chez les patients pour lesquelles une anticoagulation ne paraît pas opportune, le rinçage périodique de la membrane consiste à administrer à intervalle régulier un bolus de sérum salé isotonique en amont du circuit d'épuration extrarénale. Cette technique, utilisée au cours de séances de quelques heures d'HD séquentielle, apparaît responsable, même pour des temps réduits, d'une augmentation de la coagulabilité du filtre [12]. Néanmoins, en hémofiltration continue, le rinçage périodique a été proposé avec un succès relatif sur la durée du filtre chez des patients à risque de saignement et chez qui l'anticoagulation a été proscrite [13]. En l'absence d'évaluation plus globale, en particulier sur les performances épuratives, il est prudent d'éviter l'emploi de cette méthode lors des HFC car elle est susceptible d'entraîner une importante consommation plaquettaire et des facteurs de la coagulation restants. En outre, les apports liquidiens qu'elle induit de façon mal contrôlée vont à l'encontre des principes de contrôle des volumes que l'on souhaite mettre en œuvre. Enfin, le choix du liquide administré devrait être réfléchi et au minimum respecter davantage l'équilibre hydro-électrolytique que le sérum salé isotonique ne le fait. Les solutions de restitutions pour hémofiltration apparaissent plus adaptées. L'intérêt de cette technique grossière a bien évidemment disparu avec l'amélioration des techniques citrate-calcium.

Techniques calcium-citrate

En chélatant le calcium ionisé nécessaire à la plupart des étapes de la coagulation, le citrate est un antithrombotique d'une efficacité absolue. Ce résultat ne fait plus de doute depuis plus de 30 ans mais les modalités de son utilisation optimale (garantissant à la fois efficacité et tolérance sur plusieurs jours d'usage) étaient assez complexes en clinique, ce qui en a ralenti l'essor jusqu'à l'arrivée des moniteurs informatisés. La plupart des études d'efficacité ne se sont pas attachées à évaluer la tolérance au-delà de quelques jours, ce qui explique qu'en dépit de travaux anciens très favorables l'essor de cette technique a été en réalité limité. En effet le citrate, administré en amont du circuit, ne peut être éliminé à sa sortie du circuit. Il retourne donc au patient pour être métabolisé par le foie, le rein et le muscle de façon rapide en l'absence d'insuffisance circulatoire ou d'atteinte hépatique. En cas d'accumulation de cet anion indosé exogène, une acidose métabolique se développe alors qu'une administration à doses importante sous forme de citrate trisodique entraîne une alcalose métabolique par accroissement de la différence des ions forts. Ne pouvant pas l'éliminer (sauf une partie dialysée ou ultrafiltrée), il convient d'en neutraliser les effets par un apport stoechiométrique de calcium en aval du circuit sanguin. Cet apport, sous forme de chlorure de calcium (à l'exclusion du gluconate de calcium qui favoriserait l'acidose), permet de réduire l'accroissement de différence des ions forts. L'optimisation de son emploi requiert donc des modalités opératoires très précises et informatisées dès lors que la technique est destinée à être utilisée pendant plusieurs jours (liquides, concentration, asservissements, fourchettes étroites de réglages des conditions opératoires du moniteur d'EER, contrôle systématiques et répétés de la calcémie ionisée systémique et régionale). À ce prix la tolérance est parfaite dans la plupart des cas, l'efficacité et la durée de vie des filtres deviennent très importantes. Ce procédé peut être mis en œuvre avec précision en CVVHD et en CVVHDF. Au cours des techniques convectives du fait de la nécessité de forts débits sanguins (pour éviter les fractions de filtration excessives), les quantités de citrate apportées deviennent importantes en dépit de sa partielle élimination convective obligeant à une prédilution, qui réduit la clairance, ou a des concentrations moindres de citrate, qui tolèrent un certain degré de consommation de facteurs de la coagulation... De plus, lors d'une CVVH à fort débit, la variabilité des doses de citrate administrées devient importante.

Quoi qu'il en soit, l'anticoagulation au citrate-calcium est en train de devenir la référence de première intention chez le patient de réanimation probablement du fait des économies de matériel et de temps qu'elle permet d'obtenir associées à une grande régularité du traitement, laquelle réduit la variabilité pharmacocinétique des médicaments administrés.

Précautions d'emploi

Surveillance

Alors qu'aux débuts de l'avènement des techniques d'EER continues l'accent devait être mis sur les risques de déséquilibres entre les entrées et les sorties hydriques, cette question est aujourd'hui en grande partie réglée par la précision du matériel employé et l'importance de la surveillance s'est déplacée vers le maintien des performances du circuit. En effet, de récentes études ont confirmé la grande variabilité, la plus souvent inattendue, des performances épuratives obtenues en particulier quand l'objectif de clairance est élevé [7, 14]. Ce phénomène est probablement davantage lié aux réels arrêts du circuit (alarmes, changements, dysfonctionnements) qu'aux irrégularités de débit passant inaperçues. Il en découle une insuffisance de clairance par apport à la prescription. Ce n'est pas que la dose d'épuration soit déterminée avec précision mais les quantités rendues disponibles de diverses médications essentielles (antibiotiques en particulier) peuvent s'en trouver affectées en dose totale et en variations momentanées [15]. Ceci souligne l'importance de la formation de l'ensemble du personnel de réanimation aux principes fondamentaux des techniques d'EER employées. La stratégie développée dans la feuille de surveillance (*voir* Figure 66-3) permet de mettre l'accent, non pas sur le recueil des données, accessibles par d'autres méthodes, mais sur la détection précoce des anomalies rhéologiques. À ce titre, afin de réduire les arrêts de circulation du circuit qui favorisent les thromboses et les phénomènes d'hémoconcentration locaux, l'éducation doit porter à ne jamais inhiber une alarme plus de 2 ou 3 fois consécutives. Au cas où cela paraîtrait nécessaire on adopte le « régime de sécurité » (Figure 66-4) qui permet de sauver le circuit, d'économiser du temps, de l'argent et surtout de faire gagner de la clairance au patient !

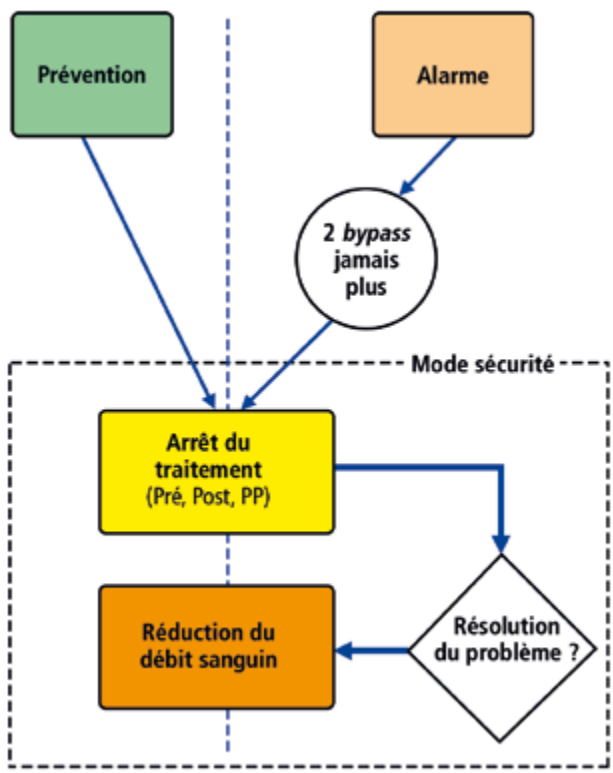


Figure 66-4 Le « régime de sécurité » est une procédure qui vise à éviter la constitution de thromboses ou d'un régime rhéologique défavorable qui pourraient entraîner la perte du circuit. Il consiste à ne pas inhiber plus de 2 à 3 fois une alarme non résolue et à adopter immédiatement un mode conservatoire : plus de filtration, débit sanguin réduit. Bien qu'il n'y alors plus de clairance, le temps est rendu disponible pour résoudre la cause de l'alarme (changement de cathéter…).

Élimination des agents thérapeutiques et des électrolytes

Si on ne considérait que leurs poids moléculaires, la plupart des substances utilisées en thérapeutique devraient être éliminées par les techniques d'épuration extrarénale. Cependant, leur liaison protéique limite cette fuite car seule la fraction libre est sujette au transport et cette dernière trouve chez les malades de réanimation de nombreux motifs de variation : pH, variation de la différence des ions forts, urémie, présence d'héparine, d'acides gras libres, hyperbilirubinémie... Enfin, l'usage d'une prédilution est de nature à subitement déplacer cet équilibre au moment du passage sur la membrane. Ainsi, les nombreux travaux réalisés dans des circonstances précises sont toujours sujets à caution lors de leur éventuelle application clinique. Cela dit, le comportement pharmacocinétique de la plupart des médicaments peut être approximativement prédit par le calcul en fonction de différents paramètres notamment du filtre utilisé, de la part liée à l'élimination rénale du médicament, de la clairance rénale estimée sous épuration extrarénale, du volume de distribution... En revanche, lors de l'association des deux méthodes, le calcul conduit à des résultats différents de ce que l'on peut mesurer. Ce phénomène est lié au fait que les hypothèses nécessaires aux calculs ne sont pas vérifiées en pratique. En particulier, la saturation de l'ultrafiltrat n'est pas totale. Ainsi, une variabilité importante est observée dans les résultats d'études portant sur l'élimination de médicaments d'usage fréquent comme la vancomycine en hémodiafiltration. Le principe théorique de l'adaptation posologique est basé sur la formule $CI = S \times UFR$ qui exprime que la clairance d'une molécule est égale au produit du débit de filtration (UFR) par son coefficient de partage (S) [16]. Ce dernier représente la proportion de la substance retrouvée dans l'UF par rapport à sa concentration plasmatique ; une substance passant totalement dans l'ultrafiltrat a un coefficient de partage égal à 1. Les coefficients de partage des agents thérapeutiques usuels sont largement publiés [17]. Néanmoins, ils ne sont que d'un intérêt théorique puisque l'adaptation des doses se fait actuellement d'après un effet recherché appréciable en clinique (cas des catécholamines exogènes) ou suivant le dosage in vivo dans le sérum d'un médicament à l'état stationnaire, ce qui permet l'adaptation de la bonne dose de façon pragmatique et adaptée à chaque patient. En effet, les modèles pharmacocinétiques simples sont rapidement dépassés en réanimation du fait de volume de distribution augmenté, de variations de concentrations protéiques (hypo-albuminémie), d'une élévation des acides gras circulants (nutrition parentérale...), des altérations des fonctions hépatique ou rénale, des modifications acidobasiques...

Mise en œuvre

Mesure de l'efficacité : la dose de dialyse

Alors que le débat opposant hémodialyse et hémofiltration n'est pas clos la question de la dose d'épuration requise a justifié plusieurs études. Une étude de Ronco et al. [18], en comparant trois doses d'épuration chez des patients en IRA, a observé que les groupes traités avec 35 mL/kg/h ou 45 mL/kg/h d'ultrafiltration (en post-dilution exclusive) présentaient une meilleure survie que le groupe à 20 mL/kg/h. Une ultrafiltration d'au moins 35 mL/kg/h semble le minimum requis en vue d'obtenir une hémofiltration efficace [19]. Dans une étude opposant CVVH et CVVHD, Saudan et al. observent une différence de mortalité difficile à expliquer et jamais retrouvée dans d'autres études [20]. Ces travaux monocentriques n'ont pas été reproduits et à l'heure actuelle la dose optimale reste non déterminée. En revanche et de façon très pratique, il est probable que la régularité du traitement, dès lors que la dose est dans une marge acceptable, soit un élément important à considérer car c'est elle qui permet d'assurer la continuité du taux plasmatique des médicaments essentiels au traitement du patient tout en autorisant une déplétion hydrique modérée mais continue et de ce fait mieux tolérée.

Choix d'une méthode d'épuration

Cette question est très débattue et plusieurs études ont visé à opposer soit convection et diffusion [21] soit diverses doses d'épuration, toutes techniques confondues [7, 22]. Aucune évidence n'est issue de ces travaux, du fait de doutes importants sur l'applicabilité de leurs résultats issus de méthodologies inadaptées pour répondre à la question posée. Toutefois, si l'on en croit les enquêtes de pratique réalisées, certains aspects se sont modifiés au cours des 15 dernières années en fonction des indications de l'EER. En particulier, il faut constater que pour la plupart des cliniciens les temps d'application de la méthode d'épuration se sont allongés au cours des dernières années. Cette façon de procéder présente de nombreux avantages en particulier en diluant la charge de travail infirmier, en homogénéisant les performances épuratives au long de la journée, ce qui réduit les risques de déséquilibre des traitements administrés et en permettant de répartir une éventuelle déplétion volumique sur une plus longue période. Dès lors que la durée est accrue, le mode épuratif est probablement moins important et la priorité est logiquement attribuée aux respects des caractéristiques opératoires du circuit.

Indications spécifiques

Dans les années 1990, un espoir thérapeutique avait animé la recherche portant sur l'élimination de cytokines en EER. Bien que cette élimination existe, elle est quantitativement très faible et qualitativement sans doute sans intérêt clinique [23]. Un bénéfice du transport convectif à haute clairance a été rapporté de façon répétée sur les symptômes du choc septique, en particulier sur l'hypotension artérielle [24]. L'usage d'une CVVH permettant de réduire les doses de noradrénaline requises pour normaliser la pression artérielle des patients en état de choc septique [24, 25]. Il faut souligner que l'on ne sait pas pour autant comment cette propriété est obtenue et les rares études visant à cerner ce mécanisme n'y sont pas parvenues [26]. Au cours des états inflammatoires non infectieux, quelques travaux monocentriques ont rapporté des résultats spectaculaires au cours de la pancréatite aiguë [27]. De façon assez proche de la réaction inflammatoire, on espère au cours du syndrome d'ischémie-reperfusion, où de grandes quantités de médiateurs hydrophiles à potentielle toxicité cellulaire sont libérés, améliorer la morbimortalité spontanée par l'emploi, nécessairement très précoce, d'une technique à forte clairance. En utilisant l'hémofiltration à haute clairance, une étude bicentrique, restée isolée, a établi l'intérêt d'étudier cette indication en clinique humaine [28].

Conclusion

Alors que de nombreuses variantes sont possibles pour la mise en œuvre d'une EER, la technique que l'on maîtrise le mieux reste la meilleure et donc la plus recommandable. Le succès, et plus encore la qualité de la pratique de ces techniques, reposent sur de très nombreux facteurs perceptibles ou non. Des efforts importants doivent être déployés pour assurer la formation de l'ensemble de l'équipe de réanimation à l'élaboration et au suivi de procédures à la fois communes et régulièrement évaluées. L'innovation actuelle repose davantage sur l'ensemble des procédés qui permettent de facilement mettre en œuvre ces techniques connues de longue date plutôt que d'en inventer de nouvelles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Journois D, Safran D. Continuous hemofiltration an extrarenal filtration method used in intensive care. Ann Fr Anesth Réanim. 1991;10:379-89.
2. Canaud B, Martin K, Nguessan C, Klouche K, Leray-Loragues H, Beraud JJ. Vascular access for extracorporeal renal replacement therapies in the intensive care unit in clinical practice. Contrib Nephrol. 2001;266-82.
3. Parienti JJ, Megarbane B, Fischer MO, Lautrette A, Gazui N, Marin N, et al. Catheter dysfunction and dialysis performance according to vascular access among 736 critically ill adults requiring renal replacement therapy a randomized controlled study. Crit Care Med. 2010;38:1118-25.
4. Parienti JJ, Thirion M, Mégarbane B, Souweine B, Ouchikhe A, Polito A, et al. Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy a randomized controlled trial. JAMA. 2008;299:2413-22.
5. Cole L, Bellomo R, Baldwin I, Hayhoe M, Ronco C. The impact of lactate-buffered high-volume hemofiltration on acid-base balance. Intensive Care Med. 2003;29:1113-20.
6. Journois D. Alkalemia during continuous renal replacement therapy. Crit Care Med. 2008;36:3119-20; author reply: 3119-20.
7. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, et al Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. N Engl J Med. 2008;359:7-20.
8. Brunet S, Leblanc M, Geadah D, Parent D, Courteau S, Cardinal J. Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates. Am J Kidney Dis. 1999;34:486-92.
9. Fealy N, Baldwin I, Johnstone M, Egi M, Bellomo R. A pilot randomized controlled crossover study comparing regional heparinization to regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. Int J Artif Organs. 2007;30:301-7.
10. Journois D, Safran D, Castelain MH, Chanu D, Drevillon C, Barrier G. Comparison of the antithrombotic effects of heparin, enoxaparin and prostacycline in continuous hemofiltration. Ann Fr Anesth Réanim. 1990;9:331-7.
11. Hory B, Cachoux A, Toulemonde F. Continuous arteriovenous hemofiltration with low-molecular-weight heparin. Nephron. 1985;41:125.
12. Sagedal S, Hartmann A, Osnes K, Bjornsen S, Torremocha J, Fauchald P, et al. Intermittent saline flushes during haemodialysis do not alleviate coagulation and clot formation in stable patients receiving reduced doses of dalteparin. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:444-9.
13. Tan HK, Baldwin I, Bellomo R. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. Intensive Care Med. 2000;26:1652-7.
14. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. N Engl J Med. 2009;361:1627-38.
15. Schetz M, Ferdinande P, Van den Berghe G, Verwaest C, Lauwers P. Pharmacokinetics of continuous renal replacement therapy. Intensive Care Med. 1995;21:612-20.
16. Schetz M. Drug removal with continous renal replacement therapies. In: Journois D, ed. Continuous hemofiltration in the intensive care unit. Amsterdam: OPA; 1997. p. 69-77.
17. Golper TA, Wedel SK, Kaplan AA, Saad AM, Donta ST, Paganini EP. Drug removal during continuous arteriovenous hemofiltration theory and clinical observations. Int J Artif Organs. 1985;8:307-12.
18. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure a prospective randomised trial. Lancet. 2000;356:26-30.
19. Monti G, Herrera M, Kindgen-Milles D, Marinho A, Cruz D, Mariano F, et al. The DOse REsponse Multicentre International Collaborative Initiative (DO-RE-MI). Contrib Nephrol. 2007;156:434-43.
20. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, Romand J, Pugin J, Perneger T, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. Kidney Int. 2006;70:1312-7.
21. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome a multicentre randomised trial. Lancet. 2006;368:379-85.
22. Palevsky PM, O'Connor T, Zhang JH, Star RA, Smith MW. Design of the VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network (ATN) Study intensive versus conventional renal support in acute renal failure. Clin Trials. 2005;2:423-35.
23. Schetz M. Non-renal indications for continuous renal replacement therapy. Kidney Int Suppl. 1999;72:S88-94.
24. Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P. High-volume haemofiltration in human septic shock. Intensive Care Med. 2001;27:978-86.
25. Cole L, Bellomo R, Hart G, Journois D, Davenport P, Tipping P, et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. Crit Care Med. 2002;30:100-6.
26. Sykora R, Chvojka J, Krouzecky A, Radej J, Karvunidis T, Varnerova V, et al. High versus standard-volume haemofiltration in hyperdynamic porcine peritonitis effects beyond haemodynamics? Intensive Care Med. 2009;35:371-80.
27. Yekebas EF, Treede H, Knoefel WT, Bloechle C, Fink E, Izbicki JR. Influence of zero-balanced hemofiltration on the course of severe experimental pancreatitis in pigs. Ann Surg. 1999;229:514-22.
28. Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C, Cariou A, Chiche JD, Ohanessian A, et al. High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest a randomized study. J Am Coll Cardiol. 2005;46:432-7.

RHABDOMYOLYSES 67

Frédéric WILD, Bernard VIGUÉ et Thomas GEERAERTS

La rhabdomyolyse, littéralement la dissolution du muscle strié squelettique, est un syndrome clinicobiologique caractérisé par la fuite du contenu des cellules musculaires, incluant électrolytes, myoglobine et protéines sarcoplasmiques (créatine-kinase, aldolase et lactate déshydrogénase) vers la circulation générale. La nécrose massive, révélée cliniquement par une faiblesse et un gonflement musculaire, des myalgies, et communément, une pigmenturie sans hématurie, est commune à toutes les rhabdomyolyses, qu'elle soit traumatique ou non.

Historiquement, Bywaters et Beall ont décrit les premiers cas de lésions d'écrasement, ou *crush* syndrome, lors de la Seconde Guerre mondiale, compliqués d'insuffisances rénales aiguës mortelles [1]. Les rhabdomyolyses sont responsables d'environ 10 % des cas d'insuffisance rénale aiguë, dont la physiopathologie est multiple : hypoperfusion rénale sur hypovolémie, hypoxie de la médullaire rénale entraînant une nécrose tubulaire aiguë, précipitation de la myoglobine avec stase endoluminale liée à la diurèse faible, conduisant à une obstruction tubulaire par des cristaux de myoglobine et d'acide urique.

Cette lyse des cellules musculaire est favorisée par l'inadéquation entre les apports et les besoins métaboliques, parfois associée à une toxicité musculaire directe.

Physiopathologie

Deux aspects sont à distinguer dans la physiopathologie de la rhabdomyolyse : l'atteinte musculaire directe, d'étendue variable, et les conséquences systémiques de la lyse cellulaire [2, 3].

Atteinte musculaire

Déficit énergétique

Le primum movens de la rhabdomyolyse est l'ischémie, le déficit en oxygène modifiant la production d'ATP. En anaérobiose, le fonctionnement mitochondrial est altéré, entraînant une perturbation de la phosphorylation oxydative. La production par la glycolyse seule de deux molécules d'adénosine triphosphate (ATP) ne permet pas de compenser la production normale de la voie de la phosphorylation oxydative (34 molécules d'ATP). Ainsi, la synthèse d'ATP et la réoxydation du NADH sont diminuées, aboutissant à une augmentation de la glycolyse par stimulation de la phosphofructokinase et à une diminution de l'utilisation du pyruvate en inhibant la pyruvate carboxylase, qui convertit le pyruvate en oxaloacétate. Il en découle une accumulation du pyruvate par augmentation de sa production et diminution de son catabolisme.

En anaérobie, la seule possibilité pour la cellule de régénérer le NAD^+ est de métaboliser le pyruvate en lactate grâce à la LDH. Le lactate étant un acide fort, son accumulation entraîne une acidose métabolique. Cette réaction produisant du NAD^+, elle permet de maintenir le potentiel redox NAD^+/NADH, et autorise la régénération d'ATP à partir de la glycolyse.

La consommation d'un proton lors du métabolisme d'un lactate en pyruvate par la LDH, ainsi que l'utilisation d'un transport symport avec un H^+ lors de l'élimination intracellulaire du lactate permet de tamponner l'accumulation intracellulaire de protons.

Cette libération d'acide lactique et d'autres acides organiques induit une acidose métabolique avec acidurie, facteur de précipitation de la myoglobine dans le tubule rénal [4, 5].

Les réserves énergétiques en ATP de la cellule musculaire striée peuvent être stockées sous forme de phosphocréatine, grâce à une enzyme présente en quantité importante dans les muscles : la créatine phosphokinase (CPK), dans son isoforme musculaire (MM). Cette énergie est rapidement disponible grâce à la production d'ATP à partir de l'adénosine diphosphate (ADP).

Ainsi, la consommation massive d'ATP rendue nécessaire par l'effort musculaire est possible grâce à l'adaptation du débit sanguin local, mais aussi par la possibilité d'utiliser ces réserves d'ATP stockées par l'action des CPK.

Œdème cellulaire et syndrome de loges

Dès la diminution des concentrations en ATP, le fonctionnement des pompes Na-K ATPase-dépendante membranaire est altéré, entraînant une accumulation du sodium dans le myocyte et la constitution d'un œdème intracellulaire. Les troubles de la perméabilité membranaire capillaire favorisent l'entrée d'eau et de sel dans la cellule, aggravant l'étirement des myocytes et provoquant ainsi l'ouverture des canaux calciques. Cette séquestration liquidienne est parfois importante, pouvant atteindre jusqu'à 10 L, et conduire à une hypovolémie vraie [6, 7]. L'aponévrose musculaire étant une enveloppe inextensible, cette accumulation d'eau peut entraîner une augmentation du volume musculaire responsable d'une augmentation de la pression. Ainsi, cette hyperpression tissulaire peut engendrer un syndrome des loges. Lorsque cette pression atteint 30 mmHg, la perfusion musculaire est compromise, favorisant l'ischémie tissulaire et aggravant la rhabdomyolyse [8].

Ce concept a été précisé par l'étude de modèles expérimentaux de syndrome compartimental, reliant beaucoup plus fidèlement

le seuil de souffrance métabolique cellulaire à la différence entre pression artérielle moyenne (ou diastolique) et pression intramusculaire qu'à la valeur absolue de cette dernière. Sur un modèle de compression sans traumatisme, il est voisin de 30 mmHg en dessous de la pression artérielle moyenne ; lorsqu'un traumatisme musculaire est associé, il s'élargit à 40 mmHg [9].

Perturbation de l'homéostasie calcique

Les mécanismes impliqués dans la pathogénie de la rhabdomyolyse peuvent être soit un traumatisme direct du sarcoplasme, soit une diminution de la production d'ATP conduisant à une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium. L'entrée de calcium dans la cellule musculaire est régulée par une série de pompes et d'échangeurs ATP-dépendants, maintenant une concentration intracellulaire de calcium basse. La diminution de la concentration en ATP altère le fonctionnement des pompes, augmentant la concentration sarcoplasmique en calcium, cela favorisant la contraction musculaire et l'activation des protéases et phospholipases calcium-dépendantes. Elles entraînent la destruction des myofibrilles, du cytosquelette et des protéines membranaires, aboutissant à la dégradation des myocytes. Parallèlement, l'activation de la phospholipase A2 favorise la production de leucotriènes et de prostaglandines, associée à la libération de radicaux libres qui participent à la destruction cellulaire.

Rôle du potassium

La carence potassique favorise le développement d'une rhabdomyolyse non traumatique [10, 11], et lors d'une hypokaliémie chronique, les manifestations musculaires sont fréquentes. Les mécanismes physiopathologiques sont complexes et pas totalement élucidés. L'hypokaliémie abaisse le seuil de dépolarisation cellulaire favorisant les lésions myocytaires. Parallèlement, l'adaptation du débit sanguin local, dépendant de la concentration de potassium interstitiel, n'est pas optimale lors d'une hypokaliémie, aggravant l'ischémie musculaire. Enfin, l'hypokalicytie gêne la régénération de la phosphocréatine et la glycogénolyse, perturbant l'utilisation de l'énergie dans le muscle. Tous ces phénomènes conduisent à la lyse cellulaire et à la libération dans le sang du contenu des cellules musculaires.

Conséquences systémiques

Syndrome d'ischémie-reperfusion et réponse inflammatoire

L'arrivée massive d'oxygène au niveau du muscle strié ischémique entraîne une production accrue de radicaux libres et donc une augmentation de leurs effets toxiques. Lors de la reperfusion, la perte de l'homéostasie du sodium, de l'eau et du calcium dans la cellule musculaire s'aggrave. Ces processus destructifs sont susceptibles d'étendre les lésions initiales, la production massive de radicaux libres provoque la fixation des polynucléaires neutrophiles aux cellules endothéliales.

La sécrétion de cytokines (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8) par les monocytes et les macrophages tissulaires aggrave la réaction inflammatoire locale : stimulation de la sécrétion par les cellules endothéliales du facteur activateur de plaquettes (PAF), activation du complément et augmentation de la dégranulation des polynucléaires neutrophiles.

Tous ces facteurs aboutissent à une augmentation de la perméabilité capillaire aggravant les œdèmes et à des perturbations de la microcirculation : des microthromboses diffuses compromettant d'autant la perfusion tissulaire.

Myoglobinurie et insuffisance rénale aiguë

La myoglobinurie se rencontre essentiellement dans un contexte de rhabdomyolyse. La myoglobine est une protéine de 17,8 kDa, librement filtrée par le glomérule rénal, puis réabsorbée et métabolisée par les cellules épithéliales du tubule proximal. La myoglobinurie apparaît lorsque le taux plasmatique de myoglobine dépasse les 100 mg par décilitre, par conséquent, tous les cas de rhabdomyolyse ne sont pas associés à une myoglobinurie.

La physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë dans la rhabdomyolyse est complexe, de mécanisme plurifactoriel [12]. Si la myoglobine exerce une toxicité rénale directe, elle n'est pas suffisante à elle seule pour induire l'insuffisance rénale aiguë. Expérimentalement, en l'absence d'hypovolémie, l'administration de myoglobine ne provoque pas d'IRA. Ainsi, quelle que soit la cause de la rhabdomyolyse, il faut la conjonction de l'hypovolémie, de l'ischémie rénale (vasoconstriction) et de l'acidose qui favorise la précipitation de la myoglobine dans le tubule rénal [3]. En effet, la myoglobine précipite au contact de la protéine de Tamm-Horsfall, elle-même favorisée par l'acidurie [12]. L'obstruction tubulaire se situe principalement au niveau du tubule distal, alors que la cytotoxicité tubulaire directe se produit au niveau du tubule proximal [13].

L'insuffisance rénale est donc multifactorielle (Figure 67-1) :

– une insuffisance rénale fonctionnelle par hypoperfusion rénale (hypovolémie) ;

– une hypoxie de la médullaire rénale responsable d'une nécrose tubulaire aiguë ;

– une obstruction intraluminale des tubules rénaux par des cristaux de myoglobine ;

– une stase endoluminale favorisant la précipitation de la myoglobine ;

– une vasoconstriction rénale liée à la toxicité directe de la myoglobine, du facteur activant les plaquettes (PAF) et de l'endothéline ;

– une lyse des cellules tubulaires par une toxicité directe de radicaux libres [14, 15, 16, 17].

Étiologie

Toutes situations où les apports énergétiques sont insuffisants sont à risque de rhabdomyolyses, notamment lorsqu'elles associent une diminution des apports (hypotension, hypovolémie) et une augmentation de la pression des loges musculaires (œdème traumatique, compression prolongée).

Il existe également des causes liées à une toxicité musculaire directe (intoxications alcooliques ou médicamenteuses).

Le Tableau 67-I résume les différentes causes des rhabdomyolyses.

Rhabdomyolyses par traumatismes et compression

Les rhabdomyolyses (et leurs conséquences métaboliques) sont une cause majeure de décès de victimes d'écrasement lors de tremblement de terre, d'acte terroriste ou d'accident de la voie publique

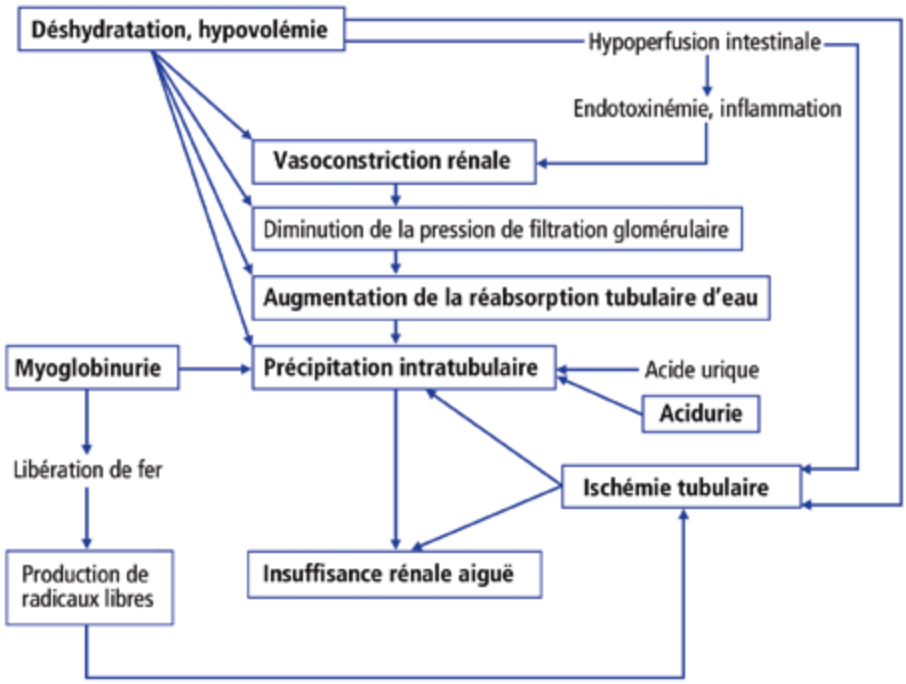


Figure 67-1 Insuffisance rénale multifactorielle.

[16]. Les lésions ischémiques musculaires induites par la compression s'ajoutent aux lésions tissulaires liées directement au traumatisme. Ces écrasements musculaires sont également possibles lors de comas prolongés avec position vicieuse ou lors d'anesthésies générales longues. C'est lors de la reperfusion musculaire (levée de la compression externe) et dans les heures qui suivent que le risque d'apparition d'un syndrome métabolique (hyperkaliémie, hypocalcémie, acidose métabolique) est important.

Rhabdomyolyses d'origine ischémique

La compression prolongée des membres (écrasement, ensevelissement, incarcération…) entraîne une ischémie musculaire qui va s'ajouter aux lésions tissulaires directes (*crush* syndrome) [18]. Il faut en rapprocher l'ischémie aiguë des membres par oblitération artérielle, la compression des masses musculaires au cours des comas, de certaines postures anesthésiques (position génupectorale, lithotomie, chirurgie bariatrique) ou lors de l'immobilisation prolongée. Les états de choc peuvent entraîner, par diminution de la pression artérielle, une diminution de la pression de perfusion musculaire et compromettre la vascularisation musculaire. De plus, une atteinte de la microcirculation est possible dans ces états de chocs. Des ischémies musculaires locales sont possibles lors de clampage vasculaire prolongé, de thrombose artérielle ou lors des crises vaso-occlusives des drépanocytaires.

Rhabdomyolyses d'effort

Des exercices musculaires intenses peuvent induire une rhabdomyolyse. D'autres facteurs y sont fréquemment associés comme les conditions climatiques particulières, une déshydratation ou un défaut de dissipation thermique. Le coup de chaleur d'exercice est une entité particulière associant hyperthermie, encéphalopathie et faiblesse musculaire liée à une rhabdomyolyse. La production de chaleur est principalement endogène. Une activation du système immunitaire est probable et peut conduire à une évolution vers la défaillance multiviscérale avec coagulation intravasculaire disséminée et éventuellement le décès.

Ainsi, l'hyperthermie d'effort survient le plus souvent après un effort musculaire intense et prolongé (marathonien). Il faut en associer les contractures musculaires rapprochées des dystonies, des états d'agitation, de l'épilepsie, du tétanos, de l'hyperthermie maligne ou de certaines intoxications (strychnine, imipramine, éthylène glycol…). La cocaïne, par ses effets vasoconstricteurs puissants, responsables d'une ischémie musculaire avec intolérance à l'effort physique, est à l'origine de cas de rhabdomyolyses.

Rhabdomyolyses liées aux infections

Les infections bactériennes, virales ou parasitaires peuvent causer des rhabdomyolyses sévères. Certains bacilles à Gram négatif possèdent une toxicité musculaire directe. Des micro-organismes comme le *Clostridium* peuvent produire une toxine ayant une toxicité musculaire directe, et des cytokines comme l'interleukine 1 peuvent entraîner une protéolyse musculaire. Les infections à *Haemophilus influenzae* A et B, les légionelloses, les salmonelloses et les infections à streptocoques sont des causes classiques de rhabdomyolyse. Par ailleurs, l'infection au VIH peut également être responsable de rhabdomyolyse lors de la séroconversion ou lors de stades évolués de la maladie avec apparition d'infections intercurrentes. La toxicité musculaire des antirétroviraux est également possible, tout comme une toxicité musculaire d'origine immunologique.

Rhabdomyolyses d'origine génétique

Toutes les étapes du métabolisme énergétique peuvent être touchées, et les atteintes peuvent être multiples. Les enzymes de la

Tableau 67-I Causes des rhabdomyolyses.

Mécanismes	*Événements*	*Exemples*
Lésion musculaire directe	*Crush* syndrome	Tremblement de terre, accident de circulation, immobilisation prolongée
	Brûlures profondes	Lésions d'électrisation, arc électrique, cardioversion
	Torture, combat	
Exercice musculaire	Exercice physique intense	Marathon, entraînement militaire, haltérophilie
	Convulsions	Épilepsie, électroconvulsivothérapie
	Tétanos, dystonies	
	Psychose et agitation	État maniaque, délirium
	Syndrome sérotoninergique	Intoxication aux amphétamines, à l'ecstasy, au lithium, aux antidépresseurs
Ischémie musculaire	Hypoperfusion « générale »	Choc, hypotension artérielle, intoxication au monoxyde de carbone
	Hypoperfusion « locale »	Thrombose artérielle
		Drépanocytose
		Embolie gazeuse
		Clampage vasculaire
		Syndrome des loges
		Coagulation intravasculaire disséminée
		Intoxication à la cocaïne
Modifications thermiques	Hypothermie	Engelures, hypothermie profonde (d'exposition ou hypothyroïdie)
	Hyperthermie	Hyperthermie d'effort, hyperthermie maligne
		Syndrome malin des neuroleptiques, sepsis
Perturbations métaboliques	Hypokaliémie chronique	Diurétiques, laxatifs, amphotéricine
	Hypophosphatémie	
	Hypo/hypernatrémie	Coma acidocétosique, coma hyperosmolaire
	États hyperosmolaires	
	Hypocalcémie profonde	
Perturbations endocriniennes	Hypothyroïdie	
	Diabète insipide	
	Phéochromocytome	
Myopathies métaboliques génétiques	Maladie de Mc Ardle	
	Déficit en enzymes mitochondriales	Déficit en G6PD, myopathies mitochondriales
Infections	Bactéries	Syndrome de choc toxique, salmonellose, listériose, légionellose, tularémie, Leptospirose, gangrène
		Fasciite nécrosante
	Parasites	Paludisme
	Virus	*Influenzae* A et B, HIV, entérovirus, varicelle zona, herpès, coxsackie
Inflammation	Maladie auto-immune	Polymyosite et dermatomyosite
		Carcinome (myopathie nécrosante paranéoplasique)
Toxique et venins	Éthanol	Intoxication alcoolique aiguë
	Drogues	Héroïne, cocaïne, ecstasy, caféine, pseudo-éphédrine
	Plantes	Ciguë, champignons
	Venins	Serpents et insectes
	Médicaments	Benzodiazépines, corticostéroïdes, opiacés, aspirine
		Immunosuppresseurs, neuroleptiques
		Hypolipémiants
		Chimiothérapie

glycolyse, de la glycogénolyse, de l'oxydation des acides gras, du cycle de Krebs, de la voie des pentoses et de la chaîne respiratoire mitochondriale peuvent être déficientes complètement ou partiellement. Les cytopathies mitochondriales sont des causes de rhabdomyolyses héréditaires. Ces rhabdomyolyses sont souvent déclenchées par un exercice, un stress physique ou une infection sur un terrain génétiquement fragilisé, et peuvent n'être découvertes qu'à l'âge adulte.

En cas de forme récurrente de rhabdomyolyse, d'antécédents familiaux similaires, d'intolérance à l'effort et en l'absence de facteur causal, une exploration métabolique spécialisée et une biopsie musculaire peuvent être indiquées à la recherche d'un déficit enzymatique.

Rhabdomyolyses d'origine toxique et/ou médicamenteuse

Les rhabdomyolyses toxiques pourraient représenter plus de 80 % des rhabdomyolyses survenant chez les adultes. Leur caractéristique principale est d'être réversible à l'arrêt de l'agent toxique. L'alcool est probablement la cause la plus fréquente. Dans certaines circonstances, le terrain favorise la survenue d'une rhabdomyolyse. De nombreuses situations vont exposer l'alcoolique chronique au risque de rhabdomyolyse (coma éthylique, *delirium tremens*, convulsions, syndromes infectieux, déplétions électrolytiques diverses...). L'intoxication alcoolique chronique

entraîne des lésions musculaires spécifiques probablement multifactorielles (dénutrition, hypokaliémie, hypophosphorémie) qui, si elles surviennent sur un terrain génétiquement prédisposé, peuvent conduire à une lyse musculaire importante.

Des épisodes de rhabdomyolyse ont été décrits chez l'héroïnomane en dehors du coma ou des convulsions, probablement en raison d'une toxicité musculaire directe. L'intoxication par la caféine, la théophylline, les amphétamines ou les psychodysleptiques s'accompagne d'une rigidité musculaire, d'une hyperthermie et de convulsions, associée à une rhabdomyolyse. Ces drogues peuvent par ailleurs entraîner un coma avec immobilisation prolongée, mais également des états d'agitation extrêmement importants où l'effort musculaire est intense. Les neuroleptiques possèdent une myotoxicité directe probablement liée à une anomalie de la perméabilité membranaire au calcium dans le muscle strié. La rhabdomyolyse est fréquente au cours du syndrome malin des neuroleptiques qui s'accompagne d'une augmentation de la thermogenèse musculaire par l'hypertonie, d'un blocage dopaminergique, d'hypovolémie et de déshydratation.

L'hyperthermie maligne associe rigidité musculaire, tachycardie, instabilité hémodynamique, hyperthermie, hypercapnie et acidose lactique. Le déclenchement soudain d'une libération massive de calcium à partir du réticulum sarcoplasmique conduit à une contraction musculaire prolongée. Les agents déclencheurs habituels sont les anesthésiques volatils (halogénés) et les curares dépolarisants comme la succinylcholine. Des susceptibilités génétiques ont été identifiées : mutation sur le gène codant pour un des récepteurs à la ryanodine ou codant pour une sous-unité du canal calcique voltage-dépendant de type L sensible aux dihydropyridines.

Les fibrates et les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) sont fréquemment à l'origine d'une rhabdomyolyse. Les patients traités pas statines souffrent d'une myosite chronique dans 1 % des cas. En 2001, la cérivastatine a été retirée du marché en raison de 100 décès attribués à une rhabdomyolyse. Celle-ci peut survenir dès les premières semaines de traitement ou plusieurs mois ou années après. Il existe souvent des facteurs de risque associés tels que les fortes doses, l'âge avancé, le sexe féminin, une insuffisance rénale ou hépatique, un diabète sucré et des médicaments concomitants, fibrates, macrolides, digoxine... Les statines pourraient interférer avec la production d'ATP par diminution de concentration en co-enzyme Q et altérant la mitochondrie. Leur toxicité est dépendante de la dose. Elle est potentialisée par l'association avec un autre hypolipémiant comme les fibrates. Un des mécanismes potentiels serait une inhibition de la production d'ubiquinone mitochondriale. Ce co-enzyme est indispensable à la formation d'ATP par les complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale. La fréquence des rhabdomyolyses chez les patients traités par statine serait de l'ordre de 3 pour 100 000 personnes par an. Le risque paraît donc relativement faible par rapport au bénéfice cardiovasculaire important de ces médicaments.

Les statines sont le plus souvent métabolisées par le cytochrome P450. Des interactions médicamenteuses avec des molécules utilisant cette même voie métabolique sont possibles, en particulier en cas de métabolisme par l'iso-enzyme 3A4 du cytochrome P450 (macrolides, digoxine, warfarine, amiodarone, inhibiteurs calciques). Ces associations médicamenteuses doivent donc faire l'objet de précautions particulières, et d'une surveillance rapprochée des CPK.

D'autres médicaments peuvent être impliqués dans la survenue d'une rhabdomyolyse : cyclosporine, itraconazole, zivodudine, colchicine... En réanimation, l'utilisation de propofol à des doses supérieures à 5 mg/kg peut induire le « syndrome de perfusion du propofol » associant acidose métabolique, insuffisance cardiaque et rhabdomyolyse par défaillance des processus oxydatifs mitochondriaux.

Rhabdomyolyses et désordres hydro-électrolytiques

Bien qu'une rhabdomyolyse ait pu être décrite au cours de l'hypophosphatémie chronique, de l'hyponatrémie, ou lors de sa correction, la cause la plus fréquente est l'hypokaliémie chronique telle qu'on peut la constater au cours de traitements par diurétiques, lors des vomissements incoercibles de la grossesse ou après ingestion prolongée de réglisse. Il est important de considérer que la déplétion potassique peut coexister avec une kaliémie normale voire élevée. Des épisodes de rhabdomyolyse ont été constatés aussi au cours des états hyperosmolarités ou après administration massive de mannitol chez les traumatisés crâniens [19, 20].

Signes cliniques et biologiques

Présentation clinique

Le syndrome musculaire se compose de myalgies, faiblesse musculaire et œdème musculaire douloureux à la palpation. Ils sont parfois associés à des signes cutanés de compression ou d'écrasement (phlyctènes, érythème). Ces signes sont d'intensité variable et peuvent être masqués par la présence d'un coma. Dans les formes non traumatiques, le tableau clinique est souvent fruste. En cas d'écrasement avec compression prolongée ou lors de polytraumatisme important, la probabilité de survenue d'une rhabdomyolyse est importante et doit être suspectée dès la prise en charge initiale.

Le *crush* syndrome associe dans les heures qui suivent la décompression, l'apparition progressive d'un œdème musculaire important avec signe d'ischémie, d'une hypovolémie (puis d'un choc hypovolémique), le développement d'une insuffisance rénale aiguë malgré l'amputation des membres lésés, puis de troubles neuropsychiatriques et métaboliques avec hyperkaliémie et acidose métabolique conduisant au décès du patient dans la première semaine.

Dans la rhabdomyolyse non traumatique, la triade classique associant douleurs musculaires, fatigue et urines foncées n'est pas toujours complète. Les masses musculaires les plus souvent concernées sont celles des mollets et le bas du dos avec une tension et un gonflement douloureux. En fait, dans 50 % des cas, on n'observe ni douleurs musculaires, ni fatigue, le seul signe étant la coloration anormale des urines. Ainsi, la rhabdomyolyse doit être systématiquement recherchée dans un contexte exposant à sa survenue.

Signes biologiques

Enzymes musculaires

Le syndrome urinaire est fait d'une coloration rouge des urines, noircissant à la lumière, quand la myoglobinurie est importante. Avant toute coloration des urines, la myoglobine peut être détectée dans les urines par les bandelettes à l'orthotoluidine. Quand il

n'y pas d'hémoglobinurie associée, la recherche est positive pour une concentration de myoglobine de 5 à 10 mg/L. Un résultat négatif n'élimine pas le diagnostic car la myoglobine fixée à une protéine de transport n'est filtrée par le rein qu'à partir d'une concentration plasmatique de 230 mg/L avec un seuil rénal de réabsorption de 15 mg/L et, de plus, la myoglobinurie peut être transitoire. Elle n'est donc pas indispensable au diagnostic, surtout en présence d'une anurie.

La demi-vie plasmatique moyenne de la myoglobine chez les patients ayant une rhabdomyolyse est d'environ 12 heures, c'est-à-dire qu'au bout de 12 heures, on observe une diminution de 50 % des taux plasmatiques initiaux de myoglobine [21]. Les pics de myoglobinurie sont d'apparition rapide, souvent maximaux au premier jour, et peuvent donc passer inaperçus. Toutefois, le dosage des myoglobines sanguines et urinaires est aujourd'hui facile et doit permettre le diagnostic rapide des rhabdomyolyses.

Les CPK sont éliminées plus lentement. Leur pic de concentration plasmatique est plus tardif (24 à 36 heures) et leur diminution normale d'environ 39 % par jour, sans élimination rénale [22]. La demi-vie plasmatique des CPK chez les patients ayant une rhabdomyolyse est de l'ordre de 42 heures [21]. Les dommages musculaires seront donc plus fréquemment détectés par l'élévation plasmatique des CPK. La rhabdomyolyse est définie par une élévation des CPK de plus de 5 fois la normale (soit environ 1000 UI/L). Elle reste modérée jusqu'à 7000 UI/L et devient sévère si les CPK sont supérieures à 16 000 UI/L (risque important d'insuffisance rénale) [23]. Les taux plasmatiques de CPK peuvent atteindre plus d'un million d'UI/L. La mortalité semble augmenter si le pic de CPK est supérieur à 75 000 UI/L [24]. On peut également observer une augmentation des enzymes d'origine musculaire comme les transaminases (ASAT) et la lacticodéshydrogénase (LDH).

Troubles ioniques

L'hyperkaliémie est souvent précoce et peut être massive. Elle peut survenir de façon brutale même sans altération de la fonction tubulaire.

Une hypocalcémie (par séquestration calcique dans les muscles lésés), une hyperphosphorémie et une hyperuricémie sont classiques. Les taux sanguins et urinaires d'acide urique augmentent en cas de lyse musculaire, en relation avec une transformation hépatique des bases puriques libérées dans le secteur vasculaire. Une hypoalbuminémie est fréquente du fait de l'augmentation de la fuite capillaire dans les tissus lésés. Une coagulation intravasculaire disséminée peut également apparaître par libération massive du facteur tissulaire et participe à la formation de microthromboses rénales. En cas d'état de choc ou de nécrose musculaire importante, une acidose métabolique avec hyperlactatémie peut apparaître.

Principes du traitement

Le facteur déclenchant doit être systématiquement recherché et évincé. Le traitement de la cause est fondamental : dans les cas d'hyperthermie maligne, un traitement spécifique est préconisé (dantrolène, intraveineux, dose initiale 2,5 mg/kg, puis bolus suivants de 1 mg/kg jusqu'à une dose totale de 5 à 10 mg/kg).

Les points clés du traitement sont la prévention de l'insuffisance rénale aiguë par la prise en charge de la myoglobinurie, la correction de l'hypovolémie et le traitement des troubles métaboliques, en particulier l'hyperkaliémie.

Prévention et traitement de l'insuffisance rénale aiguë

La prévention de l'insuffisance rénale aiguë repose sur le traitement des facteurs déclenchant : correction de l'hypovolémie responsable de l'insuffisance rénale fonctionnelle, correction de l'hypoxie et de l'acidurie favorisant la précipitation de la myoglobine dans les tubules.

Le remplissage vasculaire doit être le plus précoce possible [18, 25] (au moment de la désincarcération au cours de la rhabdomyolyse traumatique), car le risque d'apparition de l'insuffisance rénale aiguë est parallèle au retard de correction de l'hypovolémie [25].

Les indications d'épuration extrarénale sont l'acidose réfractaire, la surcharge hydrosodée et l'hyperkaliémie.

Les techniques classiques de dialyse rénale semblent avoir des capacités limitées d'épuration de la myoglobine [26]. L'hémodiafiltration continue paraît plus prometteuse. L'hémofiltration à haut débit en utilisant des membranes hyperperméables semble être très efficace pour épurer la myoglobine plasmatique. La perte de protéines induite par cette technique (en particulier, perte d'albumine) est toutefois majeure et doit faire discuter de l'intérêt même de cette méthode chez ces patients ayant une fuite capillaire majeure du fait des lésions musculaires.

Il n'existe par ailleurs pas de démonstration de l'efficacité de l'utilisation précoce de cette technique en cas de myoglobinurie afin de prévenir l'évolution vers la défaillance rénale. De ce fait, l'épuration extrarénale (hémodialyse ou hémodiafiltration) ne peut actuellement être recommandée chez un patient à la fonction rénale normale pour la seule épuration de la myoglobine.

Prise en charge de l'hypovolémie

L'œdème musculaire peut être majeur et entraîner la séquestration de plus de 10 L durant les 48 premières heures. Le choc hypovolémique (et l'apparition d'une défaillance multiviscérale) est la première cause de mortalité dans les quatre jours suivant la rhabdomyolyse [27]. Pour corriger cette hypovolémie, la perfusion d'un large volume de solutés est indispensable en limitant les apports de solutions contenant du potassium en première intention. Pour la surveillance précise de la diurèse, la pose d'une sonde urinaire est indispensable. Le maintien du remplissage vasculaire se poursuit jusqu'à la disparition de la myoglobinurie. Les objectifs recommandés par beaucoup d'auteurs sont une diurèse supérieure à 3 mL/kg/h. De tels volumes de remplissage vasculaire peuvent avoir des conséquences respiratoires délétères. Les syndromes de détresse respiratoire aiguë observés au décours des rhabdomyolyses sont toutefois plurifactoriels : traumatisme, inflammation généralisée, embolie graisseuse. Un remplissage vasculaire excessif participe sans aucun doute à l'aggravation de ces lésions pulmonaires.

La place des solutés hypertoniques ou des colloïdes pour le remplissage vasculaire de ces patients n'est pas aujourd'hui clairement définie ou établie.

Prise en charge de la myoglobinurie

Un pH urinaire acide favorise la précipitation de la myoglobine avec la protéine de Tamm-Horsfall pour former des cristaux

obstruant les tubules rénaux. Soixante-treize pour cent de la myoglobine urinaire précipite si le pH urinaire est inférieur à 5. En revanche, seulement 4 % de la myoglobine précipite à pH 6,5 [28]. L'alcalinisation des urines et l'obtention d'une diurèse importante sont donc primordiales jusqu'à la disparition de la myoglobinurie. Si un objectif de diurèse de 2 à 3 mL/kg/h semble consensuel [25, 29, 30], il n'y a pas de valeur idéale du pH urinaire, ces valeurs varient selon les auteurs de 6 à 7,5, sans qu'aucun objectif de pH n'ait démontré sa supériorité [14, 19, 25, 31]. Un remplissage vasculaire « optimal » pourrait être guidé par l'évolution du pH urinaire et de la diurèse. Un objectif thérapeutique raisonnable pourrait être l'obtention d'un pH urinaire supérieur ou égal à 6,5 à la bandelette urinaire.

En complément du remplissage vasculaire, certains auteurs recommandent la perfusion de bicarbonates afin d'alcaliniser les urines [25, 29]. La perfusion de bicarbonates va entraîner une augmentation du pH sanguin suivie, en l'absence d'hypovolémie, d'une augmentation du pH urinaire. L'alcalose ainsi créée peut toutefois favoriser la précipitation du calcium dans les tissus mous. L'administration d'acétazolamide (Diamox®) – lorsque que le pH sanguin est supérieur à 7,5 – permettrait, en abaissant celui-ci, de limiter ces dépôts métastatiques phosphocalciques.

Le mannitol et le bicarbonate pour alcaliniser les urines sont considérés comme le traitement de référence dans la prévention de l'insuffisance rénale aiguë ; cependant, il n'est pas prouvé que leur utilisation soit un bénéfice réel pour prévenir l'apparition de l'IRA et diminuer la mortalité.

La myoglobine va également entraîner des lésions rénales de par son potentiel oxydant et par la formation de dérivés potentiellement vasoconstricteurs (isoprostanes F2 et endothéline). À ce sujet, l'initiation d'un traitement anti-oxydant (vitamines E ou C, N-acétyl-cystéine, L-carnitine) limitant la production des radicaux libres devrait se faire avant la levée de la compression ou de l'ischémie pour être le plus efficace possible. Cependant, aucune étude humaine n'est venue confirmer un effet bénéfique. De plus, dans la plupart des études expérimentales, les lésions nécrotiques d'ischémie-reperfusion ne sont diminuées que si les différents antioxydants sont injectés avant l'ischémie [32, 33]. Si un traitement prouve son intérêt en traumatologie, il sera très probablement important de le démarrer très tôt, dès le transport pré-hospitalier.

Diurèse forcée

Après s'être assuré d'une volémie suffisante et d'une surveillance clinique et paraclinique étroite, la clairance rénale de la myoglobine peut être améliorée grâce à une diurèse forcée [21]. Une diurèse forcée peut être obtenue par l'utilisation des diurétiques classiques ou par diurèse osmotique (grâce au mannitol).

L'utilisation du mannitol est toutefois controversée. Son utilisation ne semble pas produire des résultats supérieurs à l'expansion volémique seule, et son utilisation pourrait même être dangereuse pour le rein en cas d'hypovolémie induite par ses effets diurétiques puissants. La diurèse induite par le mannitol devra donc être compensée.

L'emploi des diurétiques de l'anse pourrait être possible chez les sujets dont la diurèse est insuffisante malgré les thérapeutiques précédentes. Le furosémide entraîne une acidification des urines potentiellement délétère, une alcalinisation sanguine ainsi qu'une perte calcique urinaire pouvant aggraver l'hypocalcémie préexistante.

Traitement des troubles métaboliques

L'hyperkaliémie associée à l'hypocalcémie et l'hyperphosphatémie est à haut risque d'entraîner une arythmie et un arrêt cardiaque. Malgré une clairance de la créatinine conservée, le rein ne peut excréter une telle quantité de potassium. On peut noter le risque à l'utilisation de la succinylcholine (curare dépolarisant) chez ces patients présentant une fragilité musculaire acquise.

La prévention des accidents liés à l'hyperkaliémie commence par une surveillance cardioscopique, en effet les modifications de l'électrocardiogramme (ondes T amples et pointues, raccourcissement du QT puis disparition de l'onde P, allongement du PR, élargissement des QRS) sont des signes de gravité qui précèdent les troubles du rythme et de la conduction. Le contrôle de l'hyperkaliémie doit être précoce ; il se fait par les mesures habituelles à savoir l'alcalinisation du plasma : 1 à 3 mL/kg de bicarbonates de sodium à 8,4 %, la perfusion d'insuline associée à du sérum glucosé à 30 %, ainsi que les résines échangeuses d'ions (polystyrène sulfonate de sodium). L'administration de chlorure ou de gluconate de calcium à 10 % pour la protection myocardique est à répéter jusqu'à la normalisation de l'électrocardiogramme : 10 mL à 10 % sur 2-3 minutes à renouveler du fait de la courte demi-vie (15-30 minutes). En cas d'hyperkaliémie réfractaire, l'épuration extrarénale en urgence est la seule alternative.

L'hypocalcémie initiale doit être corrigée seulement si elle est symptomatique : allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, bloc auriculoventriculaire, fibrillation ventriculaire, convulsions, spasme laryngé, crampes musculaires, paresthésies distales.

L'allopurinol pourrait être utilisé pour diminuer les taux sériques d'acide urique provenant d'une majoration du catabolisme protéique lors de la lyse musculaire. En effet, l'acide urique participe à l'obstruction tubulaire, et à la physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë [14]. Cependant, l'efficacité de ce traitement n'est pas clairement validée.

Traitement du syndrome des loges

Il est important de préciser que la réalisation précoce d'aponévrotomies de décharge est indispensable lors de l'apparition d'un syndrome des loges, afin d'éviter la pérennisation du cercle vicieux comprenant compression musculaire, œdème et ischémie.

Points forts du traitement

Le remplissage vasculaire est primordial et à instituer le plus tôt possible. Celui-ci permet de restaurer un état hémodynamique satisfaisant chez des patients hypovolémiques et de limiter les risques d'insuffisance rénale.

L'osmothérapie, débutée chez des patients normovolémiques, accroît la clairance des substances toxiques par le rein et optimise la perfusion de la médullaire et de la corticale rénale.

Certains protocoles thérapeutiques reprennent ces points forts :

- **Selon Better en 1990** [25] (pour un homme de 75 kg) :

Sur les lieux de prise en charge : 1 L de sérum physiologique IV (ou 1,5 L/h si désincarcération longue). Puis perfusion avec une solution hypotonique de glucosé à 5 % contenant :

– Na : 100 mmol/L, Cl : 70 mmol/L, bicarbonate : 40 mmol/L, mannitol : 10 g/L (soit 50 mL de mannitol à 20 %) ;

– volume perfusé : 12 L/j, pour obtenir une diurèse de 8 L/jet maintenir un pH urinaire au-dessus de 6,5.

• **Selon Vanholder** [16] :

Débuter le remplissage vasculaire sur les lieux de prise en charge : 1 L avant la désincarcération. Puis pour 2 L de perfusion, mélanger :

– 1 L de sérum physiologique 0,9 % + 1 L de glucosé 5 % + 100 mmol/L de bicarbonates de sodium ;

– perfuser 3 à 10 L/j selon l'urgence et la surveillance médicale disponible ;

– ajouter 10 mL de mannitol à 20 % par heure si la diurèse est supérieure à 20 mL/h.

Conclusion

Le pronostic de ce syndrome de causes très variées dépend de la rapidité de correction de l'hypovolémie et des perturbations métaboliques graves comme l'hyperkaliémie.

Si le remplissage vasculaire est aujourd'hui consensuel, l'utilisation des bicarbonates, du mannitol ou des diurétiques reste encore l'objet de controverses.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bywaters EG, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. Br Med J. 1941;1:427-32.
2. Basnayake K, Cockwell P, Hutchison CA. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. N Engl J Med. 2009;361:1411-2;author reply 1412-3.
3. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. N Engl J Med. 2009;361:62-2.
4. Clarkson PM, Kearns AK, Rouzier P, Rubin R, Thompson PD. Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage. Med Sci Sports Exerc. 2006;38:623-7.
5. Uberoi HS, Dugal JS, Kasthuri AS, et al. Acute renal failure in severe exertional rhabdomyolysis. J Assoc Physicians India. 1991;39:677-9.
6. Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, Giannoglou GD. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. Eur J Intern Med. 2008;19:568-74.
7. Cheney P. Early management and physiologic changes in crush syndrome. Crit Care Nurs Q. 1994;17:62-73.
8. Burton AC. On the physical equilibrium of small blood vessels. Am J Physiol. 1951;164:319-29.
9. Heppenstall RB, Sapega AA, Scott R, et al. The compartment syndrome. An experimental and clinical study of muscular energy metabolism using phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy. Clin Orthop Relat Res. 1988;(226):138-155.
10. Singhal PC, Venkatesan J, Gibbons N, Gibbons J. Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypokalemia. N Engl J Med. 1990;323:1488.
11. Singhal PC, Abramovici M, Venkatesan J, Mattana J. Hypokalemia and rhabdomyolysis. Miner Electrolyte Metab. 1991;17:335-9.
12. Zager RA. Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. Lab Invest. 1989;60:619-29.
13. Clyne DH, Kant KS, Pesce AJ, Pollak VE. Nephrotoxicity of low molecular weight serum proteins: physicochemical interactions between myoglobin, hemoglobin, bence-jones proteins and tamm-horsfall mucoprotein. Curr Probl Clin Biochem. 1979;299-308.
14. Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. Intensive Care Med. 2001;27:803-811.
15. Moore KP, Holt SG, Patel RP, et al. A causative role for redox cycling of myoglobin and its inhibition by alkalinization in the pathogenesis and treatment of rhabdomyolysis-induced renal failure. J Biol Chem. 1998;273:31731-7.
16. Vanholder R, Sever MS, Erek E, Lameire N. Rhabdomyolysis. J Am Soc Nephrol. 2000;11:1553-61.
17. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. Kidney Int. 1996;49:314-26.
18. Malinoski DJ, Slater MS, Mullins RJ. Crush injury and rhabdomyolysis. Crit Care Clin. 2004;20:171-92.
19. Criddle LM. Rhabdomyolysis. Pathophysiology, recognition, and management. Crit Care Nurse. 2003;23:14-22,24-16,28 passim;quiz 31-12.
20. Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: rhabdomyolysis - an overview for clinicians. Crit Care. 2005;9:158-69.
21. Lappalainen H, Tiula E, Uotila L, Manttari M. Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: implications for follow-up. Crit Care Med. 2002;30:2212-5.
22. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. Baltimore: Medicine. 1982;61:141-52.
23. Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. Arch Intern Med. 1988;148:1553-7.
24. Oda Y, Shindoh M, Yukioka H, et al. Crush syndrome sustained in the 1995 kobe, japan, earthquake; treatment and outcome. Ann Emerg Med. 1997;30:507-12.
25. Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. N Engl J Med. 1990;322:825-9.
26. Ronco C. Extracorporeal therapies in acute rhabdomyolysis and myoglobin clearance. Crit Care. 2005;9:141-2.
27. Knochel JP. Rhabdomyolysis and myoglobinuria. Annu Rev Med. 1982;33:435-43.
28. Gonzalez D. Crush syndrome. Crit Care Med. 2005;33: S34-41.
29. Knottenbelt JD. Traumatic rhabdomyolysis from severe beating--experience of volume diuresis in 200 patients. J Trauma. 1994;37:214-9.
30. Muckart DJ, Moodley M, Naidu AG, Reddy AD, Meineke KR. Prediction of acute renal failure following soft-tissue injury using the venous bicarbonate concentration. J Trauma. 1992;33:813-7.
31. Kruse DH. «Tyson squats» as a cause of rhabdomyolysis. J Emerg Nurs. 1998;24:116-7.
32. Aydogdu N, Atmaca G, Yalcin O, et al. Protective effects of l-carnitine on myoglobinuric acute renal failure in rats. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2006;33:119-24.
33. Odeh M. The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. N Engl J Med. 1991;324:1417-22.

TROUBLES HYDRO-ÉLECTROLYTIQUES ET ACIDOBASIQUES

68

Jean-Christophe ORBAN, Carole ICHAI et Hervé QUINTARD

Troubles hydro-électrolytiques

Les troubles hydro-électrolytiques sont fréquemment rencontrés en péri-opératoire et chez les patients de réanimation. Dans un premier paragraphe, les éléments physiopathologiques et la régulation de l'hydratation intracellulaire et extracellulaire seront abordés. Seules les hyponatrémies hypotoniques sont responsables d'une hyperhydratation intracellulaire. Les hypernatrémies et les hyperglycémies (avec ou sans hyponatrémie) induisent au contraire une déshydratation intracellulaire. La conduite diagnostique et thérapeutique des troubles hydro-électrolytiques secondaires à une dysnatrémie sont successivement développés dans ce chapitre.

Métabolisme de l'eau

Compartiments hydriques de l'organisme

L'eau totale de l'organisme représente 50 à 70 % du poids corporel de l'adulte. Cette quantité varie avec l'âge, le sexe, et le ratio masse maigre/masse grasse. L'eau corporelle se répartit pour les deux tiers dans le secteur intracellulaire (SIC) et un tiers dans le secteur extracellulaire (SEC) [1-6]. Ce dernier comprend le secteur plasmatique (ou volémie efficace) (1/3) et le secteur interstitiel (2/3) dont la composition électrolytique est proche de celle du plasma, en dehors de sa pauvreté en protéine (Figure 68-1).

Osmolarités plasmatiques, natrémie et hydratation intracellulaire

L'osmolarité plasmatique (OsmP) se définit comme la concentration de particules osmotiques (osmoles) contenues dans un litre de plasma (mOsm/L). L'osmolalité plasmatique est la concentration de substances osmotiques par kilogramme d'eau plasmatique (mOsm/kg). En pratique, ces deux termes sont généralement confondus car peu différents. Les mouvements d'eau transmembranaires sont passifs obéissant aux lois de l'osmose [1-6]. Ainsi, la diffusion d'eau (sans solutés) à travers la membrane cellulaire dépend du gradient osmotique transmembranaire (Figure 68-2) : l'eau diffuse de façon à équilibrer les charges osmotiques de part

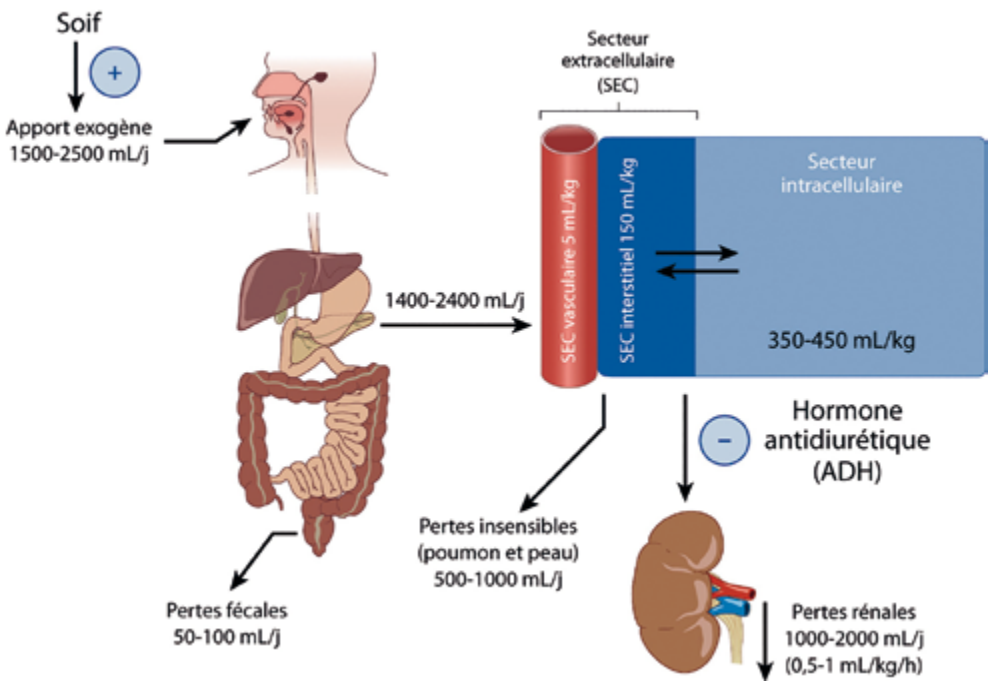


Figure 68-1 La balance hydrique et ses principaux mécanismes régulateurs (adulte de 70 kg).
Les entrées d'eau sont surtout d'origine exogène (boissons). Elles sont équilibrées essentiellement par les pertes rénales. Il existe des mouvements d'eau entre secteur extracellulaire (SEC) et secteur intracellulaire (SIC). La balance hydrique est régulée par l'hormone antidiurétique (ADH) qui contrôle les pertes rénales et la soif qui contrôle les entrées.

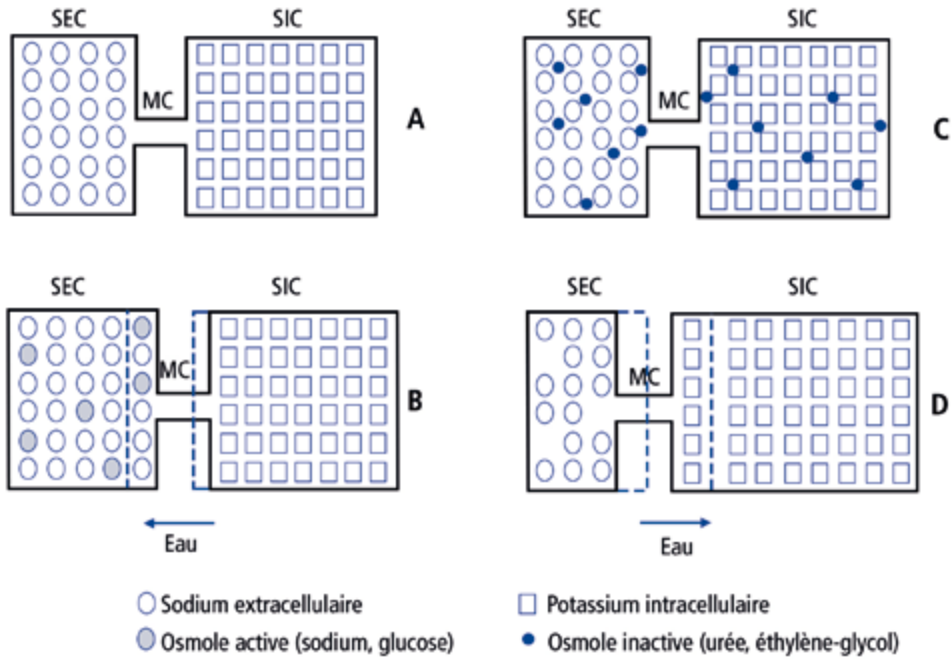


Figure 68-2 Mouvements d'eau entre secteur extracellulaire (SEC) et secteur intracellulaire (SIC) à travers la membrane cellulaire (MC).
A. Hydratation intra- et extracellulaire normale. Le sodium (rond creux), principale osmole active du SEC, et le potassium (carré creux), principale osmole active du SIC, s'équilibrent de sorte qu'il existe un équilibre de pression osmotique entre ces 2 secteurs.
B. Déshydratation intracellulaire. L'accumulation d'osmoles actives (rond bleu clair) (sodium, glucose) dans le SEC induit un gradient osmotique transmembranaire ; l'eau va passer du SIC vers le SEC à travers la MC pour équilibrer les forces osmotiques, d'où la déshydratation intracellulaire.
C. Hydratation intracellulaire normale. Les osmoles inactives (rond bleu foncé) (urée, éthylène-glycol) s'accumulent à part égale dans le SEC et le SIC, ce qui n'engendre aucun gradient osmotique transmembranaire ; il n'y a donc aucun mouvement d'eau et l'hydratation intracellulaire reste normale ; en revanche, il existe une hyperosmolarité du SEC et du SIC.
D. Hyperhydratation intracellulaire. La baisse de concentration en osmoles actives (sodium, glucose) dans le SEC induit un gradient osmotique transmembranaire ; l'eau va passer du SEC vers le SIC à travers la MC pour équilibrer les forces osmotiques, d'où l'hyperhydratation intracellulaire.

et d'autre de la membrane. On distingue deux types de substances osmotiques :

– les substances qui traversent passivement la membrane cellulaire et se répartissent en concentration égale de part et d'autre de la membrane cellulaire. Comme elles n'entraînent pas de gradient osmotique transmembranaire, elles n'induisent pas de mouvement d'eau entre SEC et SIC et sont ainsi qualifiées d'inactives. Il s'agit de molécules telles que l'urée, le méthanol, l'éthanol et l'éthylène-glycol ;

– les substances qui restent dans un des 2 secteurs grâce à des systèmes actifs de transport sont qualifiées d'osmoles actives. Leur variation de concentration dans un des 2 secteurs va donc produire un gradient osmotique transmembranaire qui détermine le flux transmembranaire d'eau. Du fait de l'activité de la pompe à Na-K-ATPase membranaire, le sodium est l'osmole active majoritaire du SEC et le potassium celle du SIC. Le glucose, mannitol et le glycérol sont aussi des osmoles actives extracellulaires.

À partir de ces données, on définit plusieurs types d'osmolarités plasmatiques (OsmP) [3, 6-8]. L'OsmP calculée est la somme de toutes les osmoles plasmatiques actives et inactives dosées en routine par l'ionogramme sanguin. Elle est calculée par la formule : OsmPc = [(natrémie × 2) + glycémie + urée] (mmol/L) = 280-295 mOsm/L. La tonicité plasmatique est la somme des seules osmoles actives dosées par l'ionogramme sanguin. Elle est donc calculée sans tenir compte de l'urée, par la formule : tonicité plasmatique = [(natrémie × 2) + glycémie] (mmol/L) = 275-290 mOsm/L. C'est elle seule qui exprime la force responsable des mouvements d'eau à travers la membrane cellulaire et donc qui détermine l'état d'hydratation intracellulaire. Comme le sodium est normalement l'osmole active principale du SEC, les variations de natrémie s'associent généralement à des modifications du volume intracellulaire (VIC). Cependant, les modifications de natrémie secondaires à des variations d'autres osmoles actives comme le glucose (fausses hyponatrémies induites par l'hyperglycémie) ne sont plus le reflet de l'hydratation intracellulaire. L'OsmP mesurée (OsmPm) est déterminée par le delta cryoscopique. Elle mesure toutes les substances osmotiques actives et inactives présentes dans le plasma, y compris celles qui ne sont pas dosées par l'ionogramme sanguin. Elle est donc toujours supérieure à l'OsmPc. Cette différence entre OsmPm et OsmPc s'appelle trou osmotique (TO) (normale < 10 mOsm/L).

Au total : l'hypotonie plasmatique est le témoin infaillible de l'hyperhydratation intracellulaire (HIC), alors que l'hypertonie plasmatique, qu'elle soit en rapport avec une hypernatrémie, une hyperglycémie ou une accumulation plasmatique de mannitol, est le témoin d'une déshydratation intracellulaire (DIC). Il faut éviter le piège des hyperosmolarités plasmatiques isotoniques (hyperazotémie, intoxication à l'éthylène-glycol ou au méthanol) qui ne s'associent à aucun trouble d'hydratation intracellulaire.

Mouvements de l'eau dans l'organisme et aquaporines

Tout en obéissant aux lois de l'osmose, la membrane cellulaire reste peu perméable à l'eau et les capacités de flux hydrique de certaines membranes cellulaires (cérébrales, rénales) peuvent être drastiquement accrues (ou inhibées) grâce à des canaux à eau appelés aquaporines [9-15]. Les aquaporines (AQP) représentent un groupe fonctionnel de protéines transmembranaires fortement impliquées dans les mouvements d'eau [12-15]. Il s'agit de molécules ubiquitaires constituées de 2 paires d'hélices alpha-transmembranaires associées à 2 boucles d'acides aminés intramembranaires. Selon le degré de glycosylation du domaine extracellulaire, il existe plus de 10 types d'AQP. Selon leurs caractéristiques de perméabilité à l'eau, on distingue 3 classes d'AQP. Le groupe des AQP 1, 2, 4, 5, 6 ont une perméabilité sélective à l'eau ; celui des AQP 3, 7, et 8 ont une perméabilité non sélective à l'eau, le glycérol et l'urée, d'où leur nom d'aquaglycéroporines ; les AQP 9 et 10 sont des canaux perméables à différents solutés neutres comme l'eau, le glycérol, mais aussi les purines ou pyrimidines [12, 13, 16]. Cependant, des données récentes infirment l'existence de sélectivité initialement décrite et font évoluer cette classification. Les AQP 1, 2, 3, 4, 7 sont exprimées au niveau rénal. L'AQP 2 est exprimée sur les membranes apicales des cellules du tube collecteur sous l'effet de l'ADH, d'où leur rôle majeur dans le contrôle de la réabsorption-excrétion rénale d'eau. Ces AQP 2 peuvent aussi être exprimées par d'autres médiateurs tels que la sécrétine ou l'ocytocine et aboutir ainsi à un effet antidiurétique [17]. Les AQP 3 et 4 sont plutôt exprimées au niveau des membranes basolatérales des cellules du tube collecteur. Le cerveau est lui aussi riche en AQP 1, 4 et 9 [12, 13, 16]. Les AQP 1 sont localisées au niveau des cellules épithéliales des plexus choroïdes et des vaisseaux systémiques. Ils jouent probablement un rôle dans la formation du LCR. Les AQP 4 sont fortement exprimées au niveau des espaces périvasculaires des cellules gliales et des membranes apicales des astrocytes. Ils semblent jouer un rôle majeur dans les variations de volume cellulaire induites par les variations osmotiques. Les AQP 9 sont surtout exprimées au niveau des astrocytes et joueraient un rôle dans le métabolisme énergétique cérébral [14-16]. Néanmoins, le rôle précis de chacun de ces canaux reste encore à déterminer.

Régulation de l'hydratation intracellulaire

Elle dépend du maintien de la balance hydrique et de mécanismes spécifiques de régulation du volume cellulaire.

BALANCE HYDRIQUE ET RÉGULATION (*voir* Figure 68-1)

Chez un adulte sain de 70 kg, les entrées d'eau sont essentiellement d'origine alimentaire et représentent 1500 à 2500 mL/j, dont 90 % sont réabsorbées au niveau du tube digestif [6]. Le métabolisme cellulaire représente un apport endogène de 150 à 400 mL/j. Normalement ces entrées sont équilibrées par les pertes. Les pertes rénales sont quantitativement les plus importantes et les plus modulables, comprises entre 0,5 et 1 mL/kg/h (soit 1000 à 2000 mL/j). Les pertes hydriques via les selles représentent 50 à 100 mL/j. Dans le même temps, les pertes insensibles s'effectuent au niveau cutané et respiratoire. Non mesurables, mais seulement approximativement quantifiables, elles représentent 500 à 1000 mL/j.

En situation physiologique, l'équilibre de la balance hydrique permet de prévenir les variations de tonicité plasmatique, donc d'hydratation intracellulaire. La régulation de cette balance est assurée essentiellement par l'hormone antidiurétique (ADH) appelée aussi arginine vasopressine (AVP), et la soif (*voir* Figure 68-1) [2-4, 8, 18]. L'ADH, protéine de 9 acides aminés, est synthétisée par les neurones magnocellulaires des noyaux supraoptique et paraventriculaire. Elle est stockée dans l'hypophyse postérieure d'où elle sera libérée sous forme active dans la circulation. Elle se fixe sur des récepteurs dont les sites sont multiples. Au niveau rénal, elle active les récepteurs V2 (V2R) qui sont localisés sur la membrane basale des cellules du tube collecteur. Cette liaison déclenche une cascade de réactions avec formation d'AMPc, insertion d'AQP 3 sur la membrane basale, transport intravésiculaire d'AQP 2 jusqu'à leur insertion et expression au niveau de la membrane apicale sous forme active. L'effet rénal principal de l'ADH est donc d'augmenter la perméabilité à l'eau du tube collecteur, c'est-à-dire de diminuer les pertes hydriques aboutissant à une concentration des urines : c'est l'antidiurèse. L'AVP se fixe également sur les récepteurs V1 (V1R) qui sont localisés principalement sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux. Cette activation aboutit à un effet vasoconstricteur puissant. L'ADH est activée par 2 types de stimuli (Figure 68-3). Le principal est le stimulus osmotique qui est puissant et sensible. Quand la tonicité plasmatique augmente au-dessus d'un seuil d'environ 295 mOsm/kg, la sécrétion d'ADH augmente linéairement [11, 18-22]. En deçà d'une valeur d'environ 285 mOsm/kg, sa concentration plasmatique devient indétectable. Cette régulation passe par l'activation d'osmorécepteurs centraux dont les principaux se situent au niveau de l'organe vasculaire de la lamina terminale (OVLT) [21, 22]. Cependant, les osmorécepteurs neuronaux sont très largement présents dans l'ensemble du système nerveux central permettant une régulation en réseau et intégrée à partir de tout le système nerveux central. L'hypotonie plasmatique a les effets inverses et inhibe la sécrétion d'ADH. L'ADH est également activée par des stimuli non osmotiques. L'hypovolémie et l'hypotension artérielle en sont les deux principaux. Puissants, ils entraînent une sécrétion exponentielle d'ADH, médiée par des baro- et des volorécepteurs situés essentiellement sur les parois vasculaires. Ces derniers sont beaucoup moins sensibles que les osmorécepteurs puisqu'une variation de 1 à 2 % de tonicité plasmatique contre au moins 15 à 20 % de la volémie déclenche la sécrétion d'ADH. Les autres facteurs de sécrétion non osmotiques de l'ADH sont : les nausées-vomissements, la douleur, l'hypoxie, le stress, l'angiotensine II, la sérotonine, la cholécystokinine, ainsi que de nombreux médicaments dont les morphiniques et les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de sérotonine (IRS) [8]. La sensibilité des osmorécepteurs est plus grande chez les hommes que chez les femmes en période d'activité génitale, ce qui explique leur meilleure capacité de régulation de volume cérébral et donc leur meilleure tolérance à l'hyponatrémie. Le 2e mécanisme de régulation de la balance hydrique est la soif qui contrôle les apports exogènes d'eau [3, 4, 23, 24]. Cette sensation est déclenchée à partir d'un seuil d'osmolarité plasmatique d'environ 295 mOsm/kg, mais elle l'est aussi en cas d'hypovolémie. Néanmoins, des études récentes montrent que les seuils de sécrétion d'ADH et de sensation de soif s'avèrent finalement proches [25]. Des osmorécepteurs périphériques situés au niveau de l'oropharynx, du tube digestif et du système porte permettraient une activation rapide de cette sensation. Alors que la rétention d'eau par le rein sous l'effet de l'ADH atteint un maximum (concentration maximum des urines = 1200 mOsm/L), la soif n'a pas de limite supérieure, ce qui explique qu'un sujet dont la sensation de soif n'est pas altérée et qui a un accès libre aux boissons ne devrait pas développer d'hypertonie plasmatique.

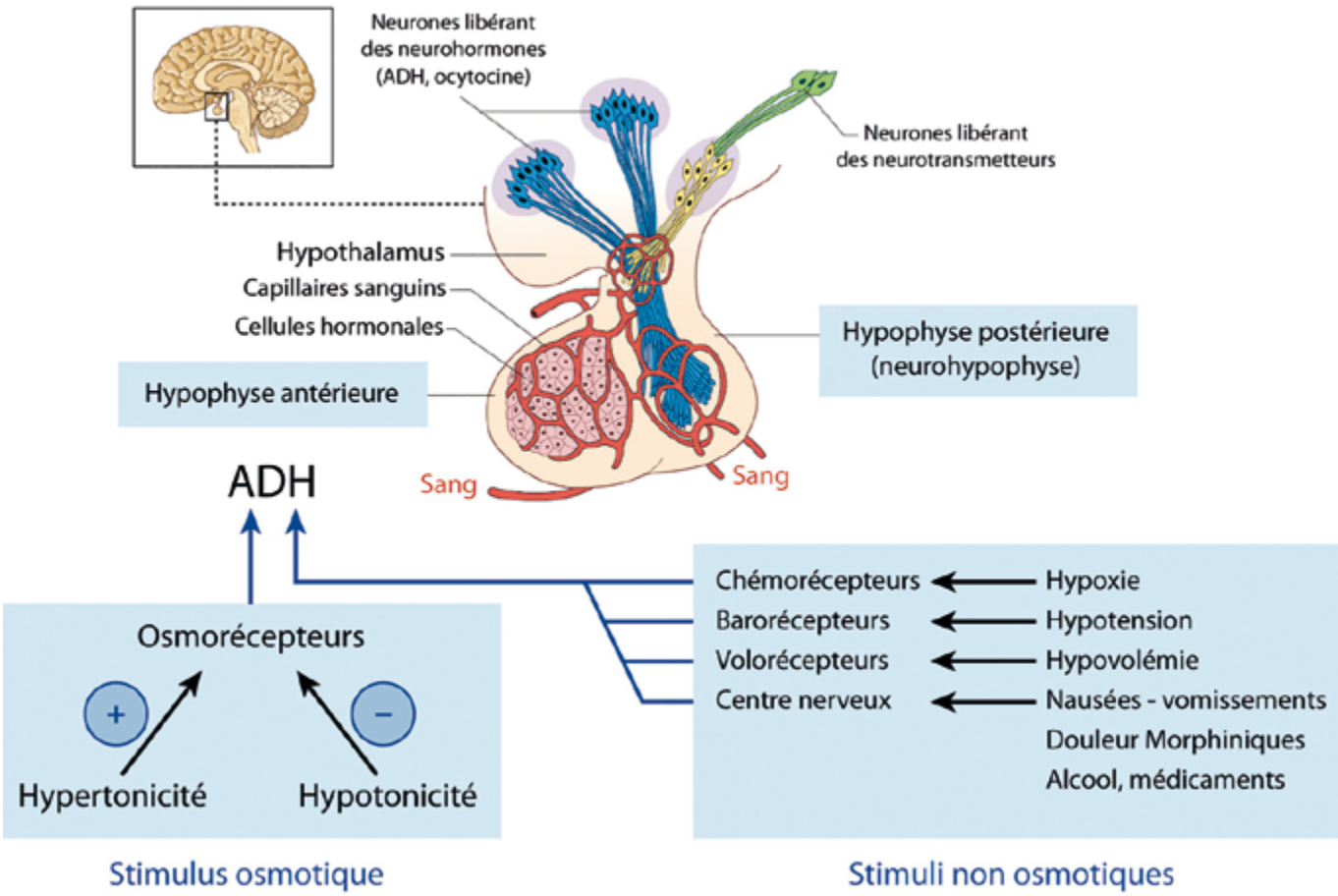


Figure 68-3 Les différents stimuli de l'hormone antidiurétique (ADH).
L'ADH est sécrétée par l'hypophyse antérieure sous l'effet de 2 types de stimuli. Le stimulus osmotique déclenché par l'hypertonie plasmatique permet de réguler le volume intracellulaire (VIC). Les stimuli non osmotiques sont déclenchés dans diverses situations pathologiques ou par des médicaments.

RÉGULATION DU VOLUME CELLULAIRE

Les cellules ne se comportent pas comme des osmomètres parfaits et sont capables de réguler leur volume face à des variations d'osmolarité plasmatique. Au niveau cérébral, ce processus appelé osmorégulation cérébrale est particulièrement effectif pour éviter l'œdème cérébral qui peut aboutir à la mort encéphalique par hypertension intracrânienne. Malgré la persistance de valeurs anormales de tonicité plasmatique, les cellules mettent en place une régulation de leur volume (Figure 68-4) [3, 26-29]. En cas d'hypotonie plasmatique, après une augmentation transitoire, le volume cellulaire va décroître rapidement : c'est le mécanisme de régulation par diminution de volume ou *regulatory volume decreased* (RVD). En cas d'hypertonie plasmatique, c'est le mécanisme inverse de *regulatory volume increase* (RVI) [18, 30, 31]. Ce phénomène fait appel à des modifications du contenu intracellulaire en substances osmotiques actives (*voir* Figure 68-4). Dans le cas d'une régulation de volume rapide, les molécules impliquées sont des électrolytes qui permettent une régulation rapide mais incomplète. Ainsi, en cas d'hypotonie aiguë, le contenu intracellulaire cérébral en électrolytes va rapidement diminuer, ce qui va atténuer le gradient osmotique transmembranaire et limiter l'importance de l'œdème cérébral. Les canaux à eau AQP 4, fortement représentés au niveau cérébral, semblent jouer un rôle primordial [15, 32, 33]. Ces canaux sont localisés sur les cellules gliales au niveau de la zone de contact avec les vaisseaux sanguins et les espaces sous-arachnoïdiens, mais aussi dans les noyaux supra-optiques. Ainsi, les animaux déficients en AQP 4 ont une diminution marquée d'œdème cérébral et de mortalité en cas d'hyponatrémie [32]. Une autre étude expérimentale a montré que l'effet anti-œdémateux cérébral du sérum salé hypertonique passe par ces AQP 4 périvasculaires [33]. Mais les AQP 4 permettent aussi des mouvements hydriques inverses, notamment l'élimination de l'œdème vasogénique en cas de tumeur cérébrale [34]. Le chlore, via ses canaux voltage-dépendants (ClC), semble aussi jouer un rôle majeur dans la régulation du volume cérébral [27, 30, 31, 35-38]. Les échanges de chlore sont aussi souvent réalisés sous la forme de cotransports, dont les plus connus sont les Na^+/Cl^- (NCC), les K^+/Cl^- (KCC), et les $Na^+/K^+/Cl^-$ (NKCC). NCC et NKCC facilitent l'entrée de sodium, potassium et chlore dans les cellules, et sont inhibés par une augmentation du chlore intracellulaire. L'hypotonie plamatique active le cotransporteur KCC3 qui extrude le K^+ et le Cl^- de la cellule. C'est le mécanisme du RVD qui atténue l'œdème cérébral. À l'inverse, en cas d'hypertonie plasmatique aiguë, le RVI passe

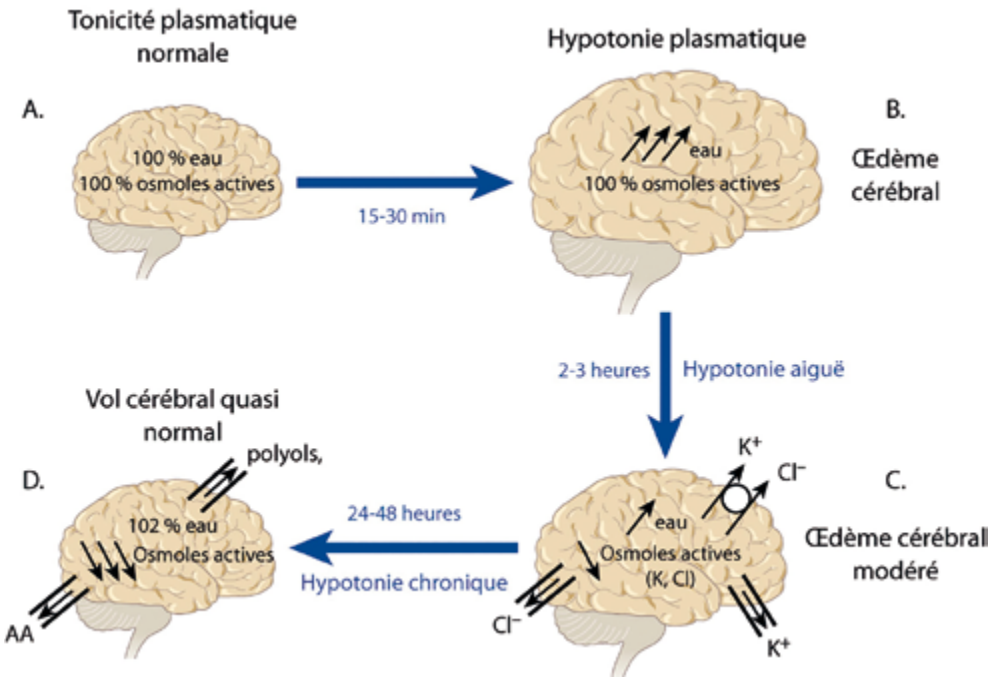


Figure 68-4 Régulation du volume cérébral (osmorégulation cérébrale) et ses mécanismes.
A. Volume cérébral normal (contenu en eau et en osmoles actives à 100 %).
B. L'hypotonie plasmatique engendre le passage d'eau vers les cellules cérébrales car le contenu en osmoles actives cérébrales n'a pas encore eu le temps de s'adapter. Le gradient osmotique transmembranaire va donc conduire à un œdème cérébral.
C. Après 2 à 3 heures d'hypotonie plasmatique (hypotonie aiguë), les cellules cérébrales atténuent le gradient osmotique transmembranaire en diminuant leur contenu en osmoles actives. Dans ces délais, ce sont essentiellement le potassium et le chlore qui sont éliminés de la cellule. Le faible gradient osmotique résiduel n'induit qu'un œdème cérébral modéré.
D. Après plus de 24 heures d'hypotonie plasmatique (hypotonie chronique), les cellules cérébrales effacent quasi totalement le gradient osmotique transmembranaire en extrudant des osmoles actives organiques appelées osmolytes. Dans ces délais, la baisse du contenu intracellulaire en osmolytes contre-balance l'hypotonie plasmatique, ce qui permet de maintenir le volume cérébral.

par l'activation du cotransporteur NKCC1 qui enrichit la cellule en Na^+, K^+ et Cl^- et donc atténue la déshydratation cellulaire cérébrale [37, 38]. O'Donnell et al. [39] ont montré que l'AVP, en stimulant les récepteurs V1R, active les NKCC, contribuant au développement de l'œdème cérébral postischémique. Su et al. [40] ont confirmé le rôle de NKCC1 dans la survenue de l'œdème astrocytaire. Expérimentalement, la délétion de KCC3 abolit totalement le RVD des neurones de l'hippocampe en cas d'hypotonie plasmatique [38]. Ainsi, le chlore et ses cotransporteurs ont un rôle dans la régulation du volume cellulaire de divers organes tels que cerveau, rein ou endothélium [37, 40-42].Ces données physiopathologiques pourraient ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques pour diminuer l'œdème cérébral [43, 44].

En cas de variation de tonicité plasmatique lente (chronique), la régulation du volume cellulaire fait appel à des modifications de contenu intracellulaire en osmoles organiques appelées osmoles idiogéniques ou osmolytes (*voir* Figure 68-4) [18, 26]. L'hypotonie induit une sortie de ces molécules de la cellule. Il s'agit de 3 familles biochimiques incluant les acides aminés (glutamate, glycine, alanine), de polyols (myo-inositol, sorbitol) et des triéthylamines. Le plus abondant est le myo-inositol.

Le mécanisme intime de cette régulation se produit en 4 étapes successives [10, 26, 27]. La 1re étape de déclenchement passe par une activation des neurones osmosensibles qui s'hyperpolarisent et abolissent les décharges électriques. La détection des variations osmotiques par des neurones dédiés (*neurons osmosensing*) fait intervenir des canaux cationiques du groupe des récepteurs transitoire de potentiel (*transient receptor potential*, ou TRP), tout particulièrement les TRP4 et TRP1, mais aussi des récepteurs thyrosine kinase et de l'intégrine [18, 21, 45]. La 2e étape des voies de signalisation (osmotransduction) fait intervenir une cascade de réactions incluant l'activation du calcium intracellulaire, des protéines thyrosines kinases, des MAP-kinases, phospholipases ou radicaux libres. Les mouvements transmembranaires d'osmolytes et d'électrolytes sont déclenchés lors de la 3e étape, aboutissant à une atténuation des variations de volume cellulaire. La dernière étape consiste à arrêter ces mouvements dès lors que la cellule a retrouvé son volume initial grâce à un phénomène de mémorisation de ce volume.

Au total : en cas d'hypotonie plasmatique aiguë, le RVD avec extrusion d'électrolytes est rapidement activé, ce qui atténue le gradient osmotique transmembranaire et donc l'œdème cérébral [4, 26-28]. Bien que rapide, ce phénomène ne permet qu'une adaptation incomplète du volume cérébral. En cas d'hypotonie installée lentement et de façon prolongée, c'est la sortie des osmoles organiques des cellules qui permet de quasi normaliser le volume cellulaire cérébral. L'inversion de ces phénomènes (retour à un contenu normal intracellulaire en osmoles) est plus lent que

la normalisation de la tonicité plasmatique par traitement actif, ce qui expose à la création iatrogène d'un gradient osmotique inverse. Tout ceci explique la nécessité d'un traitement agressif dans les hyponatrémies aiguës symptomatiques pour lutter rapidement contre l'œdème cérébral, alors que le traitement des hyponatrémies chroniques asymptomatiques doit se faire lentement. L'efficacité de cette osmorégulation cérébrale est affectée par plusieurs facteurs. La rapidité d'installation de l'hypotonie plasmatique en est le facteur dominant. L'hypoxie aggrave l'œdème cérébral [4, 46, 47]. Ce phénomène est aussi moins efficace chez les femmes en période d'activité génitale [46, 48].

Métabolisme du sodium

Pression hydrostatique, équilibre de Gibbs-Donnan et hydratation extracellulaire

Les mouvements d'eau entre le secteur vasculaire et le secteur interstitiel à travers l'endothélium reposent sur le principe de filtration : l'application d'une pression hydrostatique à travers une membrane produit un passage de solvant dont l'importance dépend du gradient de pression. Le capillaire sanguin a la particularité d'être imperméable aux proteines qui sont des anions non diffusibles et qui génèrent une pression dite pression oncotique retenant l'eau dans les vaisseaux. C'est ce qu'on appelle l'équilibre de Gibbs-Donnan. Ainsi, les échanges d'eau à travers les parois vasculaires sont la résultante de la filtration, c'est-à-dire du gradient de pression hydrostatique transcapillaire, qui tend à faire sortir l'eau du secteur vasculaire vers l'interstitium, et de la pression oncotique qui retient au contraire l'eau dans le secteur vasculaire [1-6]. Il faut se méfier des variations du volume interstitiel et du volume vasculaire qui ne vont pas toujours dans le même sens. En effet, en cas d'anomalies de la perméabilité capillaire ou de baisse de pression oncotique (hypo-albuminémie), l'eau et le sodium peuvent fuir du secteur plasmatique pour rejoindre le secteur interstitiel aboutissant à une hyperhydratation extracellulaire en rapport avec une augmentation du volume interstitiel associée à une baisse du volume circulant (hypovolémie plasmatique).

Régulation de l'hydratation extracellulaire

Le sodium est le cation majeur du SEC, indispensable au maintien de son volume (VEC). C'est donc le capital ou contenu en sodium, donc la balance sodée qui régule le VEC. Ce paramètre est bien à différencier de la natrémie qui est une concentration plasmatique dont les variations sont indépendantes du capital sodé, et qui régule le VIC.

BALANCE SODÉE (Figure 68-5)

Physiologiquement, les apports exogènes de sodium provenant de l'alimentation sont le plus souvent largement supérieurs aux besoins de l'organisme. Ces derniers correspondent aux pertes obligatoires cutanées et digestives, soit environ 10 mmol/j (1 g de Na = 17 mmol de Na). Les apports supplémentaires sont normalement équilibrés par les pertes d'origine rénale. Le rein est l'organe déterminant de

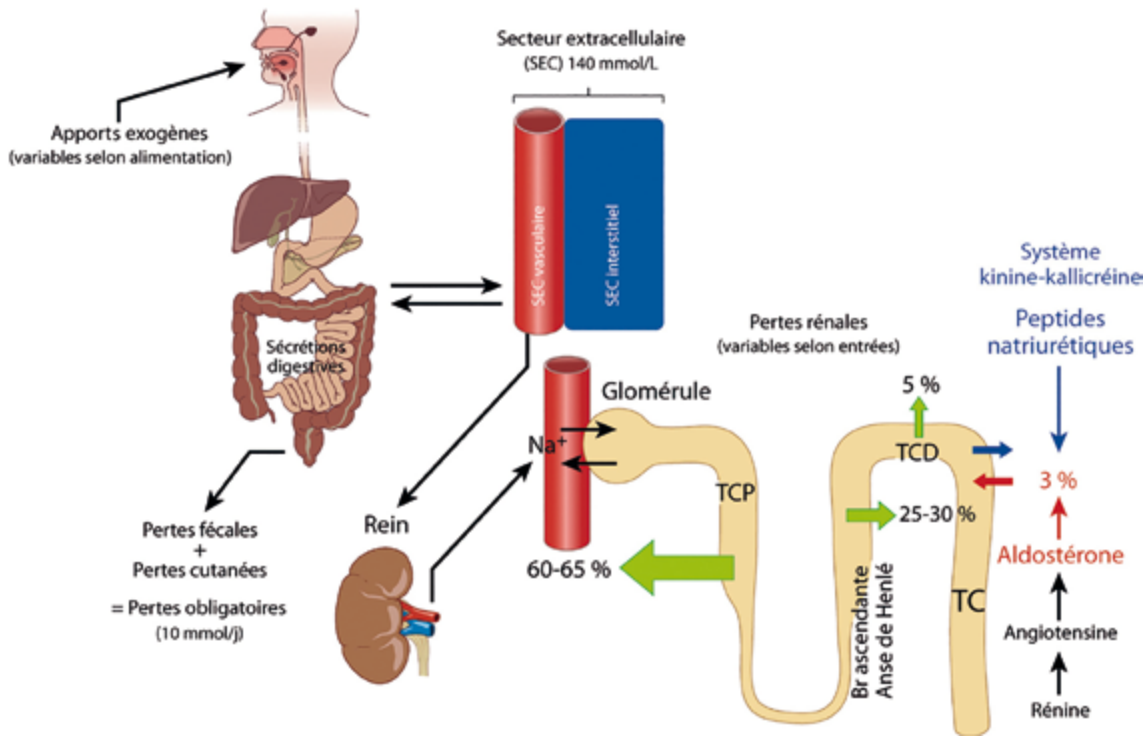


Figure 68-5 La balance sodée et ses principaux mécanismes régulateurs (adulte de 70 kg).
Les entrées proviennent essentiellement de l'alimentation et sont généralement supérieures aux besoins que sont les pertes obligatoires. Le sodium reste dans le secteur extracellulaire (SEC), de sorte qu'il en est l'élément de maintien du volume extracellulaire. En dehors des pertes obligatoires quantitativement faibles, les pertes de sodium s'effectuent au niveau rénal, qui est l'organe effecteur majeur de régulation de l'excrétion de sodium. Les principaux facteurs de régulation de la balance sodée sont le système rénine-angiotensine-aldostérone qui réabsorbe le sodium et les peptides natriurétiques, le système kinine-kallicréine qui sont au contraire natriurétiques.

régulation fine de la balance sodée [1-6]. Physiologiquement, le sodium est totalement filtré au niveau glomérulaire, ce qui représente environ 25 moles par jour. Il est ensuite réabsorbé pour 99,5 % à différents niveaux du tubule sans phénomène de sécrétion. Environ 60 à 65 % du sodium filtré est réabsorbé passivement au niveau du tube contourné proximal (TCP), alors que 25 à 30 % puis 5 % sont activement réabsorbés respectivement au niveau de la branche ascendante large de l'anse de Henlé et du tube contourné distal (TCD). Quantitativement, seulement 3 à 5 % du sodium est réabsorbé au niveau du tube collecteur, mais c'est à ce niveau que s'effectue la régulation fine de la balance sodée, aboutissant à des variations importantes d'excrétion rénale de sodium. Le tube digestif participe fortement aux échanges de sodium en l'excrétant de façon importante dans les sécrétions telles que la bile, les sucs pancréatiques et intestinaux (140 mmol/L). Normalement, ce sodium est excrété et réabsorbé en quasi totalité. En pathologie, comme en cas de diarrhée sévère, d'aspiration gastrique ou de fistule digestive, les pertes de sodium deviennent supérieures aux apports aboutissant à une baisse du VEC.

Une augmentation du capital sodé aboutit normalement à une augmentation de l'ensemble du VEC qui se traduit par des œdèmes mous des membres inférieurs. À l'inverse, une baisse du pool sodé induit une diminution du VEC associant baisse du volume insterstitiel et hypovolémie circulante. Néanmoins, de nombreuses situations conduisent à des variations opposées entre volume plasmatique et volume interstitiel. C'est le cas dans les insuffisances cardiaques congestives où la baisse du débit cardiaque entraîne une baisse de pression artérielle qui stimule la réabsorption rénale de sodium par l'aldostérone. En même temps, les troubles de perméabilité capillaire induisent une hypovolémie plasmatique qui va s'associer aux œdèmes. Chez le cirrhotique, l'augmentation globale du VEC secondaire à l'hyperaldostéronisme s'accompagne d'une hypovolémie circulante du fait de la baisse de pression oncotique et/ou de troubles de perméabilité capillaire. Dans le sepsis, les troubles de perméabilité capillaire aboutissent également à une inflation du secteur interstitiel avec hypovolémie circulante.

RÉGULATION DE LA BALANCE SODÉE

Elle repose sur la mise en route de boucles constituées de mécanismes afférents dont les messages sont transmis sur certains organes par des mécanismes efférents. L'organe effecteur est en finalité le rein, sur lequel les différents messages interagissent de façon complexe, mais complémentaire, pour maintenir la volémie (Tableau 68-I).

Mécanismes afférents La régulation de la balance sodée est déclenchée par 2 types de phénomènes [6, 49] :

– l'activation de 2 types de récepteurs : les récepteurs à haute pression sont des barorécepteurs (sensibles à la pression) situés au niveau artériel systémique (arche aortique, sinus carotidien) et des artérioles afférentes rénales. Les récepteurs à basse pression sont les barorécepteurs du système artériel pulmonaire et du système porte hépatique, et les volorécepteurs (sensibles à la distension pariétale) situés au niveau des oreillettes et des ventricules. Tous ces récepteurs modulent l'activité sympathique. Ceux provenant du cœur et du système artériel systémique véhiculent l'information par les nerfs X (vague) et IX (glossopharyngien) ;

– la quantité de sodium délivrée au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire.

Tableau 68-I Principaux facteurs et mécanismes de régulation de la balance sodée.

	Mécanismes afférents	*Stimulus*	*Mécanismes efférents*	*Effets*
		Facteurs hormonaux		
Angiotensine Aldostérone	Baisse de pression de perfusion rénale Rénine	Rénine Angiotensine	Désinhibition du système sympathique rénal Augmentation DFG Sécrétion aldostérone Modifications de perméabilité des canaux épithéliaux rénaux	Réabsorption TCP rénal de Na Réabsorption TCD et TC rénal de Na Réabsorption TCD et TC rénal de Na Excrétion TCD et TC rénal de K Activation pompe Na-K-ATPase = Effet kaliurétique et antinatriurétique
Peptides natriurétiques Bradykinine Prostaglandines	Hypertension Hypervolémie Kallicréine Système sympathique rénal	Système sympathique PGE2, PGI2, PGF2	Vasoconstriction systémique et rénale Augmentation DFG Baisse de réabsorption TCP et TC rénal de Na Baisse de réabsorption TC rénal de Na Vasodilatation systémique et rénale Modulation du DFG et DSR	= Effet hypotenseur = Effet natriurétique = Effet modulateur sur la natriurèse et la diurèse
		Facteurs mécaniques		
DFG Rétrocontrôle tubulaire-glomérulaire	Baisse de pression de perfusion rénale	Baisse de Na dans le tubule	Stimulation de la rénine et aldostérone Inhibition de l'angiotensine Baisse de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone	= Effet antinatriurétique = Effet natriurétique

DFG : débit de filtration glomérulaire ; DSR : débit sanguin rénal ; Na : sodium ; TC : tube collecteur ; TCD : tube contourné distal ; TCP : tube contourné proximal.

Mécanismes efférents Ils transmettent 2 types d'information à l'organe effecteur qu'est le rein :

– les *facteurs mécaniques* : la baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) augmente la réabsorption rénale de sodium via l'activation du système sympathique rénal ; la baisse de sodium délivré au niveau tubulaire a le même effet de réabsorption rénale de sodium ;

– les *facteurs hormonaux* incluent le système rénine angiotensine-aldostérone, les peptides natriurétiques, le système kinine-kallicréine et les prostaglandines.

• **Système rénine-angiotensine-aldostérone** (SRAA) [49-53] : c'est le système de régulation le plus important de la balance sodée. La rénine est sécrétée par les cellules épithéliales de l'artériole afférente de l'appareil juxtaglomérulaire. Elle est principalement stimulée par la baisse de pression de perfusion rénale qui active les récepteurs de l'artériole afférente de l'appareil juxtaglomérulaire. Elle est aussi activée par l'hyperkaliémie et l'hyponatrémie. La rénine transforme l'angiotensinogène synthétisée par le foie en angiotensine I, qui est à sont tour transformée en angiotensine II active sous l'effet de l'enzyme de conversion. Les effets de l'angiotensine sont multiples : augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium (effet paracrine), vasoconstriction rénale puissante par désinhibition du système sympathique rénal, modifications hémodynamiques glomérulaires et stimulation de la sécrétion d'aldostérone au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire. L'aldostérone agit surtout au niveau du tube collecteur (et du TCD). En se liant à son récepteur intracellulaire, elle active la réabsorption tubulaire de sodium grâce à l'ouverture des canaux épithéliaux (eNac) de la membrane apicale (Figure 68-6). Dans le même temps, la sécrétion tubulaire de potassium est également activée. Au niveau de la membrane basale, l'aldostérone stimule directement la pompe à Na-K-ATPase membranaire (*voir* Figure 68-6). Elle active également la production mitochondriale d'ATP. Le délai d'action de l'aldostérone est de 30 à 60 minutes. Ainsi, l'aldostérone se positionne comme l'hormone de régulation de la balance sodée, mais elle joue aussi un rôle majeur dans la régulation de la balance potassique.

• **Peptides natriurétiques** [49] : leur synthèse est activée par l'étirement des parois au niveau des oreillettes (ANP), des ventricules (BNP) et du système nerveux central (CNP). Leur demi-vie varie de 4 à 20 minutes selon le peptide considéré. Ces peptides natriurétiques ont 2 effets. Les effets vasculaires consistent en une vasodilatation systémique et une augmentation du DFG (sans modification du débit sanguin rénal) secondaire à une vasodilatation de l'artériole afférente et une vasoconstriction de l'artériole efférente rénales. Ces peptides agissent aussi au niveau tubulaire en inhibant la réabsorption proximale de sodium induite par l'angiotensine II, la sécrétion d'aldostérone par l'angiotensine II. Elle bloque aussi les canaux responsables de la réabsorption de sodium par les tubes collecteurs. Tous ces effets combinés aboutissent à un puissant effet natriurétique.

• **Système kinine-kallicréine** [49] : la kallicréine transforme le kininogène en bradykinine dont les effets sont d'inhiber la réabsorption sodée du tube collecteur (effet natriurétique) et d'engendrer une vasodilatation systémique. Ce système est normalement en contrôle permanent avec les SRAA qui a les effets opposés sur la natriurèse.

• **Prostaglandines** [49] : les prostaglandines synthétisées par le rein ont une action limitée à cet organe. Selon leur nature et leur localisation, elles auront des effets vasodilatateurs ou vasoconstricteurs,

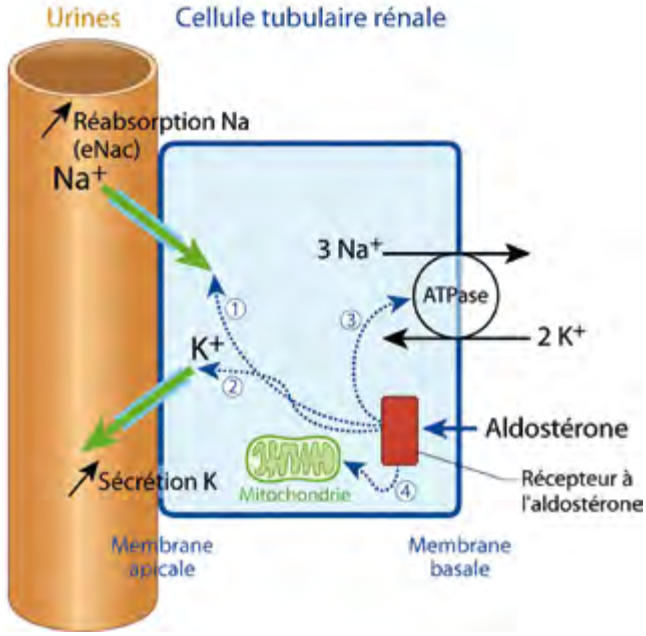


Figure 68-6 Les effets de l'aldostérone sur les cellules tubulaires rénales.
Après s'être fixée sur son récepteur intracellulaire, l'aldostérone a plusieurs effets : 1) activation de la réabsorption de sodium par ses canaux épithéliaux (eNac) de la membrane apicale de la cellule ; 2) activation de l'excrétion de potassium au niveau de la membrane apicale de la cellule ; 3) activation du fonctionnement de la pompe Na-K-ATPase des membranes basales cellulaires ; 4) activation de la production d'ATP par les mitochondries.

de façon à maintenir en finalité le DFG et le débit sanguin rénal. Ce sont donc des modulateurs de la natriurèse et de la diurèse.

Au total : c'est le capital sodé qui est responsable du volume extracellulaire. Ainsi une rétention de sodium aboutit à une augmentation du VEC qui se traduit par des œdèmes, alors que la perte de sodium entraîne une baisse du VEC qui se manifeste le plus souvent par une hypovolémie circulante. La régulation de la balance sodée fait intervenir des facteurs mécaniques (hémodynamique intrarénale au niveau des artérioles afférentes et efférentes du glomérule), et des facteurs hormonaux. Le système hormonal le plus important est le système rénine-angiotensine-aldostérone dont les effets sont de réabsorber le sodium pour maintenir une volémie circulante et une pression artérielle satisfaisante. L'aldostérone contrôle en même temps la balance potassique par ses effets kaliurétiques puissants. Ces effets sont contre-balancés par les peptiques natriurétiques, le système kinine-kallicréine et modulés localement par les prostaglandines rénales.

Définitions et signes clinicobiologiques des troubles de l'hydratation

Il convient de distinguer troubles de l'hydratation du SEC de ceux du SIC. Les anomalies d'hydratation du SIC ne peuvent être affirmées que par les modifications de tonicité plasmatique : hypertonie plasmatique = déshydratation intracellulaire ; hypotonie

plasmatique = hyperhydratation intracellulaire. Les signes cliniques des anomalies de l'hydratation intracellulaire n'ont aucune spécificité et sont variables selon la rapidité d'installation du trouble (*voir infra*). Affirmer l'existence d'un trouble de l'hydratation extracellulaire se révèle plus difficile car il n'existe aucun signe clinique ou biologique spécifique. L'hémoconcentration est en faveur d'une déshydratation extracellulaire, et l'hémodilution d'une hyperhydratation extracellulaire. Néanmoins, les variations d'hématocrite ou de protidémie sont fréquentes en dehors de toute modification du volume extracellulaire. Seule, la présence d'œdèmes traduit une inflation hydrosodée du secteur interstitiel. Enfin, le volume circulant peut varier en sens inverse du volume interstitiel et l'on connaît les difficultés pour affirmer le diagnostic d'hypovolémie.

Une seule anomalie d'hydratation d'un secteur définit un trouble simple. En cas de modification d'hydratation des 2 secteurs (SEC et SIC) dans le même sens, on parle de perturbation globale. Si les troubles ne vont pas dans le même sens, on parle de trouble complexe.

Hyperhydratations intracellulaires ou hyponatrémies hypotoniques

Épidémiologie – Pronostic

L'hyponatrémie est le trouble hydro-électrolytique le plus fréquent, survenant chez 1 à 2 % des patients hospitalisés [2, 54-60]. Les facteurs en cause les plus souvent rencontrés sont : l'administration de thiazidiques, d'analogues de l'AVP, la chirurgie, et la perfusion de solutés hypotoniques. En réanimation, 30 à 42 % des patients présentent une hyponatrémie soit à l'admission, soit lors de leur séjour en réanimation [48, 61-63]. Ces hyponatrémies sont sévères dans 6,2 % des cas. Dans une étude rétrospective, Bennani et al. [64] ont montré que 13,7 % des patients admis en réanimation avaient une natrémie inférieure à 130 mmol/L. De nombreuses études rapportent un lien entre hyponatrémie et augmentation de la morbimortalité [55, 64-66]. En réanimation, une hyponatrémie inférieure à 125 mmol/L est un facteur indépendant de morbimortalité [64, 66, 67].

Diagnostic positif

L'hyponatrémie se définit par une valeur inférieure à 136 mmol/L. Elle n'est pas forcément le reflet d'une hypo-osmolarité ou d'une hypotonie plasmatique, donc d'une hyperhydratation intracellulaire. Elle peut s'associer à une OsmP normale, élevée ou basse (Figure 68-7) [1-6, 68, 69] :

- **Les hyponatrémies iso-osmolaires ou pseudohyponatrémies** sont dues à la présence dans le plasma de quantités anormalement élevées de lipides ou protides et sont donc iso-osmotiques et isotoniques. En pratique, elles sont peu sévères et ne s'observent que pour des hyperlipidémies ou des hyperprotidémies sévères. Dans ce cas, il n'existe aucun trouble de l'hydratation intracellulaire.
- **Les hyponatrémies hyperosmolaires ou fausses hyponatrémies** sont dues à l'accumulation dans le secteur plasmatique de substances osmotiques autres que le sodium. S'il s'agit d'osmoles actives telles que glucose, mannitol ou glycérol, l'hyponatrémie est hyperosmolaire et hypertonique et s'associe donc à une déshydratation intracellulaire. En cas d'accumulation de substances osmotiques inactives (éthanol, méthanol ou éthylène glycol), l'hyponatrémie est hyperosmolaire mais isotonique et l'hydratation intracellulaire est normale. Dans le cas d'une hyperglycémie, il est possible de calculer la natrémie qu'aurait le patient si la glycémie était normale par la classique formule de Katz : Na^+c (mmol/L) = (Na^+ labo + [glycémie × 0,3]) (mmol/L). Le diagnostic des autres hyponatrémies hyperosmolaires est facilement évoqué par le contexte et confirmé par l'existence d'un TO élevé.

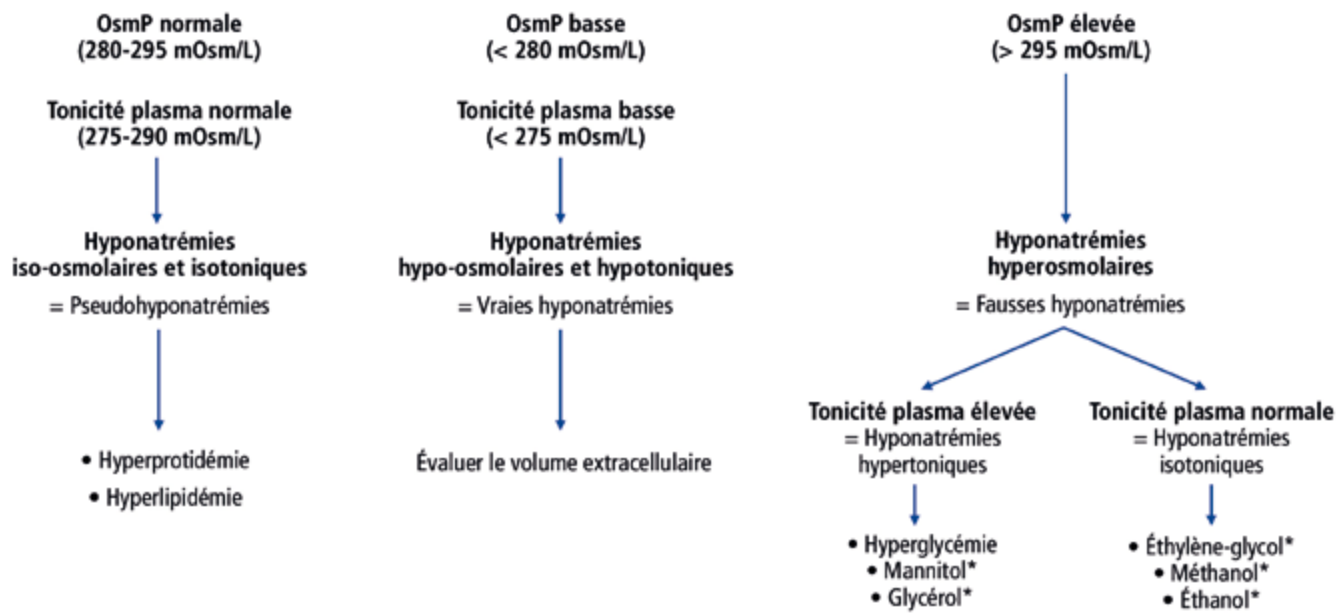


Figure 68-7 Classifications des hyponatrémies en fonction de l'osmolarité (OsmP) et de la tonicité plasmatiques.

*Situations dans lesquelles le trou osmotique (TO = OsmP mesurée – OsmP calculée) est supérieur à 10 mOsm/L.

• **Les hyponatrémies hypo-osmolaires ou vraies hyponatrémies** sont toujours hypotoniques (≤ 270 mOsm/L) et donc s'associent à une hyperhydratation intracellulaire. Il existe trois mécanismes d'apparition de ces hyponatrémies qui induisent différentes modifications du VEC [1-6] :

– les hyponatrémies hypotoniques à VEC normal ou normovolémiques sont dues à une inflation hydrique sans modification du capital sodé ;

– les hyponatrémies hypotoniques à VEC diminué ou hypovolémiques sont dues à des pertes hydrique et sodé, mais le déficit en sel excède celui en eau. L'hypovolémie qui stimule la sécrétion d'ADH associée à un apport exogène d'eau contribue à aggraver l'hyponatrémie.

– les hyponatrémies hypotoniques à VEC augmenté ou hypervolémiques sont dues à une rétention d'eau et de sel, prédominant sur l'eau.

Diagnostic de gravité des hyponatrémies hypotoniques

La gravité des hyponatrémies hypotoniques est liée principalement à la sévérité de l'encéphalopathie hyponatrémique et aux risques induits par sa correction trop rapide, en particulier la survenue d'une myélinolyse centropontine. Classiquement, l'encéphalopathie hyponatrémique est corrélée à l'importance de l'œdème cérébral, donc de l'efficacité de l'osmorégulation cérébrale. Plusieurs éléments conditionnent ce phénomène. La sévérité de l'hyponatrémie est un facteur largement admis et les signes neurologiques apparaissent souvent en deçà d'une natrémie de 125 mmol/L. Mais la rapidité d'installation du trouble joue un rôle encore plus déterminant [1-4, 8, 18, 70]. Plus la baisse de natrémie est rapide, plus les complications neurologiques et le nombre de décès sont élevés [1-4, 8, 68]. Pour ces raisons, on distingue les hyponatrémies aiguës installées en moins de 48 heures, de celles chroniques installées plus lentement. L'influence du sexe n'est plus discutée : la morbimortalité des hyponatrémies est plus élevée chez les femmes en période d'activité génitale et les petits enfants [29]. Chez la femme, le risque de survenue d'encéphalopathie hyponatrémique est multiplié par 28 par rapport aux hommes. L'hypoxie est aussi retrouvée chez 96 % des patients hyponatrémiques avec lésions cérébrales. Des travaux récents montrent que les signes cliniques de l'encéphalopathie hyponatrémique pourraient trouver d'autres raisons que le simple œdème cérébral [28]. Ainsi, l'hypotonie plasmatique activerait l'exocytose présynaptique de certains neurotransmetteurs tels que le glutamate et induire alors des modifications de l'excitabilité cérébrale.

Les signes neurologiques en rapport avec l'encéphalopathie hyponatrémique ne sont pas spécifiques. Les premiers symptomes incluent anorexie, asthénie, nausées-vomissements, céphalées, crampes musculaires et douleurs abdominales. Les signes neurologiques surviennent à un stade plus avancé avec stupeur, agitation, confusion, hallucinations. Les formes encore plus sévères se manifestent par des convulsions, un coma, des mouvements de décérébration ou décortication ou des manifestations neurovégétatives en rapport avec l'hypertension intracrânienne [1-4, 47, 68, 70]. Le scanner (ou l'IRM) cérébral peut être utile pour préciser la gravité de l'œdème cérébral.

Les hyponatrémies chroniques ont été longtemps considérées comme asymptomatiques. Néanmoins, des données récentes montrent que celles-ci ne sont pas totalement bénignes [71-75]. Quatre études rapportent que des patients âgés avec hyponatrémie présentent un nombre accru de troubles de la marche avec chutes et de fractures [72-75]. L'augmentation du nombre de fractures ne semble pas uniquement lié à l'âge, car l'hyponatrémie accentue la déminéralisation osseuse [76]. Expérimentalement, l'hyponatrémie par syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) induit une diminution de moitié de la densité osseuse. Chez l'homme, l'hyponatrémie chronique est associée à une augmentation significative de l'ostéoporose au niveau de la hanche [73]. Aux USA, 1 % des hyponatrémies seraient aiguës symptomatiques, 4 % aiguës asymptomatiques, 15 % à 25 % chroniques symptomatiques et 75 % à 80 % chroniques asymptomatiques [77].

Diagnostic étiologique des vraies hyponatrémies

La démarche étiologique débute toujours par un interrogatoire (antécedents, traitements) et un examen clinique soigneux. Le bilan biologique doit inclure au minimum ionogramme sanguin et urinaire (natriurèse) et osmolarité (ou densité) urinaire. Lorque la cause de l'hyponatrémie n'est pas évidente, il est nécessaire d'y ajouter une évaluation de la fonction rénale (azotémie, créatininémie), de la fonction surrénalienne (cortisolémie, aldostéronémie) et thyroïdienne (T3, T4, TSH) [67]. Dans une étude rétrospective, Huda et al. [67] ont montré que les mesures de la natriurèse et de l'osmolarité urinaire n'étaient réalisées respectivement que dans 27 % et 10 % des cas, conduisant à une absence de diagnostic étiologique chez 49 % des patients. L'analyse des données a posteriori par un spécialiste permettait de réduire ce chiffre à 27 %. Les principales causes d'hyponatrémies étaient le SIADH (32 %), la prise de diurétiques thiazidiques (18 %), l'alcool (11 %) et les autres diurétiques (8 %). Sur un plan physiopathologique, les hyponatrémies hypotoniques sont souvent secondaires à une sécrétion accrue d'ADH qui est considérée comme inappropriée lorsqu'elles surviennent en l'absence de stimulus osmotique. Elles sont considérées comme appropriées si la sécrétion d'ADH est induite par un stimulus non osmotique, en particulier une hypovolémie. C'est pourquoi, après évaluation du statut neurologique, le diagnostic étiologique repose sur l'évaluation du VEC qui peut être augmenté, diminué ou normal (Tableau 68-II) [1-4, 8, 68]. En réanimation, Bennani et al. [64] ont observé sur plus de 2000 patients une incidence d'hyponatrémie de 14 %, 50,6 % d'entre elles étant normovolémiques, 25,7 % hypovolémiques et 23,7 % hypervolémiques. De Vita et al. [61] ont retrouvé une hyponatrémie chez 25 % des patients de réanimation en rapport dans 80 % des cas avec une anomalie de dilution des urines.

HYPONATRÉMIES HYPOTONIQUES À VOLUME EXTRACELLULAIRE NORMAL

Ce sont les causes les plus fréquentes d'hyponatrémies chez les patients hospitalisés [58, 59, 61, 64, 68]. Elles sont dues à une rétention d'eau sans modification du capital sodé, expliquant la normovolémie. Dans ces situations, la concentration des urines est inappropriée, trop élevée par rapport à l'hypotonie plasmatique. Ce sont toutes les situations d'antidiurèse, caractérisées par une OsmU > 100 mOsm/L [2, 3, 8, 78]. Les causes de ces hyponatrémies sont le SIADH, la potomanie, certaines anomalies endocriniennes et les causes iatrogènes (*voir* Tableau 68-II).

Potomanie ou syndrome de polyurie-polydipsie Elle est présente chez 60 % des patients psychotiques au long cours souffrant de schizophrénie ou de psychose aiguë. En théorie, l'hyponatrémie

Tableau 68-II Principales causes des hyponatrémies hypotoniques en fonction du volume extracellulaire.

Avec VEC normal (capital sodé normal)	*Avec VEC augmenté (capital sodé augmenté)*	*Avec VEC diminué (capital sodé diminué)*
Rétention d'eau	*Rétention d'eau et de sel prédominant sur l'eau*	*Perte d'eau et de sel prédominant sur le sel*
Sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) Potomanie Endocrinopathies : insuffisances surrénaliennes, hypothyroïdies Thiazidiques	**Natriurèse > 20 mmol/L :** – insuffisance rénale aiguë oligurique – iatrogène : perfusions de solutés hypotoniques **Natriurèse < 20 mmol/L :** – états œdémateux : insuffisance cardiaque congestive, cirrhose, syndrome néphrotique – iatrogène : perfusions de solutés hypotoniques – dénutrition grave, alcoolisme chronique – grossesse	**Natriurèse > 20 mmol/L :** – diurétiques (thiazidiques) – *cerebral salt wasting syndrome* – insuffisance surrénalienne – néphropathie par perte de sel **Natriurèse < 20 mmol/L :** – pertes gastro-intestinales : vomissements, diarrhée – pertes cutanées

VEC : volume extracellulaire.

peut apparaître après une ingestion de plus de 20 à 30 litres d'eau par jour, quantité qui excède les capacités normales d'excrétion rénale d'eau. Cependant ce simple mécanisme semble insuffisant pour expliquer ces hyponatrémies [2, 3, 8, 63]. D'autres anomalies sont aussi présentes : altérations des capacités de dilution des urines, SIADH, augmentation de la sensibilité à l'ADH. Du fait de sa faible concentration en électrolytes et de sa forte concentration en glucose, la bière ingérée en forte quantité peut provoquer une hyponatrémie hypotonique aggravée par l'hyperglycémie [79, 80].

SIADH L'explication pathogénique initiale d'une hyponatrémie de simple dilution par sécrétion accrue d'ADH est incomplète car elle n'explique pas le maintien d'un VEC normal au cours du SIADH [7, 8, 63, 70, 81]. L'antidiurèse initiale induit une rétention d'eau libre qui va augmenter le VIC, mais aussi en proportion le VEC. Lorsque le phénomène se poursuit, tous les mécanismes de régulation du VIC et du VEC se mettent en route. Le VIC se régule par le mécanisme de RVD, avec extrusion de la cellule d'électrolytes et d'osmolytes. Le VEC va aussi se réguler grâce à une stimulation de la diurèse et un rétablissement de la balance sodée sous l'effet de facteurs natriurétiques : c'est le fameux phénomène « d'échappement rénal à la vasopressine » [8, 82]. Ainsi, malgré la persistance de concentrations plasmatiques élevées d'ADH, la diurèse reprend associée à une OsmU basse. Ce processus est la conséquence d'une diminution des récepteurs rénaux V2R et de l'expression des AQP 2 au niveau des tubes collecteurs. Pour ces raisons, certains préfèrent utiliser le terme de syndrome d'antidiurèse inappropriée (SIAD) plutôt que SIADH. Des anomalies de la perception de la soif participent au développement de l'hyponatrémie dans le SIADH, expliquant la persistance d'absorption d'eau malgré l'hypotonie plasmatique. Le diagnostic de SIADH reste malgré tout un diagnostic d'élimination, retenu en l'absence de toute stimulation non osmotique de l'ADH [20]. Les critères de diagnostic du SIADH sont de deux types [1-6, 8, 20, 63, 78, 83]. Les critères absolus ou essentiels incluent : 1) hyponatrémie hypotonique (tonicité plasmatique < 275-280 mOsm/kg) ; 2) OsmU supérieure à 100 mOsm/L ; 3) normovolémie clinique ; 4) natriurèse supérieure à 30-40 mmol/L avec ingestion normale de sodium ; 5) fonctions rénale, surrénalienne et thyroïdienne normales ; 6) pas de prise récente de diurétiques. Les critères relatifs retiennent : 1) correction partielle de l'hyponatrémie par la restriction hydrique ; 2) absence de correction de l'hyponatrémie lors d'un apport de NaCl 0,9 % associé à une augmentation de la fraction excrétée de sodium ; 3) augmentation des fractions excrétées de Na (FeNa > 0,5-1 %), d'urée (FeUrée > 55 %) et d'acide urique (FeAcideUrique > 12 %) ; 4) uricémie et azotémie basses.

Il n'est pas toujours aisé de distinguer cliniquement ces hyponatrémies normovolémiques de celles qui sont hypovolémiques. Les paramètres les plus discriminants sont ceux obtenus à partir des ionogrammes sanguins et urinaires. L'azotémie, l'uricémie et le calcul des fractions d'excrétion rénales (Fe) peuvent être discriminants. En effet, l'hypovolémie stimule la réabsorption tubulaire rénale de l'urée, de l'acide urique et des électrolytes aboutissant à une normalisation ou une augmentation de ces paramètres dans le plasma, alors que leur Fe va diminuer [8]. Le calcul de Fe fait appel à la formule suivante :

$$FeX\ (\%) = (UX/PX) \times (Pcréat/Ucréat) \times 100$$

X étant la substance, UX, PX, Ucréat, Pcréat étant les concentrations urinaires et plasmatiques de la substance X et de la créatinine. En cas d'hypovolémie, l'excrétion rénale de ces molécules sera proportionnellement plus diminuée que celle de la créatinine. Au total, l'azotémie et l'uricémie seront normales ou augmentées dans les hyponatrémies hypovolémiques alors qu'elles seront diminuées dans le SIADH. Les FeNa, FeUrée, FeAcideUrique seront diminuées dans les hyponatrémies hypovolémiques et plutôt augmentées dans les SIADH (*voir* Tableau 68-II). Enfin le test de perfusion de NaCl peut aussi permettre de distinguer ces deux situations. Dans le SIADH, cette perfusion ne corrige pas l'hyponatrémie et va s'accompagner d'un accroissement de la natriurèse, à l'inverse des hyponatrémies hypovolémiques. Le dosage de concentration plasmatique d'ADH n'est pas recommandé en routine pour le diagnostic de SIADH. En effet, quatre tableaux biologiques ont été observés chez des patients avec SIADH et recevant une perfusion de NaCl 0,9 %. Le type A ou « *random* SIADH », présent chez 30-40 % des patients, se traduit par une sécrétion élevée et erratique totalement indépendante de la tonicité plasmatique. Le type B ou « *leak* SIADH », retrouvé chez 30 % des patients, est caractérisé par un taux basal d'ADH élevé mais qui augmente normalement en cas d'hypertonie plasmatique. Le type C ou « *reset* osmostat » aussi présent chez 30 % des patients correspond à une baisse du seuil de sécrétion osmotique d'ADH, de sorte que la concentration plasmatique d'ADH augmente pour un seuil anormalement bas de tonicité plasmatique. Le type D, présent chez les 10 % restants de patients, ne montre aucune anomalie de sécrétion osmotique d'ADH, et ces concentrations restent basses malgré des urines concentrées.

Ce dernier tableau appelé « syndrome néphrogénique d'antidiurèse » est dû à une activation anormale des récepteurs V2R en rapport avec une mutation génétique [3, 0, 84-86]. Les principales causes de SIADH sont résumées dans le Tableau 68-III. En réanimation, il est largement évoqué au cours des pathologies pulmonaires, neurologiques et en période postopératoire [8, 60, 70, 78]. Les médicaments en cause sont nombreux, dominés par les antidépresseurs IRS responsables d'hyponatrémie chez 10 % à 30 % des patients traités, le chlorpropamide (Diabinèse®) et les thiazidiques [87, 89].

Anomalies endocriniennes L'insuffisance glucocorticosurrénalienne est responsable d'un tableau d'hyponatrémie normovolémique similaire à celui du SIADH avec natriurèse élevée (> 40 mmol/L) [8, 63, 70]. Ce tableau est le plus souvent en rapport avec un déficit central par insuffisance hypophysaire et déficit en ACTH. Le déficit isolé en glucocorticoïdes d'origine périphérique par atteinte des glandes surrénales est plus rarement en cause, car l'insuffisance surrénalienne est souvent mixte, associant un déficit concomittant en minéralocorticoïdes, de sorte que l'hyponatrémie s'associe à une hypovolémie (*voir infra*). Le mécanisme responsable de l'hyponatrémie est probablement multiple. La stimulation de la *corticotropin release factor CRF* conduit à une sécretion accrue d'ACTH, mais aussi d'AVP. Il existe également une altération de l'excrétion rénale d'eau libre secondaire à des anomalies de réabsorption rénale indépendante de l'AVP. Ces effets seraient en rapport avec une augmentation de l'expression des AQP 2 du tube collecteur [11]. L'hypothyroïdie, dans sa forme la plus sévère du coma myxœdémateux, peut être associée à une hyponatrémie normovolémique avec natriurèse basse (< 20 mmol/L) [90]. Le mécanisme de survenue du trouble est essentiellement une anomalie des capacités d'excrétion rénale d'eau plus ou moins associée à un SIADH.

Tableau 68-III Principales causes de SIADH.

Lésions du système nerveux central
Infectieuse (bactérienne, virale, fungique, tuberculeuse) : encéphalite, méningite, abcés
Traumatisme crânien : hématome extra-, sous-dural, œdème cérébral
Tumeur cérébrale primitive ou secondaire
Thrombose du sinus caverneux
Atrophie cérébrale, hydrocéphalie
Accident vasculaire cérébral, encéphalopathie postanoxique
Neuropathie périphérique et syndrome de Guillain-Barré
Porphyrie aiguë, sclérose multiple
Délirium tremens
Lésions pleuropulmonaires
Cancer anaplasique à petites cellules, mésothéliome
Infection (bactérienne, virale, fungique, tuberculeuse)
Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte
Ventilation artificielle en pression positive, BPCO
Asthme, pneumothorax
Lésions néoplasiques
Poumon, tube digestif, pancréas, arbre urinaire, thymus, mésothéliome, larynx, pharynx, langue
Autres
Traitement par ocytocine, desmopressine, chlorpropamide, carbamazépine, IMAO, antimitotiques, neuroleptiques, amitriptyline, tolbutamide, antidépresseurs, ectasy
Postopératoire, SIDA, sevrage d'alcool, idiopathique
Exercice prolongé

Hyponatrémie liée à l'exercice physique intense (*exercise-associated hyponatremia*) L'exercice physique intense et prolongé expose classiquement au développement d'une hyponatrémie à VEC normal ou augmenté. Le trouble survient à l'occasion d'une absorption accrue de solutés hypotoniques pendant l'effort dont l'élimination par le rein est altérée, alors que l'AVP est sécrétée malgré l'hypotonie plasmatique [91-94]. Certains facteurs de risque favorisent la survenue de ce type de trouble : effort de plus de 4 heures, sexe féminin, index de masse corporelle faible (< 20), prise d'AINS, prise de poids et sudation profuse pendant l'effort. La douleur et les nausées-vomissements peuvent participer à la stimulation non osmotique d'AVP. La déplétion glycogénique musculaire en libérant de l'IL-6 pourrait aussi stimuler la sécrétion d'AVP. Almond et al. [93] rapportent une incidence de 13 % d'hyponatrémies chez les 488 marathoniens de Boston en 2002. Seulement 0,6 % d'entre-elles étaient sévères (< 120 mmol/L). D'autres études rapportent une incidence d'hyponatrémie de 18 à 22 % [95-97]. Ces hyponatrémies ont un potentiel de gravité identique aux autres causes d'hyponatrémies.

HYPONATRÉMIES À VOLUME EXTRACELLULAIRE AUGMENTÉ

Elles sont dues à une rétention d'eau et de sel, prédominant sur l'eau. La rétention de sel explique l'augmentation du VEC, mais le plus souvent il existe une hypovolémie circulante. Ces hyponatrémies sont retrouvées chez 25 % des hyponatrémies des patients de réanimation [64]. Le mécanisme de survenue de l'hyponatrémie dans ces contextes est complexe [60, 97-99]. Au cours de l'insuffisance cardiaque congestive et de la cirrhose (*voir* Tableau 68-II), il existe une hypovolémie circulante en rapport avec la baisse du débit cardiaque et/ou la vasoplégie. Ces anomalies activent l'axe neurohormonal qui stimule le système nerveux sympathique et le système rénine angiotensine-aldostérone, aboutissant à une rétention rénale de sodium et au maintien de la pression artérielle. L'hypovolémie circulante systémique (et de la circulation splanchnique) active en même temps les barorécepteurs vasculaires, ce qui stimule l'AVP et donc la rétention rénale d'eau. La prise de diurétiques, type thiazidiques, ainsi que la perfusion trop abondante de solutés hypotoniques favorisent et aggravent la sévérité de l'hyponatrémie.

Le tableau clinique est en général évocateur, orienté par le contexte. L'augmentation du VEC est facilement affirmée devant les œdèmes périphériques et la turgescence jugulaire. Normalement la natriurèse est basse, du fait de l'hyperaldostéronisme secondaire, mais elle est souvent ininterprétable du fait de la prise de diurétique fréquente dans ces contextes. L'hyponatrémie s'installe progressivement de sorte que les signes neurologiques sont le plus souvent absents. Ces hyponatrémies représentent une complication métabolique fréquente au cours de l'insuffisance cardiaque congestive (*voir* Tableau 68-I). Elles représentent un facteur prédictif indépendant de mortalité [98]. C'est aussi une complication fréquente de la cirrhose, observée chez 50 % des

patients pour des seuils de natrémie inférieurs à 135 mmol/L, et 21,6 % d'entre eux en considérant des seuils d'hyponatrémie inférieurs à 130 mmol/L. L'hyponatrémie s'associe plus souvent à des signes de décompensation tels qu'encéphalopathie, ascite réfractaire, syndrome hépatorénal et infection d'ascite. L'insuffisance rénale ologo-anurique peut aussi se compliquer d'hyponatrémie à VEC augmenté, surtout à la faveur de perfusions de solutés hypotoniques. Chez les alcooliques chroniques dénutris, un régime pauvre en sodium peut entraîner un défaut d'excrétion rénale d'eau libre [100]. L'hypertension artérielle secondaire à une sténose de l'artère rénale est une autre cause d'hyponatrémie à VEC augmenté : c'est le syndrome d'hyponatrémie-hypertensive [101]. Il s'observe plus souvent chez les sujets âgés et associe céphalées, confusion, polyurie-polydipsie avec hypokaliémie et augmentation de réninémie. Le mécanisme de l'hyponatrémie reste mal connu : activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, stimulation non osmotique de la soif.

HYPONATRÉMIES À VOLUME EXTRACELLULAIRE DIMINUÉ

Elles sont en rapport avec une perte d'eau et de sel, prédominant sur le sel. C'est la diminution du capital sodé qui explique la baisse du VEC. Le diagnostic d'hypovolémie est classiquement porté sur des signes tels qu'une hypotension orthostatique, une tachycardie, une baisse de pression artérielle, une oligurie, des veines jugulaires collabées et un pli cutané associés aux signes d'hyperhydratation intracellulaire. Néanmoins, malgré un examen clinique bien conduit, affirmer l'existence d'une hypovolémie reste difficile en pratique courante [8, 70, 78]. La distinction avec les hyponatrémies normovolémiques peut être facilitée par certains paramètres biologiques : l'azotémie et l'uricémie sont augmentées ou normales en cas d'hypovolémie, alors que l'excrétion urinaire d'urée et d'acide urique est plutôt diminuée du fait de la baisse de réabsorption rénale induite par l'hypovolémie [8]. Le test de perfusion de sérum salé permet de rétablir la volémie et de corriger la natrémie en induisant une réabsorption rénale de sodium.

L'origine des pertes hydrosodées est approchée par la valeur de la natriurèse qui permet de distinguer les pertes d'origine rénales (natriurèse > 40 mmol/L) des pertes d'origine extrarénales (natriurèse < 30 mmol/L) (*voir* Tableau 68-II). Ces dernières, qu'elles soient dues à des pertes gastro-intestinales (vomissements, diarrhée, fistules, aspirations digestives) ou cutanées (brûlures), sont souvent favorisées par la perfusion de solutés hypotoniques. Les pertes sodées d'origine rénales trouvent plusieurs causes. Parmi celles-ci, la prise de diurétiques, en particulier les thiazidiques, reste une cause fréquente [4, 8, 59, 63, 64, 68, 99]. Les thiazidiques activent l'excrétion rénale de sodium ainsi que celle de potassium et de magnésium, et stimulent la sécrétion non osmotique d'AVP. L'insuffisance minéralosurrénalienne (maladie d'Addison) associe pertes rénales de sodium et rétention de potassium. Les néphropathies avec pertes de sel peuvent aussi se compliquer d'hyponatrémies à VEC diminué. Les pathologies cérébrales exposent à la survenue d'hyponatrémies hypovolémiques par pertes rénales de sel : c'est le syndrome de perte de sel ou *cerebral salt wasting syndrome* (CSW) [63, 97, 102-107]. Classiquement, l'hyponatrémie survient dans les 10 jours après une neurochirurgie, ou lors d'hémorragies méningées ou encore de pathologies tumorales ou vasculaires ou infectieuses cérébrales. L'existence d'un tel syndrome reste débattue du fait de la difficulté de mise en évidence de l'hypovolémie et de mécanismes proches de ceux du SIADH : modifications hormonales du système nerveux adrénergique du système rénine-angiotensine-aldostérone, de l'ADH et des peptides natriurétiques [106, 107]. Toutefois, la littérature recommande de distinguer SIADH du CSW chez les patients cérébrolésés car le traitement du premier fait appel à la restriction hydrique, alors que l'apport de NaCl est préconisé dans le CSW [108, 109].

DIAGNOSTICS PARTICULIERS

Hyponatrémies postopératoires La période postopératoire représente la 3e cause d'hyponatrémie acquise à l'hôpital avec une prédominance pour le sexe féminin et les enfants [2, 4, 47, 59, 63, 110]. Les chirurgies les plus à risque sont l'orthopédie et la gynécologie qui sont responsables d'hyponatrémie chez 2 à 10 % des patients [46, 47]. Son incidence peut atteindre 30 %, mais elle n'est sévère que dans 1 à 2 % des cas [111-115]. Ce trouble est favorisé par la stimulation non osmotique de l'AVP due à l'hypotension, l'hypovolémie, les nausées-vomissements, la douleur et les morphiniques. L'hyponatrémie est aggravée par l'administration excessive de liquides hypotoniques associée à une altération des capacités de dilution des urines [110, 116]. L'hyponatrémie secondaire à l'irrigation endoscopique peropératoire de larges volumes de glycocolle hypotonique représente une entité à part. Initialement décrite lors de la chirurgie de résection endoscopique de prostate, le TURP syndrome est observé chez 7 % des patients [117-119]. Il peut également se développer en chirurgie endoscopique de gynécologie ou d'arthroscopie [63, 120-123]. L'hyponatrémie résulte de la résorption de larges volumes du liquide hypotonique contenant le glycocolle directement par les vaisseaux ou indirectement à travers les tissus interstitiels. Au départ, l'hyponatrémie est hypertonique de type translocationnel (comme dans les hyperglycémies) et s'associe à une hypervolémie avec hypertension artérielle et parfois insuffisance cardiaque congestive. Il n'y a pas de signes neurologiques car pas d'œdème cérébral. Secondairement apparaît une hyponatrémie hypotonique en rapport avec la métabolisation cellulaire du glycocolle, ne laissant que l'eau dans le secteur plasmatique. Les signes neurologiques traduisent à la fois l'encéphalopathie hyponatrémique et la toxicité directe de certains métabolites du glycocolle (ammoniaque, glutamate, sérine) [8, 124]. La prévention de ce syndrome repose sur la comptabilisation précise des entrées-sorties du liquide d'irrigation, la surveillance biologique péri-opératoire de la natrémie et le remplacement du glycocolle par du sérum salé isotonique avec matériel de résection bipolaire [118, 122, 125].

Hyponatrémies induites par les diurétiques Du fait de l'altération des capacités de dilution des urines sur le tube collecteur cortical, les thiazidiques représentent la cause la plus fréquente d'hyponatrémie sévère médicamenteuse, retrouvée chez 14 à 27 % des patients traités [89]. Ces hyponatrémies surviennent préférentiellement chez les femmes âgées, de petite taille, traitées pour hypertension artérielle, pour lesquelles le risque est multiplié par 4 [4, 87, 89, 126-127]. L'hyponatrémie peut se développer en quelques heures, mais plus souvent dans les 14 jours qui suivent le début du traitement. Elle s'accompagne généralement d'une hypokaliémie sévère et est réversible dans les 2 à 5 jours qui suivent l'arrêt du traitement. Les diurétiques de l'anse sont moins fréquemment mis en cause car ils agissent de façon égale sur les capacités de dilution et de concentration des urines, de sorte que l'hyponatrémie est de gravité moindre.

Hyponatrémies et le système nerveux central L'incidence d'hyponatrémie chez les patients avec atteinte cérébrale est de 50 % [109, 128, 129]. L'atteinte neurologique centrale confère une gravité particulière à ce trouble qui expose à un œdème cérébral accru et au risque de démyélinisation osmotique lors du traitement. Les pathologies les plus pourvoyeuses d'hyponatrémie sont les hémorragies sous-arachnoïdiennes, mais aussi les traumatismes crâniens, les pathologies tumorales, les anomalies endocriniennes et, plus rarement, les atteintes médullaires [128]. Ces hyponatrémies se développent dans un contexte de natriurèse élevée qui fait évoquer le diagnostic de SIADH ou de CSW. La distinction entre les deux semble nécessaire pour délivrer le traitement le plus adapté. Les arguments cliniques, biologiques et les tests thérapeutiques en faveur de l'un ou de l'autre ont été développés précédemment (*voir supra*). Les dosages d'ADH et de facteurs natriurétiques ne sont pas discriminants. La répartition de fréquence entre les deux est controversée, le SIADH étant plus fréquent pour certains [128], alors que c'est l'inverse pour d'autres [103]. Pour certains même, le CSW n'existe pas et n'aurait que peu d'intérêt pratique du fait de la nécessité d'apporter du NaCl hypertonique dans tous les cas si l'hyponatrémie est sévère. Des recommandations nord-américaines proposent de traiter ces hyponatrémies lorsqu'elles atteignent une valeur inférieure à 131 mmol/L [109].

Autres causes d'hyponatrémies en réanimation Les pneumopathies, plus particulièrement les pneumopathies communautaires à legionnelles ou à pneumocoques peuvent s'associer à une hyponatrémie. Les méningites bactériennes, surtout à *Listeria* se présentent dans 30 % des cas avec une hyponatrémie [60, 63, 130]. Leur mécanisme reste mal connu.

Traitement des hyponatrémies hypotoniques

Le traitement des hyponatrémies hypotoniques doit toujours s'accompagner d'un traitement étiologique. Le traitement spécifique de l'hyponatrémie hypotonique est délicat puisqu'il faut mettre en balance les risques de l'hypotonie plasmatique avec ceux du traitement qui peut être tout aussi dangereux. La conduite thérapeutique dépend donc de la gravité du tableau neurologique, ainsi que des éventuels facteurs de risque de complications [1-6, 68, 111, 131]. Un traitement trop tardif et/ou trop lent favorise la survenue d'un œdème cérébral aggravé par certains facteurs de risque. Au contraire, un traitement trop rapide peut entraîner le développement d'une myélinolyse centropontine qui est aussi favorisée par certains facteurs (Tableau 68-IV) (*voir infra*).

TRAITEMENT CONVENTIONNEL DE L'HYPOTONIE PLASMATIQUE (Figure 68-8)

Les hyponatrémies aiguës et chroniques symptomatiques sont une urgence et doivent faire appel à un traitement rapide et actif par sérum salé hypertonique pour éviter l'œdème cérébral et l'hypertension intracrânienne [1-6, 68, 132-138]. Leur correction se fait en 2 temps avec une surveillance en unité de soins intensifs ou réanimation. Initialement, il est classiquement recommandé d'augmenter la natrémie de 1 à 2 mmol/L/h [134]. Mais plus que la rapidité de correction de la natrémie exprimée en mmol/L/h, c'est l'ampleur de variation de la natrémie exprimée en mmol/L/j qui impacte sur la survenue de MCP [136]. En cas d'hyponatrémie très sévère, une augmentation de 2 à 4 mmol/L/h sur une période de 2 à 4 heures est admise en perfusant 100 à 150 mL de NaCl 3 % en 30 à 60 minutes ou 1 g de NaCl par heure à la seringue électrique (*voir* Figure 68-7). L'élévation de la natrémie doit atteindre 4 à 5 mmol/L/h jusqu'à disparition des signes neurologiques menaçants, puis 1 à 2 mmol/L/h. Le plus pragmatique est d'exprimer l'élévation de natrémie sur des périodes plutôt qu'une moyenne par heure. Ainsi il est recommandé de ne pas dépasser plus de 2 à 4 mmol/L en 2 à 4 heures, 10 à 12 mmol/L après 24 heures et 18 mmol/L après 48 heures de traitement. Dans tous les cas, le traitement est ralenti ou arrêté dès que les signes neurologiques de gravité ont disparu, et stoppé dès que la natrémie atteint 130 mmol/L. L'intubation orotrachéale, la ventilation artificielle, le traitement antiépileptique et la recharge en potassium sont des traitements symptomatiques indispensables, ainsi qu'une surveillance clinique et biologique étroite (ionogramme sanguin toutes les 2 à 4 heures).

Tableau 68-IV Facteurs de risque de survenue de complications neurologiques au cours des hyponatrémies hypotoniques.

Œdème cérébral aigu
Femme en période d'activité génitale et/ou en période postopératoire
Femme âgée sous thazidiques
Enfant
Patients psychiatriques polydipsiques
Hypoxie
Myélinolyse centropontine
Alcoolisme
Dénutrition
Patients brûlés
Hypokaliémie

Pendant de nombreuses années, l'absence de symptômes dans les hyponatrémies chroniques associée au risque de survenue de MCP, a conduit à une certaine réserve pour normaliser la natrémie, traitement considéré comme peu urgent ou même inutile. Ce traitement faisait appel surtout à la restriction hydrique associée au traitement étiologique. En théorie, la régulation de volume du cerveau en déplétant le contenu cérébral en osmolytes permet de prévenir le développement d'un œdème cérébral. Dans ce cas, le remplacement des osmoles cérébrales perdues se fait plus lentement lors de la correction de l'hyponatrémie. Ainsi, la normalisation trop rapide de la natrémie induit des lésions cérébrales avec altération de la barrière hémato-encéphalique et démyélinisation. Il est recommandé dans tous les cas de ne pas excéder une augmentation de natrémie de 10 mmoles/L par 24 heures, 18 mmoles/L par 48 heures et 20 mmoles/L par 72 heures (*voir* Figure 68-7) [135, 137]. Ceci ne représente pas à proprement parler un objectif thérapeutique mais plutôt des limites «garde-fous» à ne pas dépasser. Les objectifs réels thérapeutiques de remontée de la natrémie peuvent se décliner ainsi : augmentation de 6 à 8 mmol/L par 24 heures, 12 à 14 mmol/L par 48 heures et 14 à 16 mmol/L par 72 heures. Ces objectifs doivent être revus à la baisse chez les patients à risque comme les sujets âgés, hypoxiques ou dénutris.

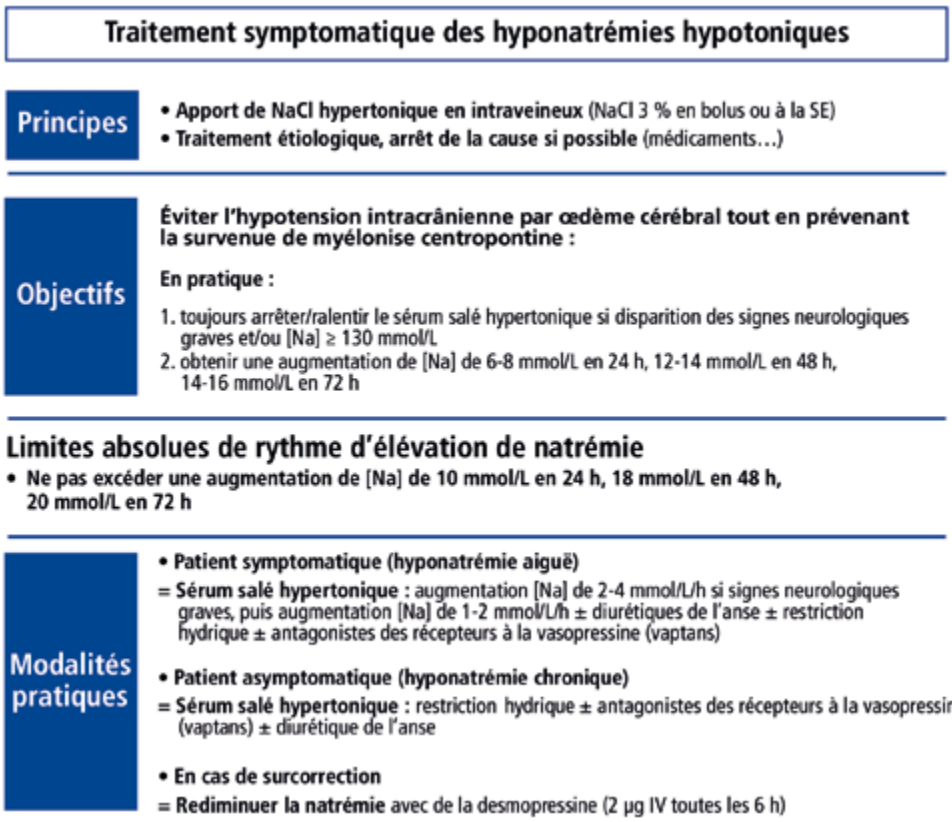


Figure 68-8 Principes du traitement des hyponatrémies hypotoniques.

TRAITEMENT DE L'HYPOVOLÉMIE ET DE L'HYPERVOLÉMIE

Les hyponatrémies hypotoniques hypovolémiques nécessitent l'apport de cristalloïdes ou de macromolécules pour corriger l'hypovolémie qui entretient la sécrétion d'ADH. Les hyponatrémies hypotoniques hypervolémiques sont celles dont le traitement est le plus délicat car il s'agit d'un trouble complexe associant hyperhydratation intracellulaire, hyperhydratation du secteur interstitiel et hypovolémie efficace. Il faut traiter la cause sous-jacente et associer plusieurs thérapeutiques dont les effets sont contradictoires. En dehors des formes aiguës rares traitées par apport de sel, la correction de l'hyperhydratation intracellulaire repose sur la seule restriction hydrique. La restriction sodée est le plus souvent nécessaire dans ce contexte pour éviter l'inflation interstitielle. Le remplissage vasculaire est également un des éléments clés du traitement pour lutter contre l'hypovolémie efficace qui entretient le trouble. Les salidiurétiques type furosémide, en corrigeant l'hyponatrémie et l'inflation hydrosodée interstitielle, représentent un moyen thérapeutique non négligeable.

MYÉLINOLYSE CENTROPONTINE : COMPLICATION DU TRAITEMENT

Les mécanismes physiopathologiques de la MCP se précisent, ouvrant de nouvelles perspectives de traitement [137-139]. Sur le plan anatomique, il s'agit de lésions histologiques de démyélinisation axonales localisées plus particulièrement au niveau pontique, mais qui peuvent atteindre d'autres territoires du cerveau [18, 135, 136, 140, 141]. Pendant de nombreuses années, la survenue d'une MCP a été attribuée exclusivement à une correction trop rapide de l'hyponatrémie conduisant à une altération de la barrière hémato-encéphalique qui devient perméable [135, 136, 139, 142]. Le passage anormale de cytokines et de lymphocytes dans le cerveau causerait une atteinte des oligodendrocytes et une démyélinisation. D'autres facteurs semblent favoriser le développement de la MCP : l'hypoxie, l'alcoolisme chronique, la dénutrition, les brûlures et l'hypokaliémie (*voir* Tableau 68-IV) [139, 143-145]. Néanmoins, l'atteinte préférentielle des oligodendrocytes après traitement des hyponatrémies confirme le rôle majeur de pertes d'osmolytes cérébrales lors de la régulation de volume cérébral. plusieurs données supportent cette hypothèse. La recapture cellulaire d'osmolytes est plus lente dans les zones les plus touchées par la démyélinisation. L'urée prévient la MCP en favorisant la recapture plus rapide d'osmoles organiques, en particulier le myo-inositol dont l'administration atténue aussi les lésions histologiques de démyélinisation. Dans un modèle de SIADH avec hyponatrémie chronique sévère, Silver et al. [146] ont comparé deux groupes de rats : un groupe contrôle avec correction rapide de la natrémie versus un groupe traité de la même façon avec administration complémentaire de myo-inositol pendant les 24 heures de correction de l'hyponatrémie. Leurs résultats montrent qu'alors que le rythme de correction de l'hyponatrémie est identique dans les deux groupes, la survie au 7^{e} jour est de 11 % dans le groupe contrôle versus 87,5 % dans le groupe myo-inositol. Ces effets ne sont pas dus à un seul effet osmotique, puisque l'apport de mannitol ne protège pas des lésions de démyélinisation. Enfin, après une correction trop rapide de l'hyponatrémie, il est possible de limiter les lésions de démyélinisation en rediminuant la natrémie [147, 148]. Dans les années 1990, la fréquence de survenue de MCP après correction d'hyponatrémie atteignait près de 32 % des patients. Les règles de correction actuelles de l'hyponatrémie ont considérablement fait chuter cette incidence.

Le tableau clinique de la MCP est l'apparition d'une redégradation neurologique dans les 2 à 7 jours qui suivent la correction rapide d'une hyponatrémie. Ce syndrome se caractérise par une dégradation progressive, débutant par une fluctuation du niveau de conscience, puis des convulsions, pour évoluer vers un tableau de paralysie pseudobulbaire, quadriparésie et au pire de locked-in syndrome. L'évolution ultime est le plus souvent le coma végétatif ou le décès. Le diagnostic peut être confirmé par une IRM cérébrale, qui montre les lésions de démyélinisation après 2 semaines d'évolution. Le seul traitement curatif actuel reste le traitement symptomatique. L'administration de déxaméthasone pourrait limiter les lésions de MCP en protégeant l'intégrité de la barrière hépato-encéphalique [142]. Chez des rats soumis à une correction rapide d'hyponatrémie sévère, l'injection concomittante de 2 mg/kg × 2 de déxaméthasone améliorait l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique et la survie de ces animaux. Cet effet n'étaient pas observés si la déxaméthasone était administrée tardivement, dans les 6 heures qui suivaient le début de la correction de l'hyponatrémie. Toutes ces données expérimentales nécessitent cependant une confirmation clinique pour être utilisées en pratique courante.

Le traitement préventif reste le traitement le plus efficace de la MCP, en respectant les règles d'ampleur et de rapidité de correction précédemment citées. Pour certains, l'utilisation de formules permet d'évaluer le déficit en sodium et de proposer un débit de perfusion du soluté salé hypertonique [3, 5, 149, 150]. La plus simple proposée par Adrogue et al. [3] estime les modifications probables de natrémie en fonction de la quantité de sodium apportée, de la natrémie du patient et de son eau corporelle selon la formule suivante : modification de natrémie = quantité de Na perfusée – (natrémie mesurée / [eau corporelle + 1]. Une autre approche consiste à considérer que l'apport de 154 mEq/L de sodium (soit environ 1 mL/kg de NaCl 3 %) augmentera la natrémie d'environ 1 mEq/L [150]. Néanmoins, aucune de ces formules ne permet de prédiction fiable et applicable à tous les patients car elles considèrent un système clos et figé qui ne tient pas compte des volumes de distribution, des entrées et des sorties rénales concomittantes de sodium potassium et d'eau. Par ailleurs, il est bien difficile d'avoir une évaluation fiable de la totalité de l'eau corporelle (60 % du poids corporelle n'étant qu'une approximation moyenne). Ceci explique qu'il est préférable de ne pas utiliser de formules qui peuvent aboutir à une surcorrection 5 fois plus importante que ce qui était prédit. L'amplitude de correction des hyponatrémies passe obligatoirement par des examens cliniques et biologiques avec mesure de la natrémie répétée au moins toutes les 2 heures au début du traitement actif des hyponatrémies sévères [5, 135]. Le risque de surcorrection doit être anticipé dans les contextes où la cause de rétention d'eau est réversible comme chez les potomanes ou polydipsies primaires, les buveurs de bière, lors d'arrêt des médicaments responsables de SIADH ou de thiazidiques ou encore lors de traitement substitutif d'insuffisance surrénalienne [151]. Dans ces situations, le rétablissement des capacités d'excrétion rénale d'eau libre va permettre une remontée spontanée de la natrémie d'environ 2 mmol/L/h qui s'ajoutera à celle induite par l'apport de solutés salé si celui-ci est poursuivi. Le traitement actif de l'hyponatrémie doit donc être interrompu en même temps que l'arrêt des facteurs déclenchants. En cas de surcorrection, certains préconisent de faire rebaisser la natrémie en administrant de la desmopressine si la remontée de la natrémie a été trop rapide et ceci en préventif sans attendre les signes cliniques de MCP [148, 152, 153]. En l'absence d'études cliniques précises, les modalités d'administration de cette molécule sont basées sur de simples expériences cliniques qui conduisent à préconiser l'administration de 2 µg intraveineux ou sous-cutané, avec éventuellement réadministration d'une dose toutes les 6 à 8 heures en fonction de la diminution de la natrémie.

TRAITEMENTS COMPLÉMENTAIRES ET ALTERNATIFS DES HYPONATRÉMIES

Restriction hydrique (800 à 1200 mL) C'est le 1er traitement des SIADH chroniques asymptomatiques. Mais ce traitement s'avère difficile à maintenir chez les patients du fait d'un déplacement progressif du seuil de la soif vers des osmolarités plasmatiques plus basses [154]. Chez les patients hospitalisés, cette stratégie est également difficile à mettre en œuvre face à la nécessité d'apports liquidiens et nutritionnels. Ainsi, la restriction hydrique est souvent insuffisante pour corriger ces hyponatrémies.

Déméclocycline Elle agit en induisant un diabète insipide néphrogénique, mais cet effet est inconstant [78, 124, 154]. Ce traitement reste controversé car son efficacité et son délai d'action (2 à 6 jours) demeurent imprévisibles. Par ailleurs, cette molécule est néphrotoxique.

Lithium Il induit lui aussi un diabète insipide néphrogénique chez 30 % des patients en diminuant l'expression des AQP 2. Cet agent a aussi une efficacité imprévisible et n'est donc plus utilisé, d'autant plus qu'il a une marge thérapeutique étroite et qu'il est neurotoxique et néphrotoxique [78, 124, 154].

Furosémide Il peut aider au traitement des SIADH surtout si les urines sont très concentrées [78, 124, 154]. Néanmoins, son efficacité reste discutée.

Urée Il s'agit d'un traitement efficace qui atténue le rsique de MCP [78, 124, 154]. Dans une étude récente, Decaux et al. [155] ont montré que l'administration d'urée à la posologie de 15 à 120 g/j per os ou par la sonde gastrique, permettait une normalisation efficace et sans complication d'hyponatrémies modérées (120-134 mmol/L). À la posologie de 0,5 à 1 g/kg/j sans restriction hydrique majeure, il permet aussi une normalisation des hyponatrémies sévères acquises en réanimation avec récupération neurologique rapide sans complication.

Antagonistes des récepteurs à la vasopressine Ces antagonistes non peptidiques de l'AVP constituent le groupe des « vaptans » [7, 10, 83, 100, 156-160]. Leur administration dépend de leur degré de sélectivité sur les récepteurs de l'AVP. Les antagonistes V1aR induisent une vasodilatation, ceux des V2R appelés « aquarétiques » préviennent spécifiquement la réabsorption rénale d'eau permettant de corriger efficacement l'hyponatrémie. Plusieurs études ont montré l'efficacité des antagonistes V2R pour corriger l'hyponatrémie chronique des patients avec SIADH en toute sécurité. C'est ainsi que les aquarétiques sont considérés, de nos jours, comme une option thérapeutique des hyponatrémies chroniques. Deux molécules sont actuellement commercialisées : le Tolvaptan®, antagoniste spécifique V2R sous forme orale, et le Conivaptan®, antagoniste mixte V1R/V2R sous forme injectable intraveineuse. Une étude récente (SALT) a comparé les effets du Tolvaptan® administré pendant 30 jours (15 à 60 mg/j) à ceux d'un placebo chez des patients avec hyponatrémie normo- ou hypervolémique [19]. La natrémie des patients sous Tolvaptan® se corrigeait dès la 4e heure et pendant

toute la durée du traitement, alors que le gourpe placebo restait hyponatrémique. Peu d'effets secondaires étaient observés en dehors de la soif, de la sécheresse de la bouche et d'une polyrurie. Une étude plus récente a confirmé l'efficacité et la sécurité d'un tel traitement au long cours chez 111 patients, avec une efficacité plus marquée dans les hyponatrémies normovolémiques par rapport aux hypervolémiques [161]. L'efficacité du Tolvaptan® pour corriger l'hyponatrémie des SIADH a aussi été confirmée par deux études cliniques [162, 163]. En revanche, du fait d'un risque d'aggravation d'un syndrome hépatorénal, cet agent n'est pas recommandé dans les hyponatrémie avec cirrhose. Il est aussi contre-indiqué dans les hyponatrémies hypovolémiques du fait de ses effets vasodilatateurs. L'antagoniste V1R/V2R, le Conivaptan®, actuellement seule forme injectable commercialisée, semble plus particulièrement adapté aux hyponatrémies hypervolémiques de l'insuffisance cardiaque congestive [136, 158, 164-166]. Néanmoins, l'étude EVEREST n'a pas montré de bénéfice sur la mortalité et la morbidité à long terme [167]. Malgré ces données cliniques limitées, les dernières recommandations de la *Food drug administration* (FDA) proposent l'utilisation préférentielle d'antagonistes mixtes V1R/V2R pour traiter les hyponatrémies normovolémiques (SIADH) et hypervolémiques de l'insuffisance cardiaque [133]. Ces molécules doivent être utilisées sur des périodes courtes de 4 jours en intraveineux, en milieu hospitalier avec un bolus de 20 mg en dose de charge sur 30 minutes, suivi d'une perfusion de 20 mg/j à la seringue électrique sur une voie veineuse centrale. Si la remontée de la natrémie est insuffisante, la posologie peut être doublée à 40 mg/j. Le traitement sera au contraire arrêté si la correction de l'hyponatrémie est trop rapide. Les antagonistes sélectifs V2R per os sont préconisés pour traiter les hyponatrémies chroniques du SIADH et de la cirrhose. Aucun cas de MCP n'est décrit à ce jour avec ces molécules, mais les hyponatrémies traitées sont asymptomatiques [160]. Dans tous les cas, les règles de correction des hyponatrémies s'appliquent de la même façon si on utilise les vaptans. Ces molécules n'ont aucune place à ce jour dans le traitement des hyponatrémies aiguës symptomatiques dont le traitement de référence reste l'apport de solutés salés hypertoniques.

Déshydratations intracellulaires par hypernatrémie

Les hypertonies plasmatiques peuvent résulter d'une hypernatrémie ou d'une hyperglycémie. Dans ce chapitre ne seront développés que les déshydratations intracellulaires en rapport avec une hypernatrémie. Les déshydratations intracellulaires induites par une hyperglycémie aiguë (acidocétose diabétique ou syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaires) font l'objet d'un autre chapitre de ce livre.

Épidémiologie – Diagnostic positif

Définie par une valeur supérieure à 145 mmol/L, l'hypernatrémie est moins fréquente que l'hyponatrémie car elle est normalement prévenue par la soif. Son incidence est estimée à 1 % des patients âgés, 9 % des patients admis en réanimation et près de 15 % des patients au cours de leur hospitalisation en réanimation [168]. Néanmoins certaines situations ne permettent pas la mise en route efficace de ce mécanisme de régulation soit parce qu'il est altéré (personnes âgées, défaut de sensation de la soif), soit parce que l'accès aux boissons est impossible (altération de l'état de conscience, interdiction de prise de boisson péri-opératoire non compensée) [4, 20, 24, 111, 169]. Ce trouble est grevé d'une lourde mortalité allant de 40 à 70 % [111, 131, 170-172]. Néanmoins, il est souvent difficile de distinguer le rôle direct de l'hypernatrémie de celui de la sévérité des pathologies associées ou sous jacentes [168, 171]. Ainsi, Snyder et al. [171] ont trouvé un risque 20 fois plus important chez les patients hospitalisés avec hypernatrémie comparé à des patients appariés pour l'âge. Le risque de décès serait aussi plus important chez les patients qui développent leur hypernatremie au cours de leur hospitalisation comparé à ceux qui sont admis avec [168]. Dans une étude récente, Hoorn et al. [173] ont montré qu'une hypernatrémie supérieure à 150 mmol/L était un facteur indépendant de mortalité. L'hypernatrémie entraîne toujours une hypertonie plasmatique et donc une déshydratation intracellulaire. Il existe 3 mécanismes d'apparition d'hypernatrémie qui induisent différentes modifications du VEC (Tableau 68-V) [2, 4, 6, 111, 168-170].

Les hypernatrémies à VEC normal ou normovolémiques sont dues à des pertes en « eau pure ». Le capital sodé de l'organisme est conservé de sorte que le VEC est normal.

Les hypernatrémies à VEC diminué ou hypovolémiques sont dues à des pertes hypotoniques, de sorte que la déshydratation intracellulaire s'associe à une diminution notable du VEC.

Les hypernatrémies à VEC augmenté ou hypervolémiques sont dues à la rétention de sodium dans le secteur extracellulaire, ce qui entraîne à la fois une déshydratation intracellulaire et une hypervolémie.

Diagnostic de gravité des hypernatrémies

La gravité de l'hypernatrémie est essentiellement liée au retentissement du trouble sur le volume cérébral, donc à sa rapidité

Tableau 68-V Principales causes des hypernatrémies en fonction du volume extracellulaire.

Avec VEC normal (capital sodé normal)	*Avec VEC augmenté (capital sodé augmenté)*	*Avec VEC diminué (capital sodé diminué)*
Perte d'eau	**Apports excessifs de sel**	**Perte de sel et d'eau prédominant sur l'eau**
– **Diabètes insipides centraux et néphrogéniques** = OsmU basse – Hypodipsie primaire = OsmU élevée – Hypernatrémie essentielle = OsmU normale mais inappropriée	– **Iatrogènes** – **Accidentels** = OsmU élevée	• **Pertes rénales : OsmU basse** – polyuries osmotiques • **Pertes extrarénales : OsmU élevée** – pertes digestives – pertes cutanées – pertes pulmonaires

OsmU : osmolarité urinaire ; VEC : volume extracellulaire.

d'installation. Elle dépend aussi de certains facteurs qui sont susceptibles d'altérer l'osmorégulation cérébrale. Le diagnostic de gravité est avant tout clinique et repose sur la sévérité des signes de déshydratation intracellulaire, en particulier les signes neurologiques et d'hypovolémie circulante. L'interrogatoire précisant les antécédents, les prises médicamenteuses, la notion de maladies connues, ainsi que le contexte peuvent orienter le diagnostic entre hypernatrémie aiguë symptomatique (< 48 h) et chronique asymptomatique. Les signes de déshydratation intracellulaire sont les suivants [2, 4, 6, 111, 168-170] :

– **la soif** s'associe à une sécheresse des muqueuses. Mais ce signe peut être pris en défaut en cas d'hypodipsie ou de troubles de conscience ;

– **la perte de poids** permet d'estimer l'importance du déficit hydrique, mais le poids peut rester stable ou même s'élever lorsque l'hypertonie s'associe à une augmentation du VEC ;

– **les signes neurologiques** sont dominés par les troubles de conscience, allant de la simple obnubilation au coma profond. La sévérité des signes neurologiques dépend avant tout de l'importance de la déshydratation cérébrale. Elle est donc essentiellement liée à la rapidité d'installation de l'hypertonie plasmatique. Dans les hypernatrémies aiguës, les signes neurologiques apparaissent sous forme d'agitation et d'irritabilité. À un stade plus avancé, le tableau est dominé par une ataxie, un nystagmus, des tremblements des extrémités et des troubles de conscience à type d'obnubilation et stupeur. Puis le coma devient de plus en plus profond, associé à des crises tonicocloniques et pouvant évoluer vers le décès. Les lésions anatomiques responsables des signes neurologiques peuvent être de type hémorragique par rupture des ponts vasculaires ou thrombotiques par hypercoagulabilité [2, 170] ;

– **les autres signes** : la fièvre, la dyspnée ainsi qu'une rhabdomyolyse peuvent être observées, mais il est souvent difficile de savoir si elles sont cause ou conséquence du trouble. Les autres signes cliniques dépendent de l'état d'hydratation du VEC.

En fait aucun signe clinique n'est spécifique, de sorte que le diagnostic et le traitement sont souvent tardifs, ce qui explique en partie la lourde mortalité et l'importance des séquelles, d'autant qu'il existe souvent une pathologie sous-jacente associée [2, 4, 169].

Diagnostic étiologique des hypernatrémies

(*voir* Tableau 68-V)

HYPERNATRÉMIES À VEC NORMAL

Elles regroupent 3 grandes causes.

• **Les diabètes insipides** [2- 6, 111, 169, 174] : ils se manifestent par le syndrome polyurie-polydipsie. Les urines sont anormalement diluées. Le diabète insipide central est dû à un défaut de sécrétion d'ADH par atteinte du système nerveux central. Mais, dans la majorité des cas, il existe aussi un défaut de la sensation de soif par atteinte combinée des osmorécepteurs de la soif. Ainsi, l'hypernatrémie ne peut apparaître que si ces 2 mécanismes sont présents ou si l'accès aux boissons est impossible. La différence entre diabète insipide central et néphrogénique peut être apportée par l'administration intranasale de desmopressine qui va augmenter de 50 % l'osmolarité urinaire en cas de cause centrale alors qu'elle ne changera pas en cas de cause néphrogénique. Toutes les atteintes du système nerveux central (traumatiques, vasculaires, postopératoires, tumorales, etc.) peuvent induire un diabète insipide central. Le diabète insipide néphrogénique peut être héréditaire, en rapport avec une mutation génétique des récepteurs VR2 ou des canaux aquaporines 2. Il peut aussi être acquis, secondaire à une hypokaliémie ou une hypercalcémie, à la prise de lithium, d'antifungiques, d'antibiotiques ou encore d'antiviraux ou d'agents antimitotiques [111].

• **L'hypodipsie primaire** est en rapport avec une anomalie de la sensation de soif alors que le stimuli est normalement présent. L'osmolarité et la densité urinaires sont élevées traduisant une réponse rénale appropriée à l'OsmP [2-6, 170].

• **L'hypernatrémie essentielle** correspond à des seuils de sécrétion d'ADH et de soif anormalement élevés. L'osmolarité urinaire est trop basse par rapport à l'OsmP.

HYPERNATRÉMIES À VEC DIMINUÉ

Le diagnostic étiologique est orienté par le contexte, l'ionogramme sanguin et surtout l'OsmU. Si l'OsmU est basse, les pertes sont d'origine rénale : ce sont les polyuries osmotiques qui peuvent être dûes à la présence de sucres ou d'urée dans les urines ou à l'utilisation de diurétiques. Si l'OsmU est élevée, les pertes sont d'origine extrarénale, c'est-à-dire principalement d'origine gastro-intestinale ou cutanée.

HYPERNATRÉMIES À VEC AUGMENTÉ

Elles sont secondaires à des erreurs thérapeutiques ou à des intoxications volontaires [2-6, 170]. Les causes les plus fréquentes sont l'administration de solutés salés hypertoniques ou de bicarbonate de sodium. Le tableau clinique est évocateur devant des signes de déshydratation intracellulaire sévères du fait de la brutalité d'installation de l'hypertonie. L'expansion brutale du VEC se manifeste souvent par un œdème pulmonaire ou des signes d'ICC.

Hypernatrémies et contexte chirugical

Quel que soit le contexte de survenue, et indépendamment du type de chirurgie, l'âge et l'infection jouent un rôle déterminant. Le risque d'hypernatrémie augmente considérablement chez le sujet âgé dont la sensation de soif et les capacités de concentration des urines sont diminuées. Souvent s'associe une infirmité, une démence ou tout simplement une négligence dans la prise en charge. L'infection et l'hyperthermie constituent aussi des facteurs favorisants, tout comme l'administration de diurétiques. Les hypernatrémies surviennent dans 22 % des cas dans les suites postopératoires de neurochirurgie et de chirurgie abdominale. Dans la moitié des cas, celle-ci se développe dans les 5 jours postopératoires. La chirurgie abdominale expose au risque de pertes hypotoniques excessives dont plusieurs mécanismes se potentialisent : pertes digestives pré-opératoires (vomissements, diarrhée), pertes hydriques peropératoires, pertes digestives postopératoires (aspiration gastrique, fistules digestives) non ou mal compensées. Dix-huit pour cent des diabètes insipides centraux sont consécutifs à une intervention neurochirurgicale ou un traumatisme crânien et surviennent précocement dans les 12 à 24 heures postopératoires pour disparaître dans les 5 jours à quelques semaines.

Traitement des hypernatrémies

Le traitement repose sur le traitement préventif et spécifique étiologique. Le traitement symptomatique dépend bien sûr de la cause mais surtout de la sévérité de la symptomatologie donc de la rapidité d'installation de l'hypernatrémie et de l'état d'hydratation du VEC. Ainsi, les deux objectifs du traitement sont :

1) rétablir ou maintenir le VEC en particulier la volémie circulante afin de préserver la perfusion tissulaire : c'est la priorité thérapeutique absolue qui prime sur la correction de l'hypertonie plasmatique [2-6, 111, 169, 170] ;

2) corriger l'hypertonie plasmatique par des solutés hypotoniques [2-6, 169, 170]. La conduite thérapeutique vis-à-vis de la nature, la voie et la vitesse d'administration des solutés dépendent principalement de la rapidité d'installation, donc de la sévérité des signes neurologiques en rapport avec l'hypertonie plasmatique.

En cas d'hypernatrémie aiguë symptomatique, une correction rapide semble nécessaire et efficace. Elle fait appel à l'utilisation de solutés hypotoniques tels que sérum salé à 0,45 % ou glucosé à 5 % ou 2,5 %. La voie IV est indispensable en cas de troubles neurologiques, de stase gastrique ou d'iléus paralytique. La baisse de la tonicité plasmatique ne doit cependant pas excéder 5 mosm/L/h. Il est possible de guider la réhydratation intracellulaire initialement par la formule : déficit hydrique = eau corporelle × ([natrémie / 140] – 1), mais les mêmes réserves que celles utilisées pour l'hyponatrémie sont nécessaires. Dans les hypernatrémies chroniques asymptomatique, la normalisation de la tonicité plasmatique peut se faire grâce à des solutés hypotoniques ou isotoniques, ces derniers étant de toute façon hypotoniques par rapport à la tonicité du patient, permettant une correction certes plus lente, mais efficace du trouble. Si l'état de conscience est suffisant, la voie orale peut être préférable car elle permet une correction plus lente et plus régulière de l'hypertonie plasmatique, minimisant les risques de surcorrection et donc d'œdème cérébral [2-6, 169, 170]. La vitesse de correction doit impérativement être lente et la prudence est encore plus grande chez le sujet âgé ou chez le sujet à risque d'hypertension intracrânienne. La baisse de la tonicité plasmatique ne doit pas excéder 2,5 mosm/L/h et la normalisation ne doit pas être obtenue en moins de 72 heures. Dans tous les cas, il ne faut jamais rechercher la correction totale de l'hypertonie plasmatique. Si ces précautions ne sont pas respectées, le risque de survenue d'intoxication isotonique par l'eau avec œdème cérébral est important.

Parallèlement au traitement de la déshydratation intracellulaire, il est nécessaire de rétablir un VEC normal. La 1re étape thérapeutique des hypernatrémies à VEC diminué reste le rétablissement de la volémie circulante par administration de solutés salés. Si l'hypernatrémie est asymptomatique, le sérum salé isotonique (0,9 %) peut s'avérer suffisant car il est tout de même hypotonique par rapport au plasma et la normalisation du VEC peut rétablir les capacités rénales de concentration des urines. La baisse de la natrémie ne doit pas excéder 0,5 à 1 mmol/L/h et une variation totale de plus de 15 mmol/L sur 24 heures. Si l'hypernatrémie est aiguë symptomatique, le soluté peut être du glucosé ou du salé hypotoniques. Quel que soit le choix, la baisse de la natrémie ne doit pas excéder 2 mmol/L/h et 25 mmol/L sur 24 heures. Dans tous les cas, il ne faut pas atteindre de normalisation totale de la natrémie au risque d'une surcorrection. Le traitement s'arrêtera dès que la natrémie atteindra 147 à 150 mmol/L. Dans les hypernatrémies à VEC normal, il n'est plus nécessaire de rétablir la volémie, de sorte que l'utilisation de solutés salés n'est plus une nécessité et les solutés glucosés peuvent se justifier. En cas d'hypernatrémie à VEC augmenté, la 1re urgence est de traiter la cause, donc d'arrêter l'administration intempestive de solutés salés hypertoniques. Si l'hypernatrémie est asymptomatique, cette seule thérapeutique s'avère le plus souvent suffisante, surtout si la fonction rénale est normale. En cas d'insuffisance rénale, le traitement peut faire appel aux diurétiques de l'anse et/ou aux techniques d'épuration extrarénale.

Conclusion

La tonicité plasmatique, induite par les seules osmoles actives, est l'unique paramètre qui permet de définir l'état d'hydratation intracellulaire. Toute hypotonie plasmatique conduit à une hyperhydratation intracellulaire et inversement. La sécrétion d'ADH et la soif sont les deux principaux mécanismes de régulation de la balance hydrique et donc de la tonicité plasmatique. Le capital sodé définit le volume extracellulaire. Il est principalement régulé par le système rénine-angiotensine-aldostérone et les peptides natriurétiques.

Les fausses hyponatrémies hypertoniques (hyperglycémie) s'associent à une déshydratation intracellulaire. Seules les hyponatrémies hypotoniques ou vraies hyponatrémies induisent une hyperhydratation intracellulaire avec risque d'œdème cérébral. La sévérité de l'encéphalopathie hyponatrémique, témoin de l'œdème cérébral détermine le degré d'urgence de correction de l'hyponatrémie. Le diagnostic étiologique de ces hyponatrémies repose sur l'évaluation du volume extracellulaire qui peut être normal, augmenté ou diminué. La cause la plus fréquente d'hyponatrémie à VEC normal est le SIADH. L'administration de diurétiques thiazidiques est une cause fréquente d'hyponatrémie à VEC diminué. L'hyponatrémie avec signes neurologiques est une urgence thérapeutique dont l'objectif est de remonter la natrémie jusqu'à disparition des signes neurologiques graves avec du sérum salé hypertonique. Dans tous les cas, la rapidité de correction doit être maîtrisée pour prévenir la survenue de myélinolyse centropontine.

Toute hypernatrémie s'associe à une hypertonie plasmatique donc à une déshydratation intracellulaire. Les diabètes insipides sont les causes les plus fréquentes d'hypernatrémies à VEC normal. Les hypernatrémies à VEC diminué sont souvent secondaires à des polyuries osmotiques. Le traitement des hypernatrémies consiste en l'administration de solutés hypotoniques en maîtrisant la rapidité de correction du trouble.

Plusieurs concepts physiopathologiques permettent d'aborder l'équilibre acidobasique de l'organisme. Quel que soit celui retenu, l'interprétation d'un trouble acidobasique nécessite une analyse structurée par étapes successives basées sur certains outils biologiques. La démarche diagnostique des anomalies de l'équilibre acide-base repose sur une approche clinicobiologique qui aboutit au diagnostic positif et étiologique du trouble, élément indispensable au traitement symptomatique et étiologique.

Troubles acidobasiques

Définitions et concepts physiopathologiques

Définitions

Le pH d'une solution exprime un potentiel chimique de protons [H^+], témoin du gain ou de la perte d'hydrogène. Cette concentration en [H^+] s'exprime en pratique par le pH qui est facilement et directement mesurable (mesure d'une différence de potentiel électrique grâce à un appareil, le pH-mètre). Mathématiquement, le pH est le rapport entre un acide non dissocié (AH) et sa forme dissociée en sel d'anion (A^-), qui est déterminé par le degré de dissociation de l'acide dans la solution. Celui-ci est fonction

de la constante de dissociation Ka : Ka = ([H^+]/[A^-]) / [HA] [175-177]. Appliqué au plasma sur le système tampon acide carbonique-bicarbonates, la formule devient la fameuse équation d'Henderson-Hasselbalch [175-177, 180-182] : pH = 6,10 + $\log_{10}$ ([HCO_3^-] / [αPCO_2]) ; 6,10 étant le pKa plasmatique, α le coefficient de solubilité du CO_2, PCO_2 le reflet de l'acide carbonique (H_2CO_3) basée sur la relation :

$$H^+ + HCO_3^- \underset{\text{Spontanée}}{\longleftrightarrow} H_2CO_3 \underset{\text{Anhydrase carbonique}}{\longleftrightarrow} CO_2 + H_2O$$

Cette équation d'Henderson-Hasselbalch reste la plus utilisée, mais tous les acides plasmatiques contribuent au pH plasmatique et répondent à la même formule mathématique, chacun d'entre eux ayant sa propre constante de dissociation (Tableau 68-VI).

Concepts physiopathologiques de l'équilibre acide base

CONCEPT D'HENDERSON-HASSELBALCH

Ce concept est fondé sur le rôle quasi exclusif du bicarbonate plasmatique et sa relation avec les acides forts au niveau plasmatique. Dans cette approche, les variations de pH plasmatique sont la conséquence de variations des bicarbonates plasmatiques (trouble métabolique) ou de la $PaCO_2$ (trouble respiratoire) [178-182]. Bien que mathématiquement exacte, l'équation d'Henderson-Hasselbalch omet de nombreux paramètres impliqués dans l'équilibre acide base :

– la présence de tampons non volatils non bicarbonates tels que albumine, globuline, phosphore ou citrate ;

– l'implication des acides faibles (albuminate, phosphate) ;

– la dépendance mathématique entre bicarbonates-acide carbonique et PCO_2.

BASE EXCESS (BE) DE SIGGAARD-ANDERSEN

Dans les années 1950, Siggaard-Andersen propose une évaluation pragmatique et globale des troubles acidobasiques (TAB) avec le BE qui se définit comme la quantité d'acide (ou de base) forte (en mEq/L) nécessaire pour ramener à un pH à 7,40 un sang oxygéné et maintenu à 37 °C en présence d'une PCO_2 à 40 mmHg [177, 183, 184]. Si le pH plasmatique est égal à 7,40 avec une $PaCO_2$ à 40 mmHg, le BE sera égal à 0. Par rapport à l'équation d'Henderson-Hasselbalch, le BE s'affranchit des variations de PCO_2. Il permet donc une bonne évaluation globale de la charge acide ou alcaline du plasma car il tient compte de tous les tampons non volatils extracellulaires. Grâce à des nomogrammes, le BE est directement calculé par les machines à gaz du sang. Malgré ces avantages et sa simplicité, le BE présente également des limites [176]. Il reste une mesure in vitro qui ne tient pas compte :

– des modifications de $PaCO_2$ induites physiologiquement par un TAB métabolique ;

– de la continuité entre le secteur vasculaire et le secteur interstitiel dont le pouvoir tampon est moindre, ce qui surestime le BE.

Pour s'affranchir de ce problème, il est possible de calculer le standard BE (SBE) qui prend en compte une concentration en hémoglobine de 5 g/L, concentration théorique qu'aurait l'hémoglobine si elle se distribuait dans le même volume que le bicarbonate. Malgré ces ajustements, le SBE reste une mesure globale qui ne permet pas de distinguer les variations des acides forts de celles des acides faibles. Il procure une idée globale de l'acidité (ou alcalinité) du sang sans discriminer la cause initiale du trouble de sa compensation.

CONCEPT DE STEWART

À la fin des années 1970, P. Stewart développe une approche physicochimique de l'équilibre acide-base. Dans ce concept, les variations de pH sont la conséquence des variations du degré de dissociation de la solution. Ainsi, une substance est acide car elle augmente la dissociation de l'eau (en augmentant la production d'H^+ ou sa liaison aux ions OH^-) et inversement pour une base [185-186]. Au niveau plasmatique, la dissociation de l'eau donc la concentration en H^+ obéit au respect simultané de trois principes physicochimiques :

– le principe de l'électroneutralité selon lequel l'ensemble des charges positives est égal à celui des charges négatives ;

Tableau 68-VI Principaux acides plasmatiques, leur constante de dissociation pKa et leur relation mathématique avec le pH.

Acides plasmatiques	*pKa*	*Formule du pH plasmatique*
Acides forts		*pH = pKa + $\log_{10}$ (anion A^- / acide AH)*
Lactate	3,7-3,9	pH = 3,9 + $\log_{10}$ [lactate$^-$ / acide lactique]
Sulfate	0,3-2,0	pH = 0,3 + $\log_{10}$ [sulfate$^-$ / acide sulfurique]
Pyruvate	2,3-2,5	pH = 2,3 + $\log_{10}$ [pyruvate$^-$ / acide pyruvique]
Acéto-acétate	3,6	pH = 3,6 + $\log_{10}$ [acéto-acétate$^-$ / acide acéto-acétique]
β-hydroxybutyrate	4,3	pH = 4,3 + $\log_{10}$ [β-hydroxybutyrate$^-$ / acide butyrique]
Succinate	5,2-5,6	pH = 5,2 + $\log_{10}$ [succinate$^-$ / acide succinique]
Citrate	1,7-6,4	pH = 1,7-6,4 + $\log_{10}$ [citrate$^-$ / acide citrique]
Ammoniaque (NH_4^+)	9,2-9,3	pH = 9,2 + $\log_{10}$ [ammoniaque$^-$ / ammonium]
Acides faibles		
Bicarbonate	6,0-6,4	pH = 6,10 + $\log_{10}$ [HCO_3^- / (0,03 × $PaCO_2$)]
Phosphate	6,7-6,8	pH = 6,80 + $\log_{10}$ [HPO_4^{2-} / HPO_4^-]
Albuminate	7,6	pH = 7,60 + $\log_{10}$ [albuminate$^-$ / albumine]
Protéinates	6,8	pH = 7,60 + $\log_{10}$ [protéinate$^-$ / protéine]

– la loi de conservation de masse selon laquelle toute substance en solution aqueuse reste constante. Ainsi, pour un acide faible $[HA] + [A^-] = [Atot]$;

– l'équilibre de dissociation électrochimique : le degré de dissociation des molécules en solution aqueuse dépend de la constante de dissociation K. Pour les ions forts, le pK est éloigné du pH, de sorte que l'ion est quasi complètement dissocié. Ainsi, le lactate anion fort contenu dans le plasma, se trouve donc presque exclusivement sous forme dissociée et la forme acide lactique est quasi virtuelle. Les ions faibles, dont le pK est proche du pH, voient leur degré de dissociation varier selon le pH : plus le pH s'éloigne du pK, plus la forme dissociée sera importante. Dans tous les cas, le pH est calculé selon l'équation $pH = pKa + \log_{10} ([A^-] / [Atot] - [A^-])$ (*voir* Tableau 68-VI).

Dans cette optique, les variations de pH plasmatique ne peuvent être induite que par une variation de l'une (ou plusieurs) des 3 variables indépendantes suivantes [186, 190, 191] :

– la différence de charge entre tous les cations et anons forts plasmatiques classiquement appelée *strong ion difference* ou SID ;

– la $PaCO_2$, variable capitale puisqu'il s'agit du seul système tampon ouvert via la ventilation ;

– la masse totale des acides faibles appelée Atot.

Du fait de leur dépendance mathématique, les variations de bicarbonates ne sont pas une cause possible de modification du pH, mais une simple conséquence de modifications d'une (ou plusieurs) des trois variables indépendantes précedemment citées. Les ions forts peuvent être produits ou éliminés, mais les ions faibles H^+ et OH^- sont générés ou consommés en fonction du degré de dissociation de l'eau plasmatique. Une augmentation de $[Cl^-]$ accroit la dissociation de l'eau plasmatique et donc génère des ions $[H^+]$; à l'inverse une augmentation de $[Na^+]$ diminue la dissociation de l'eau plasmatique et se lie aux ions $[H^+]$.

Équilibre acide base de l'organisme et sa régulation

Notions générales et systèmes tampons

La charge acide de l'organisme la plus importante est issue du CO_2 (acide carbonique) qui correspond à une charge de 15 à 20 000 mEq/j. La production de lactate est d'environ 1500 mEq/j qui sera normalement métabolisé en bicarbonate et finalement aboutira à une charge acide en CO_2 d'environ 4500 mEq/j. La charge en acides fixes non volatils, qui provient principalement du métabolisme protidique, produit 100 à 150 mEq/j. L'ensemble aboutit à une production d'ions $[H^+]$ de 15 à 25 000 mEq/j. La stabilité du pH est obtenue grâce à des systèmes de régulation dont la nature, le délai de mise en route et l'efficacité sont variables. Les systèmes tampons sont des couples de molécules non dissociées/dissociées capables de capter ou relarguer des protons dans un système clos. Ces tampons sont dits volatils s'ils sont éliminés par le poumon (CO_2), non volatils s'ils sont excrétés par le rein. Leur nature et leur concentration varie selon les organes et leur localisation [176, 178, 179, 190, 192]. Alors que le bicarbonate/CO_2 représente le système tampon essentiel en système ouvert, en système clos ce sont les acides faibles qui permettent à 93 % de réguler le pH. Ceci explique qu'en cas de TAB métabolique, la régulation se fasse très rapidement grâce à des modifications de ventilation. En revanche lorsque le TAB est initié par des anomalies ventilatoires, les tampons non volatils acides faibles (protéines) sont la première ligne de régulation mise en route très rapidement, en attendant d'être complétée plus lentement par l'excrétion rénale des ions forts.

Le tampon extracellulaire (interstitiel et plasmatique) majeur est le tampon bicarbonate/acide carbonique. Malgré un pKa peu favorable (6,1), ce tampon est primordial car il est le seul système ouvert permettant une réelle élimination du CO_2 par le poumon. Les autres tampons plasmatiques non volatils sont aussi des acides faibles comme les protéinates et le phosphate (*voir* Tableau 68-VI). Les globules rouges possèdent un système tampon particulier qui est celui de l'hémoglobine/hémoglobinate dont le pKa est de 6,8. Les protéines représentent le système tampon essentiel du cytoplasme cellulaire. Du fait de sa forte diffusibilité transmembranaire, le CO_2 produit par la cellule est en permanence évacué vers le secteur extracellulaire, puis dans les poumons, évitant l'acidose intracellulaire. En revanche, toute augmentation du CO_2 dans le secteur extracellulaire (acidose respiratoire) peut induire une acidose intracellulaire par pénétration passive de CO_2. La régulation du pH intracellulaire repose également sur des modifications du SID intracellulaire, secondaires à des mouvements transmembranaires des ions forts. Ceux-ci sont réalisés par des systèmes de cotransports ou d'échangeurs activés par des pompes ou à travers des canaux.

Régulation du pH de l'organisme

Indépendamment des systèmes tampons, plusieurs organes sont impliqués dans la régulation de l'équilibre acide-base plasmatique (Figure 68-9). Le poumon joue un rôle fondamental en éliminant de façon quasi instantanée l'acide volatil CO_2. Cette élimination (VCO_2) dépend du CO_2 produit, de la ventilation alvéolaire (VA) et du débit cardiaque (Qc) : $(VCO_2) = VA \times (k \times PaCO_2)$, k étant le facteur de conversion de pression en volume. Ainsi, la VCO_2 augmente et la $PaCO_2$ diminue si VA et/ou le Qc augmentent, et inversement. Comme le CO_2 est extrêmement diffusible à travers les membranes, il est aisé de comprendre l'impact majeur et immédiat de modifications respiratoires aiguës sur le pH plasmatique.

Le rein intervient dans la régulation acide-base du plasma via la détermination des concentrations plasmatiques des ions forts [175, 176, 179]. C'est l'excrétion-réabsorption de chlore qui est le mécanisme principal de régulation. En cas d'acidose par baisse du SID, le rein va filtrer et excréter du Cl^-, conduisant à une baisse du SID/pH urinaires et une remontée du SID/pH plasmatiques, et inversement. La classique acidité titrable longtemps considérée comme une élimination de protons dans les urines n'est en fait que le reflet d'une excrétion urinaire d'anions forts plus importante que celle des cations forts. Les classiques tampons urinaires, urée et phosphates, ne jouent qu'un rôle négligeable dans la régulation du pH plasmatique du fait de leur très faible concentration plasmatique. L'excrétion d'ammoniaque (NH_4^+) issue de la glutamine est couplée à celle du Cl^-, d'où l'effet alcalinisant. Le foie (et accessoirement le muscle) intervient indirectement en modulant différentes voies métaboliques [193-195]. Il a un effet acidifiant en produisant du CO_2 issu de l'oxydation des lipides et des glucides. Le métabolisme des acides organiques tels que corps cétoniques, lactate ou citrate aboutit à la production de bicarbonate de sodium, ce qui engendre *in fine* une augmentation du SID et donc du pH. Le métabolisme des acides aminés peut aboutir à la production d'urée ou de glutamine. La glutamine est le substrat nécessaire à la formation de NH_4^+ au niveau rénal.

Le tube digestif est également fortement impliqué dans l'équilibre acide-base de l'organisme, en éliminant ou réabsorbant de grandes quantités d'ions forts dans les liquides digestifs (*voir* Figure 68-9) [176]. Au niveau de l'estomac, le chlore plasmatique est sécrété dans le liquide gastrique, mais de nouveau réabsorbé au niveau du grêle, aboutissant à un échange neutre pour le pH. Néanmoins, en cas de vomissements importants, la perte chlorée persiste et va induire une élévation du SID donc du pH plasmatique c'est-à-dire une alcalose métabolique. L'intestin grêle est un lieu majeur de réabsorption de Na^+ et Cl^-. Le côlon est essentiellement impliqué dans l'élimination de Na^+ et K^+ dans les selles, ce qui diminue le SID plasmatique. De ce fait, les diarrhées importantes augmentent ce phénomène et sont responsables d'une acidose métabolique.

Au total : Le pH plasmatique dépend du SID, de la $PaCO_2$ et des Atot. Le poumon régule fortement et rapidement le pH plasmatique via le tampon volatil CO_2. Comme le CO_2 est hautement diffusible à travers les membranes cellulaires, le poumon intervient fortement dans la régulation du pH intracellulaire. Le rein agit plus lentement en modifiant les concentrations d'ions forts et donc le SID. Ceci explique l'impact immédiat et profond des modifications respiratoires aiguës sur le pH plasmatique, alors que les modifications de pH induites par des troubles respiratoires chroniques laissent le temps au rein de jouer son rôle de régulation. À l'inverse les troubles acidobasiques métaboliques entraînent une modification immédiate de la ventilation alvéolaire, permettant une adaptation du CO_2 plasmatique ; c'est la réponse ventilatoire classique. La classification des TAB selon Henderson-Hasselbalch se fait sur les trois paramères que sont le pH, les bicarbonates et la $PaCO_2$; celle de Stewart repose sur les trois variables indépendantes que sont le SID, les acides faibles et la $PaCO_2$ (Tableau 68-VII).

Interprétation d'un trouble acidobasique

Outils du diagnostic

Le diagnostic d'un TAB impose un interrogatoire pour reconstituer l'histoire du patient et un examen clinique du patient. Mais les données biologiques sont indispensables et doivent être issues de la mesure des gaz du sang et du ionogramme sanguin réalisés simultanément au niveau artériel (Tableau 68-VIII).

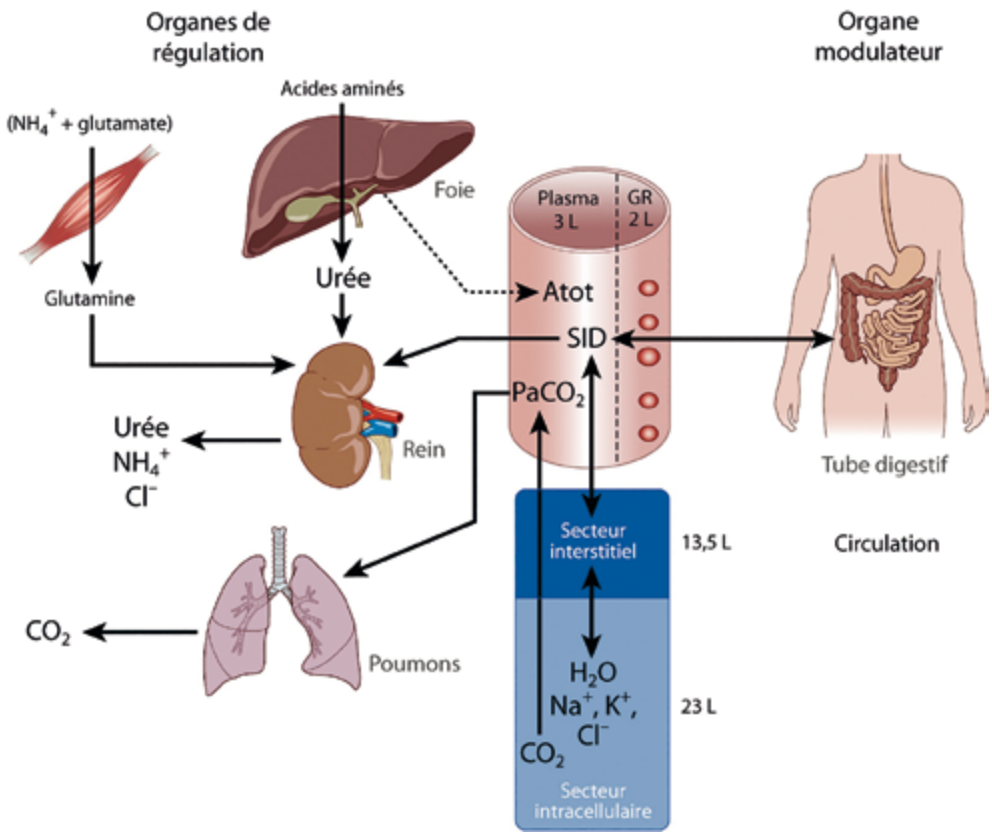


Figure 68-9 Paramètres et organes principaux impliqués dans l'équilibre acidobasique de l'ensemble de l'organisme.
La régulation du pH plasmatique fait intervenir essentiellement trois organes. Le poumon joue un rôle essentiel dans l'équilibre acidobasique en régulant la PCO_2 (élimination ou rétention via la ventilation alvéolaire). Le rein joue aussi un rôle fondamental dans la régulation de l'équilibre acidobasique de l'organisme en faisant varier le SID. Il intervient aussi sur l'élimination d'urée provenant du foie (et plus accessoirement de la glutamine provenant du muscle).
Atot : masse totale des acides faibles plasmatiques ; SID : *strong ion difference.*

Tableau 68-VII Classification des troubles acidobasiques selon les concepts d'Henderson-Hasselbalch et de Stewart.

Concept d'Henderson-Hasselbalch		
pH	*HCO_3^-*	*$PaCO_2$*
Acidoses métaboliques		*Acidoses respiratoires*
Diminué	**Diminué**	**Élevée**
Trou anionique élevé Hyperchlorémie		
Alcaloses métaboliques		*Alcaloses respiratoires*
Augmenté	**Augmenté**	**Diminuée**
Chlorosensibles Chlororésistantes		
Concept de Stewart		
SID	*Atot*	*$PaCO_2$*
Acidoses métaboliques		*Acidoses respiratoires*
Diminué	**Augmentées**	**Élevée**
Hyperchlorémie Hyponatrémie Augmentation des acides forts (élévation du SIG)	Hyperalbuminémie Hyperphosphatémie	
Alcaloses métaboliques		*Alcaloses respiratoires*
Augmenté	**Diminuées**	**Diminuée**
Hypochlorémie Hypernatrémie	Hypo-albuminémie Hypophosphorémie	

Atot : acides faibles ; SID : *strong ion difference* ; SIG : *strong ion gap.*

Tableau 68-VIII Les outils du diagnostic d'un trouble acidobasique (valeurs normales).

Paramètres mesurés	
Outils de base	*Outils complémentaires*
Gaz du sang artériels • pH (7,40 ± 2) • $PaCO_2$ (40 ± 4 mmHg) • HCO_3^- calculés (24 ± 2 mmol/L)	
Ionogramme sanguin • CO_2 total (26 ± 2 mmol/L) • Na^+ (140 ± 2 mmol/L) ; K^+ (3,5 ± 0,5 mmol/L) • Cl^- (105 ± 2 mmol/L)	– Phosphore (0,8-1,2 mmol/L) – Albumine (40 g/L)
	– pH urinaire, osmolarité urinaire – Ionogramme urinaire (Na^+, K^+, Cl^-)
Paramètres calculés	
– TA = $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$ = 12 ± 2 mEq/L – TA corrigé = TA calculé + 0,25 × (40 – albumine mesurée [g/L])	• *Base excess* (0 mEq/L) • *Standard base excess* (0 mEq/L) – SIDa = $(Na^+ + K^+ + Ca^{++} + Mg^{++}) - (Cl^- + lactate^-)$ = 40 ± 2 mEq/L – SIDe = $[HCO_3^-]$ + [albumine (g/L) × (0,123 × pH – 0,631)] + phosphore (mEq/L) × (0,309 × pH – 0,469)] = 40 ± 2 mEq/L – SIG = SIDa – SIDe = 2 ± 2 mEq/L

SIDa : différence apparente en ions forts (*apparent strong ion difference*) ; SIDe : différence effective en ions forts (*effective strong ion difference*) ; SIG : *strong ion gap* ; TA : trou anionique plasmatique.

GAZ DU SANG [181, 182, 190, 196]

La gazométrie artérielle n'est nécessaire qu'en présence de signes cliniques ou biologiques d'appel. Le prélèvement doit éviter douleur et anxiété qui peuvent être cause d'hyperventilation [178, 192]. La mesure doit être faite le plus rapidement possible (pour éviter le métabolisme persistant des cellules sanguines) en éliminant les bulles. La mesure du pH sanguin est faite de façon fiable par une électrode de verre, alors que celle de la $PaCO_2$, réalisée par microélectrode, peut comporter jusqu'à 10 % de marge d'erreur en pratique quotidienne. Sa valeur normale se situe entre 38 et 42 mmHg. La gazométrie donne aussi accès aux bicarbonates calculés (HCO_3^-c) à partir de l'équation d'Henderson-Hasselbalch, c'est-à-dire du pH et de la $PaCO_2$ mesurés par les appareils d'analyse des gaz du sang. Sa valeur normale est de 24 ± 2 mmHg. Le BE et SBE sont aussi fournis par calcul à partir des autres paramètres.

IONOGRAMME SANGUIN [181, 182, 190, 196]

Il doit être pratiqué sur sang artériel prélevé au même moment que celui de la gazométrie [178, 188, 189, 192]. Il fournit les paramètres suivants :

• **Le CO_2 total artériel (CO_2T) :** la mesure exclusive d'HCO_3^- dans le sang est techniquement impossible du fait de sa labilité et sa transformation permanente en acide carbonique ou CO_2. Ainsi, la mesure des « bicarbonates » dans le sang est celle du CO_2 total qui correspond à la somme des concentrations en bicarbonates réels (HCO_3^-), en acide carbonique (H_2CO_3) et en CO_2 dissout. Sa valeur normale est légèrement supérieure à celle calculée avec les gaz du sang à 26 ± 2 mmHg.

• **La chlorémie** : les variations de chlorémie sont normalement proportionnelles à celles de la natrémie et sont mises en évidence par le calcul du rapport Cl/Na (normalement = 0,75) ou celui de la chlorémie corrigée par la formule Cl corr = Cl mesurée × 140 / Na = 105 mEq/L. Cependant, la chlorémie peut varier de façon indépendante du sodium dans certains TAB [197, 198]. Ainsi, le chlore, principal anion fort plasmatique, peut être utile au diagnostic étiologique des certains TAB.

• **La kaliémie :** ce n'est pas à proprement parler un élément du diagnostic positif des TAB [199]. La kaliémie n'évolue pas toujours de façon inverse au pH [200, 201]. Les acidoses induites par l'accumulation d'acides organiques n'entraînent pas d'hyperkaliémie, car la libre pénétration intracellulaire de l'anion organique s'accompagne d'une entrée concomitante de protons, ce qui permet le maintien de l'électroneutralité indépendamment des mouvements transmembranaires de K^+. La présence d'une hyperkaliémie dans ces situations doit faire rechercher une autre cause que l'acidose : insulinopénie, insuffisance rénale ou hyperglycémie. Dans les acidoses hyperchlorémiques, la non-pénétration de chlore dans les cellules impose une sortie de potassium du secteur intra- vers le secteur extracellulaire pour respecter l'électroneutralité. Les acidoses respiratoires n'induisent pas de modifications de kaliémie [200]. Enfin l'hypokaliémie est souvent associée à l'alcalose hypochlorémique.

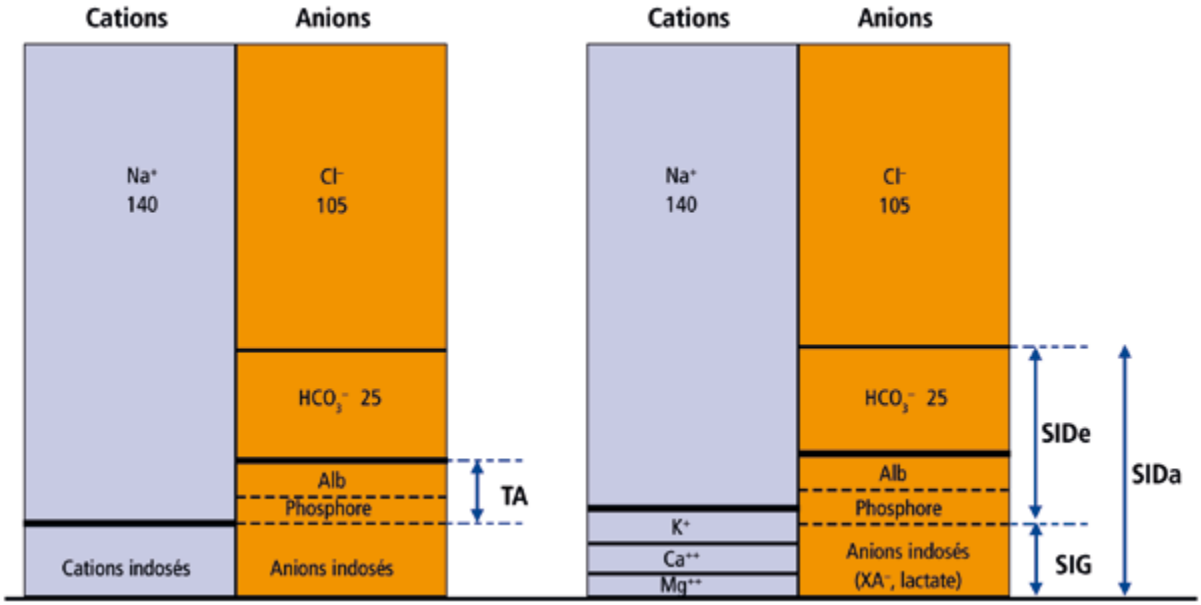


Figure 68-10 Représentation des charges positives et négatives dans le plasma permettant le calcul du trou anionique plasmatique (TA), du *strong ion difference* apparent (SIDa), du *strong ion difference* effectif (SIDe) et du *strong ion gap* (SIG).
Les cations indosés comprennent principalement le Ca^{++} et Mg^{++} ; le SID est toujours positif, normalement égal à 40 ± 4 mEq/L. La différence entre SIDa et SIDe qui est le SIG, est normalement égale 2 ± 2 mEq/L et s'élève en cas d'accumulation d'anions. Le trou anionique est constitué d'anions forts indosés mais aussi d'acides organiques faibles, c'est-à-dire albuminate et phosphate. Ce TA est normalement égal à 12 ± 2 mEq/L ; il est augmenté en cas d'accumulation plasmatique acides organiques (lactate, corps cétoniques).
Alb : albuminate ; Ph : phosphates.

- **La natrémie :** le sodium est le cation fort le plus important du secteur plasmatique. La natrémie est donc un paramètre nécessaire au diagnostic d'un TAB abordé par le concept de Stewart. Elle est également indispensable au calcul du trou anionique plasmatique (*voir infra*).
- **L'albuminate et le phosphate :** ce sont les principaux acides faibles plasmatiques qui représentent respectivement 78 % et 20 % des charges négatives. Selon le modèle de Stewart, une élévation d'un de ces paramètres (3e variable indépendante) entraîne une acidose métabolique et inversement [202, 203]. À pH = 7,40, les protéinates représentent une charge négative de 12 mEq/L.
- **Les autres paramètres :** le calcium, le magnésium, ainsi que le lactate sont des ions forts qui entrent dans le calcul du SID. Leur dosage, bien que non routinier, doit toujours être réalisé (au même titre que l'albumine) chez des malades complexes de réanimation avec des TAB sévères.

PARAMÈTRES URINAIRES [181, 182, 190, 196]

- **Le pH urinaire :** il reflète le degré d'acidification des urines en l'absence de problèmes infectieux [204]. C'est essentiellement un outil du diagnostic étiologique de certaines acidoses métaboliques, et un paramètre de surveillance de l'efficacité du traitement de certaines alcaloses métaboliques.
- **Les électrolytes urinaires :** la concentration urinaire de sodium, potassium et chlore est le principal élément d'évaluation de la réponse rénale à un TAB déterminé. Elle oriente le diagnostic étiologique. Ces mesures peuvent se faire sur un échantillon d'urine [30]. Néanmoins, l'interprétation des résultats doit être prudente surtout en cas de traitement préalable par diurétique ou d'apports hydrosodés. Dans tous les cas, il est nécessaire de le réaliser avant d'introduire un traitement qui peut modifier les résultats.

CALCULS

- **Le trou anionique plasmatique (TA)** [178, 181, 182, 192, 196, 205] : il est basé sur le principe de l'électroneutralité du plasma selon lequel la somme des charges positives (cations) est égale à la somme des charges négatives (anions). C'est un artifice de calcul, car le dosage usuel des ions Na^+, K^+, Cl^- et HCO_3^- méconnaît les autres ions qui assurent eux aussi l'électroneutralité : cations indosés (Ca^{++}, Mg^{++}) et anions indosés (protéinates, sulfates, phosphates et autres) (Figure 68-10). Le TA, reflet des anions indosés, peut être calculé au lit du patient selon la formule [181, 182, 190, 192, 205] : TA (mEq/L) = $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$ = 12 ± 2 mEq/L. On distingue ainsi classiquement les acidoses métaboliques à TA élevé (ou organiques) des acidoses métaboliques à TA normal hyperchlorémiques (minérales) (Figure 68-11). Le TA connaît cependant des limites d'interprétation [179, 180, 202, 203, 206-208]. L'hypo-albuminémie, présente chez 50 % des patients de réanimation, est la cause la plus fréquente de diminution du TA. Ainsi, pour un pH constant, une baisse de 10 g/L d'albumine, induit une baisse du TA d'environ 2,5 mEq/L. Pour s'affranchir de cette erreur, Figge et al. [203] ont proposé de corriger la valeur du TA en tenant compte de l'albuminémie selon la formule :

$$\text{TA corrigé (mEq/L)} = \text{TA calculé} + 0{,}25 \times (\text{albumine normale} - \text{albumine mesurée [g/L]}) = \text{TA calculé} + 0{,}25\,(40 - \text{albumine mesurée})$$

Néanmoins cette correction ne suffit pas toujours à s'affranchir des limites diagnostiques du TA [206, 209]. Toute variation de natrémie qui n'est pas associée à une variation de chlorémie de même amplitude, peut également modifier le TA indépendamment de variation de concentrations d'acides organiques.

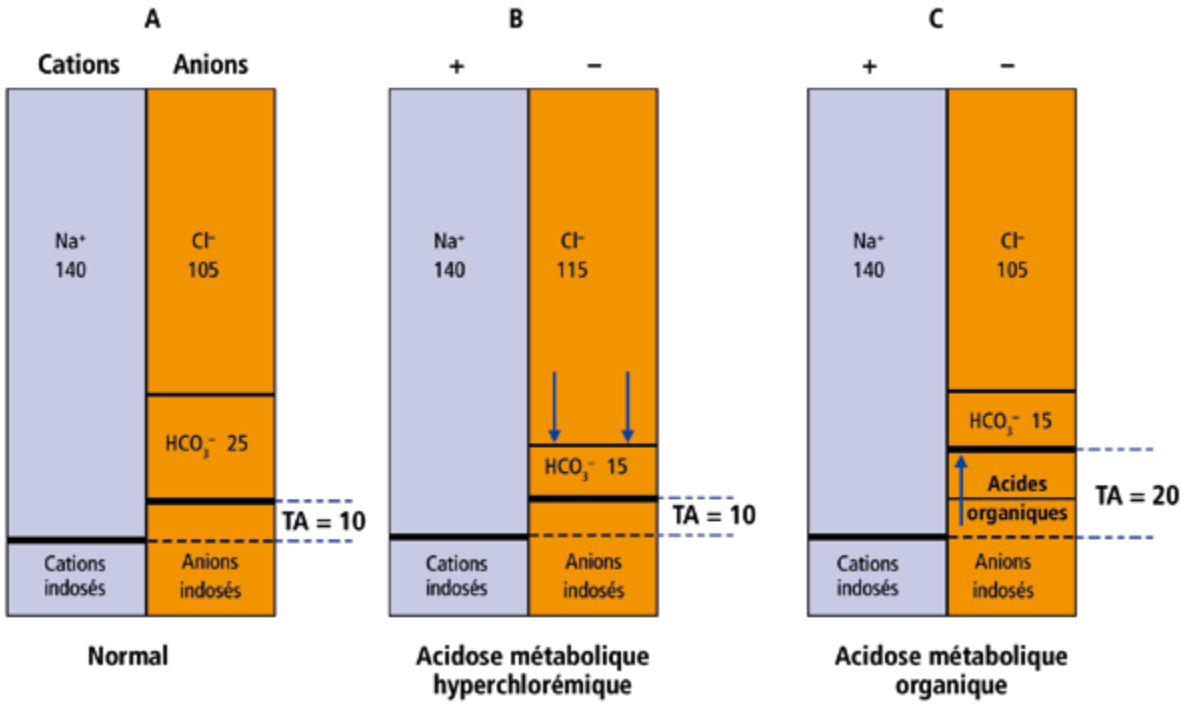


Figure 68-11 Représentation schématique des 2 grandes catégories d'acidoses métaboliques selon Henderson-Hasselbalch.
A. Normalement : le trou anionique plasmatique (TA) correspond à la différence entre la somme des indosés anioniques et des indosés cationiques.
B. Dans les acidoses métaboliques minérales, chaque HCl en excès libère un ion H^+ tamponné par un ion HCO_3^- et un Cl^- ; le TA est donc normal.
C. Dans les acidoses métaboliques organiques, chaque acide organique en excès libère un ion H^+ tamponné par un ion HCO_3^- et un sel d'acide$^+$ qui est un anion ; le TA est donc élevé > 12 mmol/L.

- **Le *base excess* (BE), *standard base excess* (SBE)** [178, 181, 182, 192, 196, 205] : il est donné avec les gaz du sang grâce à la formule : BE = $[(HCO_3^-) - 24{,}4 + (2{,}3 \times Hb + 7{,}7) \times (pH - 7{,}4)] \times 1 - 0{,}023 \times Hb]$ (mEq/L) ; Hb exprimée en mmol/L. Le SBE s'affranchit de l'hémoglobine du patient selon la formule : SBE (mEq/L) = $0{,}9287 \times [(HCO_3^-) - 24 + 14{,}83 \times (pH - 7{,}4)]$.
- **Le *strong ion difference* (SID)** [188, 189, 202, 210] : le SID peut être calculé de différentes façons. En tenant compte du respect de l'électroneutralité, le SID effectif (SIDe) correspond à la somme de l'ion bicarbonate et des 2 principaux anions faibles plasmatiques que sont l'albuminate et le phosphate (*voir* Figure 68-10) : SIDe (mEq/L) = HCO_3^- + albuminate + phosphate = $[HCO_3^-]$ + [albumine (g/L) × (0,123 × pH – 0,631)] + phosphore (mEq/L) × (0,309 × pH – 0,469)] = 40 ± 2 mEq/L. HCO_3^- est calculée dans les gaz du sang, albuminate et phosphate se calcule à partir de l'albuminémie et phosphatémie en considérant leur pH et leur pK respectifs [176, 179, 186, 190, 210]. L'utilisation pratique de cette formule reste limitée et le calcul du SID apparent (SIDa) semble plus facile et accessible au lit du patient : SIDa (mEq/L) = $[Na^+ + K^+ + Ca^{++} + Mg^{++}] - [Cl^- + lactate^-]$ = 40 ± 2 mEq/L avec des fourchettes physiologiques larges qui peuvent conduire à des extrêmes du SID de 35 à 54 mEq/L [191]. Une diminution du SID traduit une acidose en rapport avec la présence d'acides forts en excès ou la diminution de cations normalement présents (Na^+) et inversement [211].
- **Le *strong ion gap* (SIG)** [179, 191, 202, 207, 212] : les anions forts indosés appelés XA^- peuvent être quantifiés par le calcul du SIG, différence entre tous les cations et anions indosés, selon la formule : SIG (mEq/L) = SIDa – SIDe (*voir* Figure 68-10). Du fait de la présence de cations et anions forts présents en faible concentration et qui ne sont pas pris en considération dans le SIDa, le SIG est normalement légèrement positif.

Identification et classification des troubles acidobasiques

Tous les outils biologiques nécessaires à l'établissement du diagnostic d'un déséquilibre acidobasique sont résumés dans le Tableau 68-VIII. L'identification d'un TAB passe par 4 étapes successives qui sont résumées dans la Figure 68-12 [178, 181, 182, 188-190, 192].

VALIDATION DE LA GAZOMÉTRIE

La gazométrie artérielle ne peut être interprétée que si les bicarbonates calculés (HCO_3^-c) à partir de la gazométrie ne diffèrent pas de plus de 2 à 3 mmol/L des bicarbonates mesurés (CO_2T) sur le ionogramme sanguin [188, 189]. Une discordance entre ces deux valeurs traduit le plus souvent une erreur technique et impose de répéter les mesures.

IDENTIFICATION DU TROUBLE ACIDOBASIQUE PRIMAIRE

Au sens strict du terme, il convient de distinguer acidémie (alcalémie) d'acidose (alcalose). L'acidémie se définit par une valeur de pH inférieure à 7,38 et l'alcalémie par une valeur de pH supérieure à 7,42 [178, 188, 189, 192]. L'acidose se définit comme un processus physiopathologique aboutissant à une augmentation de la concentration en protons plasmatiques et inversement. Ces définitions se rapportent donc au processus causal et n'impliquent

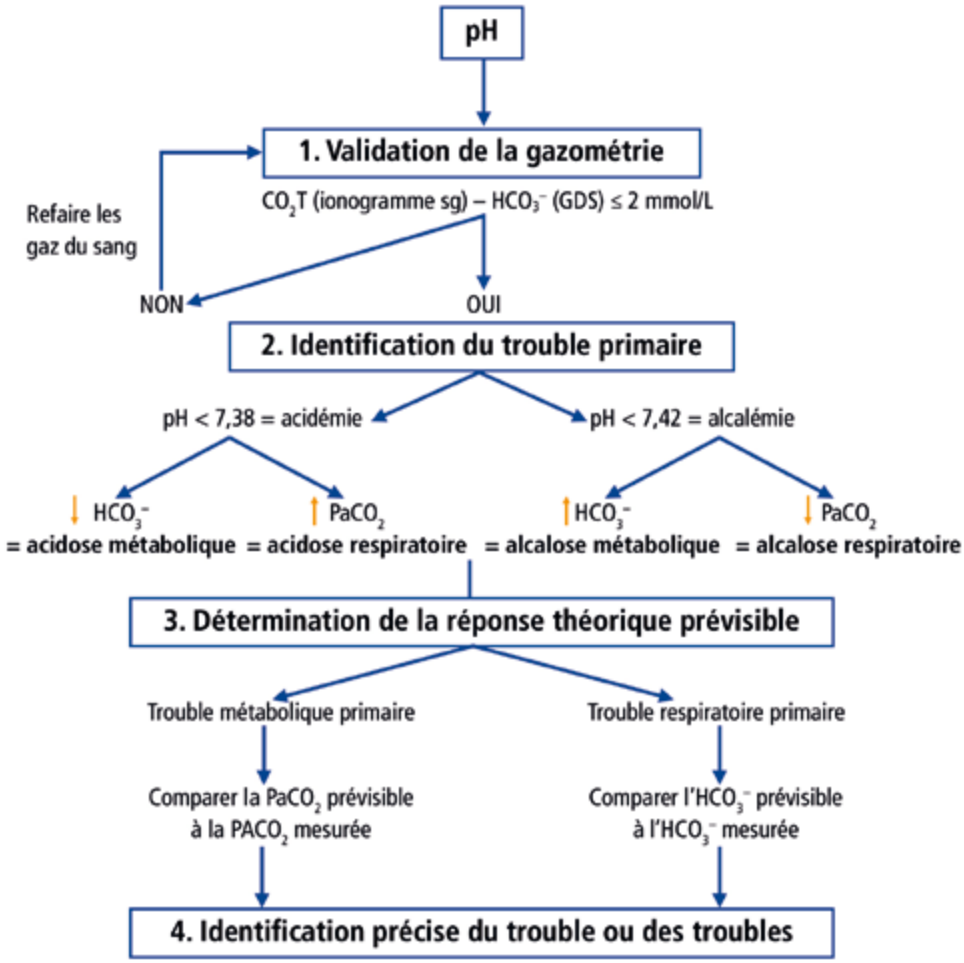


Figure 68-12 Les quatre étapes nécessaires au diagnostic positif d'un trouble acidobasique.

pas obligatoirement une modification de pH dans le même sens. Néanmoins, en pratique courante, acidémie (alcalémie) et acidose (alcalose) sont confondues. Un trouble métabolique primaire se traduit par une variation des bicarbonates plasmatiques, alors qu'un trouble respiratoire est induit par une variation première de la $PaCO_2$.

ÉVALUATION DE LA RÉPONSE PRÉVISIBLE AU TROUBLE PRIMAIRE

Face à toute variation acidobasique primitive, il existe des mécanismes de régulation capables d'atténuer les modifications du pH, sans toutefois jamais pouvoir totalement les normaliser. Cette réponse est hautement reproductible à partir de modèles statistiques qui sont déterminés selon une droite de régression [178, 192, 196]. En cas de trouble métabolique primitif, la réponse prévisible est une réponse respiratoire rapide qui se traduit par une variation de la $PaCO_2$. Face à un trouble respiratoire primitif, la réponse prévisible est une réponse rénale. Son délai de mise en route est plus lent (au minimum 12 heures) et son importance dépend de la rapidité d'installation du trouble respiratoire. On distingue ainsi les TAB respiratoires aigus des chroniques. Les réponses théoriques prévisibles se caractérisent finalement par leur nature, leur délai de mise en route et leur limite (Tableau 68-IX) [189]. L'existence d'un pH normal associé à une $PaCO_2$ et/ou des bicarbonates plasmatiques anormaux, traduit la présence de deux ou trois troubles associés.

DÉTERMINATION PRÉCISE DU OU DES TROUBLES

Un trouble métabolique (respiratoire) simple se caractérise par une variation des bicarbonates plasmatiques (une variation de la $PaCO_2$) sans autre perturbation associée, c'est-à-dire avec une réponse respiratoire (rénale) théorique prévisible qui correspond à celle mesurée dans le sang du patient. Un trouble mixte (appelé complexe dans la littérature anglosaxonne) correspond à l'association d'une perturbation métabolique et respiratoire allant dans le même sens. Un trouble complexe correspond à l'association de deux ou trois troubles simples qui ne vont pas tous dans le même sens. Comme les variations de $PaCO_2$ par la ventilation représentent les seules causes de TAB respiratoires, il ne peut y avoir qu'un seul trouble respiratoire à la fois. De ce fait, les TAB les plus complexes ne peuvent associer au maximum que trois perturbations : acidose et alcalose métabolique associées à un seul trouble respiratoire (acidose ou alcalose). Le diagnostic de trouble métabolique complexe repose sur la comparaison des variations du bicarbonate (ΔHCO_3^-) à celle du chlore et du TA (ΔTA) ou du SID (ΔSID) [189, 190, 213, 214].

Tableau 68-IX Caractéristiques des réponses théoriques prévisibles aux troubles acidobasiques (TAB) primitifs.

TAB primitif	*Degré de réponse*	*Délai*	*Limites*
	Troubles métaboliques		
Acidose (↓ HCO_3^-)	↓ $PaCO_2$ = 1,3 × ↓ HCO_3^-	12 à 24 heures	$PaCO_2$ = 10 mmHg
Alcalose (↑ HCO_3^-)	↑ $PaCO_2$ = 0,6 × ↑ HCO_3^-	24 à 36 heures	$PaCO_2$ = 55 mmHg
	Troubles respiratoires		
Acidose (↑ $PaCO_2$)			
– aiguë	↑ 10 mmHg $PaCO_2$ = ↑ 1 mEq/L HCO_3^-	5 à 10 minutes	HCO_3^- = 30 mEq/L
– chronique	↑10 mmHg $PaCO_2$ = ↑ 3,5 mEq/L HCO_3^-	72 à 96 heures	HCO_3^- = 45 mEq/L
Alcalose ($PaCO_2$)			
– aiguë	↓ 10 mmHg $PaCO_2$ = ↓ 2 mEq/L HCO_3^-	5 à 10 minutes	HCO_3^- = 18 mEq/L
– chronique	↓ 10 mmHg $PaCO_2$ = ↓ 5 mEq/L HCO_3^-	48 à 72 heures	HCO_3^- = 14 mEq/L

Acidoses métaboliques

Physiopathologie des acidoses métaboliques

[179, 188, 189, 215-217]

Selon l'approche classique d'Henderson-Hasselbalch, c'est la baisse des bicarbonates plasmatiques induite par l'accumulation d'ions H^+ qui génère la baisse du pH. Ces modifications peuvent résulter d'une accumulation d'acides organiques (lactate, corps cétoniques) ou de chlore (acidose minérale) ou d'une perte de bicarbonates (digestive ou rénale) [178, 179, 181, 182, 192]. Dans le concept de Stewart, l'acidose métabolique résulte d'une dissociation accrue de l'eau plasmatique qui augmente la concentration plasmatique de protons selon la relation : $H_2O \leftrightarrow H^+ + OH^-$. Ce mouvement peut être généré par une baisse du SID ou une augmentation de concentration des acides faibles (Atot). La baisse du SID peut être la résultante d'une accumulation d'anion fort non organique (hyperchlorémie) ou organique (lactate, corps cétoniques ou autres anions indosés XA^-) ou encore d'une diminution des cations forts (surtout le Na^+) [176, 177, 179, 189, 210, 218-220]. Dans ce dernier cas, la dilution plasmatique du sodium s'accompagne d'une dilution proportionnelle du chlore, qui aboutit à une baisse plus marquée en valeur absolue du sodium que du chlore et donc au final à une baisse du SID. Toute élévation des acides faibles (albuminate) aura les mêmes conséquences [176, 185, 188]. La réponse ventilatoire (autrement appelée compensation) consiste en une hyperventilation destinée à augmenter l'élimination de CO_2 pour atténuer la baisse du pH plasmatique (mais pas le normaliser). Si l'acidose métabolique est simple (seul trouble), l'intensité de cette réponse ventilatoire peut être calculée : c'est la $PaCO_2$ prévisible (*voir* Tableau 68-IX).

Diagnostic des acidoses metaboliques

Seules les données biologiques permettent de poser avec certitude le diagnostic d'acidose métabolique. Néanmoins, la recontitution de l'histoire de la maladie par un interrogatoire soigneux ainsi que l'examen clinique du patient restent des étapes indispensables au diagnostic.

Interrogatoire – Signes cliniques

L'interrogatoire doit faire préciser le contexte, la prise éventuelle de toxiques ou de médicaments pouvant orienter le diagnostic. Les signes cliniques de l'acidose métabolique sont peu spécifiques et ne s'observent qu'en cas d'acidose sévère [181, 182, 188, 189, 215]. Les manifestations cardiovasculaires incluent troubles du rythme, collapsus ou état de choc. Les signes neurologiques peuvent aller de la céphalées, à la simple obnubilation, confusion, épilepsie jusqu'au coma. Il peut aussi exister une baisse de la contractilité des muscles squelettiques par diminution de calcium ionisé intracytoplasmique. L'acidose peut se manifester par des signes digestifs tels que des nausées-vomissements et des diarrhées. L'hyperventilation en réponse à l'acidose métabolique se manifeste sous forme de cycles respiratoires amples, réguliers et profonds. Chez les patients en ventilation contrôlée, elle peut induire une désadaptation du patient du respirateur. L'acidose peut également entraîner une vasoconstriction pulmonaire. Elle dévie la courbe de dissociation de l'hémoglobine vers la droite, ce qui favorise la délivrance d'O_2 aux tissus. Les acidoses métaboliques chroniques peuvent avoir des conséquences métaboliques : augmentation du catabolisme protéique, insulinorésistance, modifications du métabolisme du calcium, hyperparathyroidie avec ostéodystrophie, anomalies de sécrétion de l'hormone thyroïdienne et de l'hormone de croissance.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic de certitude repose sur les paramètres mesurés et calculés à partir des gaz du sang et d'un ionogramme artériels concomitants. Le diagnostic d'acidose métabolique est affirmé devant une baisse du pH et des bicarbonates plasmatiques (et du SBE) associée à une baisse de la $PaCO_2$ (réponse respiratoire) [178, 188, 189, 192, 216]. L'acidose métabolique est simple (ou pure) si la $PaCO_2$ mesurée ($PaCO_2$ m) est égale à celle prévisible ($PaCO_2$ p) et s'il n'existe pas d'alcalose métabolique associée. Si la $PaCO_2$ p est supérieure à la $PaCO_2$ m, une acidose respiratoire se surajoute : c'est une acidose mixte conduisant à une acidémie sévère. Si la $PaCO_2$ p est inférieure à la $PaCO_2$ m, il s'agit d'une acidose métabolique associée à une alcalose respiratoire, donc un trouble complexe.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Traditionnellement les acidoses métaboliques se classent en fonction de la valeur du trou anionique plasmatique (TA) et de la chlorémie [179, 181, 182, 215, 216, 221]. On distingue les acidoses métaboliques à TA élevé de celles à TA normal (*voir* Tableau 68-VII et Figure 68-11). C'est la présence d'anions

indosés dans le plasma qui est responsable de l'élévation du TA associée dans le même temps à la baisse des bicarbonates et du pH plasmatique. Lorsque l'acidose métabolique est en rapport avec une hyperchlorémie (classique acidose minérale) ou une perte des bicarbonates (de sodium), la baisse du pH et des bicarbonates ne s'accompagnent pas de modification du TA. Cependant, la fiabilité du TA reste médiocre, surtout chez les patients de réanimation. L'albuminate, anion plasmatique faible, représente un des composants majeurs du TA et ses variations peuvent engendrer des erreurs d'interprétation [202, 203, 221]. Pour un pH constant, une variation de 10 g/L d'albumine modifie le TA d'environ 2,5 mEq/L. Pour s'affranchir de ce problème, il est possible de corriger le TA par la formule : TAc (mEq/L) = TA + 0,25 (40 – alb mesurée) [203, 209]. Mais cette correction ne suffit pas toujours à éviter les écueils de calcul car des variations de cations forts (Na^+) non proportionnelles à celles des anions forts (Cl^-) peuvent aussi modifier la valeur du TA [179, 221].

À partir du concept de Stewart, on distingue les acidoses métaboliques induites par une baisse du SID de celles en rapport avec une augmentation des acides faibles (*voir* Tableau 68-VII). La diminution du SID peut être la conséquence de 3 anomalies [176] :

– une diminution de la différence entre le principal cation (Na^+) et anion fort (Cl^-) extracellulaires non organiques. Du fait de leur faible concentration plasmatique, le Mg^{++}, Ca^{++} et K^+ ne peuvent pas entraîner de variation notable du SID et donc du pH plasmatique [175] ;

– une augmentation d'anions forts organiques (lactate, corps cétoniques) ;

– la présence anormale d'anions forts d'origine exogènes (médicaments ou toxiques).

La présence d'anions forts organiques (endogènes ou exogènes) sera décelée par le calcul du *strong ion gap* (SIG) (*voir* Figure 68-10). Il n'est pas rare en pratique que ces anomalies s'associent entre elles [176, 212]. La seule augmentation d'anions faibles (sulfate, phosphate) ne peut réellement modifier à elle seule le pH car elle est négligeable sur le plan quantitatif par rapport aux autres paramètres [176, 179].

ACIDOSES MÉTABOLIQUES À SIG AUGMENTÉ (Tableau 68-X)

Acidose métabolique par hyperlactatémie C'est l'une des causes les plus fréquentes d'acidose métabolique en réanimation, elle est présente chez deux tiers des patients [178, 181, 182, 192, 221, 222]. L'acidose lactique se définit comme une acidose associée à une hyperlactatémie supérieure ou égale à 5 mmol/L. Le lactate étant un anion organique fort, ces acidoses sont classées parmi les acidoses métaboliques à TA et TAc élevés. Cependant la faible fiabilité de ces paramètres dans ces contextes impose la mesure de lactatémie pour affirmer le diagnostic [176, 209, 223]. Selon le principe de Stewart, l'acidose avec hyperlactatémie se caractérise par une baisse du SID avec augmentation du SIG. Les acidoses métaboliques avec hyperlactatémie sont classiquement classées en deux groupes selon l'existence ou non d'un défaut d'oxygénation tissulaire (Tableau 68-XI). Néanmoins, cette distinction s'avère le plus souvent caricaturale, l'hyperlactatémie relevant le plus souvent de mécanismes multiples associant métabolisme aérobie et anaérobie comme dans le sepsis. Dans ces situations, seule l'élévation du rapport lactate/pyruvate permet d'affirmer l'existence d'un métabolisme anaérobie [176].

Acidose métabolique par acidocétose L'acidocétose diabétique est liée à l'accumulation de corps cétoniques (acétone, acéto-acétate, β-hydroxybutyrate), anions organiques forts qui proviennent de la β-oxydation accrue des acides gras libres. Elle se complique de décès dans moins de 5 % des cas [221, 224, 225]. Dans sa forme pure, l'acidocétose diabétique est décrite comme une acidose métabolique à TA élevé associée à une hyperglycémie. Mais il est préférable de la caractériser par une diminution du SID et une augmentation du SIG témoin de la présence d'anions forts organiques. La présence de corps cétoniques est rapidement détectée dans les urines (cétonurie) car leur dosage dans le plasma (cétonémie) est long et coûteux. Le plus souvent, la polyurie induite par l'hyperglycémie induit une insuffisance rénale aiguë responsable d'une accumulation d'acides faibles (sulfate, phosphate) qui aggravent l'acidose métabolique. Au départ, la rétention rénale de corps cétoniques s'accompagne d'une élimination

Tableau 68-X Classification des acidoses métaboliques selon la valeur du *strong ion gap* (SIG) plasmatique et du *strong ion difference* urinaire (SID urinaire).

Acidoses métaboliques à SIG élevé	*Acidoses métaboliques à SIG normal*
• **Anions endogènes** – lactate – corps cétoniques • **Anions exogènes** – salicylate – méthanol, éthylène glycol, paraldéhyde • **Anions peu identifiables** – intermédiaires du cycle de Krebs (produits lors du sepsis, de l'insuffisance rénale ou hépatique) : pyroglutamate, formate, oxalate, glycolate…	• **SID urinaire > 0 = causes rénales** – acidoses tubulaires rénales • **SID urinaire < 0 = causes extrarénales** – pertes gastro-intestinales : diarrhées, drainages pancréatiques, du grêle, anastomoses urétérodigestives, néovessies – iatrogènes : nutrition parentérale, perfusion de solutés non équilibrés – résines échangeuses d'anions

Tableau 68-XI Classification et causes des hyperlactatémies.

Type A : hyperlactatémies par hypoxie tissulaire
• **Diminution du transport d'oxygène** – baisse du débit cardiaque : choc cardiogénique, choc septique, choc hypovolémique – baisse du contenu artériel en oxygène : anémie sévère, anomalies de l'hémoglobine, hypoxémies sévères, asphyxie • **Altération de l'extraction ou de l'utilisation d'oxygène :** sepsis grave, défaillance polyviscérale, intoxication au cyanure
Type B1 : hyperlactatémies et maladies systémiques
• Insuffisance hépatique, diabète, maladies néoplasiques, alcalose, sepsis
Type B2 : hyperlactatémies et intoxications
• Biguanides, fructose • Éthanol, méthanol, éthylèneglycol • Salicylates, cyanure, paracétamol
Type B3 : hyperlactatémies et augmentation des besoins en oxygène
• État de mal convulsif • Exercice physique violent

rénale concomitante de chlore pour maintenir l'électroneutralité. Ce phénomène peut se manifester par une discrète alcalose métabolique souvent aggravée par des vomissements [225]. Ainsi, les troubles acidobasiques de l'acidocétose diabétique sont souvent complexes. Lors du traitement, il est fréquent d'observer une hyperchlorémie induite par deux phénomènes : l'apport important de chlore par les solutés de remplissage vasculaire (cristalloïdes) et la récupération de la fonction rénale qui permet l'élimination de corps cétoniques dans les urines en échange de la réabsorption de chlore. Il est donc normal, lors de l'amélioration de l'acidocétose diabétique, de voir l'acidose métabolique organique de départ devenir une acidose métabolique hyperchlorémique. L'efficacité du traitement repose sur la décroissance glycémique et la disparition des corps cétoniques surveillée par la cétonurie. Il est important de savoir que le dosage urinaire des corps cétoniques par bandelette fait appel à une réaction par nitroprusside qui détecte l'acéto-acétate exclusivement. Lorsque la quantité des corps cétoniques est importante, la réaction est thermodynamiquement orientée préférentiellement de l'acéto-acétate vers le β-hydroxybutyrate et inversement. Ainsi, lorsque le patient s'améliore et que la cétonémie diminue, le piège classique est d'observer une réaugmentation paradoxale de la cétonurie qui témoigne simplement de la reconversion préférentielle du β-hydroxybutyrate en acéto-acétate.

Le jeûn prolongé qui s'accompagne physiologiquement d'une insulinopénie et d'une hyperglucagonémie, peut également stimuler la production de corps cétoniques aboutissant à l'acidocétose de jeûn avec les mêmes caractéristiques acidobasiques que celles du diabétique.

Acidose métabolique par ingestion de toxiques L'acidose, induite par une accumulation d'anions forts, se caractérise par un TA élevé ou mieux encore par une baisse du SID avec SIG augmenté. Ces anions forts, généralement issus du métabolisme de médicaments ou de toxiques, incluent surtout le salicylate, le pyroglutamate, le formate, l'oxalate et le glycolate [226]. L'intoxication à l'acétylsalicylate (aspirine) associe acidose métabolique avec alcalose respiratoire prédominante par stimulation des centres respiratoires induite par le salicylate. Ainsi, le pH est le plus souvent alcalin, tout au moins au début et dans les formes les moins sévères [179]. Dans un contexte d'intoxication, l'association troubles de conscience et acidose métabolique à TA élevé ou SIG élevé et trou osmotique élevé (osmolarité plasmatique mesurée - osmolarité plasmatique calculée [mosm/L]) doit orienter vers la prise de méthanol ou d'éthylène-glycol. Le dosage plasmatique de ces toxiques confirme le diagnostic.

Acidose métabolique par insuffisance rénale L'acidose observée au cours de l'insuffisance rénale est classiquement attribuée à des problèmes d'élimination des protons et/ou de réabsorption de bicarbonates [179]. En fait, c'est par les échanges plasma-urines d'électrolytes que le rein joue un rôle majeur en modulant le SID urinaire et donc le SID plasmatique [176, 179]. Les principaux ions forts impliqués dans ces phénomènes sont le Na^+ (et plus accessoirement le K^+) et le Cl^-. Ainsi, si la perte urinaire de Na^+ est plus importante que celle de Cl^-, le SID et le pH urinaires vont augmenter alors que le SID et le pH plasmatiques vont diminuer [176]. L'élimination de Cl^- serait le mécanisme principal de régulation rénale du pH plasmatique. Pour acidifier les urines (et donc alcaliniser le pH plasmatique), le rein doit excréter des anions chlore sans excrétion concomitante de Na^+ ou de K^+. Pour des raisons d'électroneutralité, le cation qui accompagne l'excrétion de Cl^- dans les urines est l'ammoniaque NH_4^+ qui est issue du métabolisme azoté. Les mécanismes de l'acidose métabolique au cours de l'insuffisance rénale sont complexes et dependent de l'ancienneté de la maladie [176, 215, 221, 227]. À la phase initiale de l'insuffisance rénale, l'hyperchlorémie est la cause majeure de la baisse du SID donc de l'acidose [228]. C'est donc une acidose métabolique avec baisse du SID mais avec un SIG normal (et TA normal). Lorsque l'insuffisance rénale évolue, elle est responsable d'une altération d'excrétion d'anions forts qui peuvent participer à plus de 50 % de l'acidose métabolique avec baisse du SID et augmentation du SIG (et du TA). Dans l'insuffisance rénale aiguë, l'accumulation de sulfate et de phosphate plasmatiques associée à une hypocalcémie peuvent participer au développement d'une acidose métabolique à SIG augmenté. Mais, tous ces paramètres acidifiants sont souvent contre-balancés par l'hypo-albuminémie et l'hyperkaliémie qui ont des effets alcalinisants, de sorte que l'acidose métabolique de l'insuffisance rénale est souvent peu sévère.

Acidoses métaboliques à SIG normal Elles sont dues à des modifications exclusives d'électrolytes qui résultent en une baisse du SID plasmatique, soit par diminution des cations, soit par augmentation des anions ou par l'association des deux. La distinction entre cause rénale ou extrarénale est affirmée par le calcul du SIG urinaire selon la formule : SIGu (mEq/L) = (Na+u – K+u) – Cl–u (*voir* Tableau 68-X) [176].

Acidoses tubulaires rénales Elles sont en rapport avec des anomalies de la fonction tubulaire alors que la filtration glomérulaire n'est pas altérée [189, 229-231]. Quel que soit le type d'acidose tubulaire, il s'agit d'une acidose métabolique hyperchlorémique avec baisse du SID, mais SIG normal, associée à un SIG urinaire positif. Toutes les acidose tubulaires se caractérisent par des anomalies des canaux ou des transporteurs d'électrolytes qui induisent une réabsorption rénale accrue de chlore et une augmentation d'excrétion rénale de sodium, aboutissant à une augmentation du SID urinaire et donc une baisse du SID et du pH plasmatiques [179, 185, 215, 217, 232].

Acidoses métaboliques par pertes digestives Les pertes intestinales par diarrhée ou drainage pancréatique ou du grêle provoquent des acidoses métaboliques car le tube digestif réabsorbe le sodium et le chlore en quantité égale, ce qui diminue le SID plasmatique. Il s'agit donc d'acidoses métaboliques hyperchlorémiques avec SID plasmatique bas, SIG normal, mais le SID urinaire est négatif, témoin d'une réponse adaptée du rein. Les patients porteurs d'une néovessie digestive développent le même type d'acidose car les urines qui s'accumulent dans le côlon subissent une réabsorption égale de Na^+ et de Cl^-.

Acidoses métaboliques par solutés de remplissage vasculaire L'administration de volumes importants de liquides de remplissage peut induire des troubles acidobasiques complexes et variables selon leur composition (Tableau 68-XII). Un des troubles acidobasiques les plus fréquemment observé, est l'acidose métabolique hyperchlorémique. Basé sur le principe d'Henserson-Hasslbalch, ces acidoses ont été mises sur le compte d'une dilution des bicarbonates plasmatiques, d'où leur nom d'acidose de dilution [233]. Mais plusieurs travaux infirment l'existence d'une variation du volume plasmatique ou d'une hémodilution [234]. C'est le concept de Stewart qui permet l'approche la plus

précise, attribuant l'acidose à une baisse du SID par deux mécanismes. La perfusion de solutés hypotoniques va induire une diminution de Na^+ proportionnellement plus importante que celle de Cl^-, aboutissant à une réduction du SID et donc du pH plasmatique : la classique acidose de dilution est donc une acidose par hyponatrémie. Mais le trouble le plus fréquent est l'acidose métabolique inorganique par hyperchlorémie, en rapport avec la perfusion de solutés riches en chlore, dits « solutés non équilibrés » [176, 188, 215, 220, 228, 235]. Les solutés les mieux équilibrés sont ceux qui ont un SID aux alentours de 24 mEq/L. Les cristalloïdes, type sérum salé (iso- ou hypertoniques) ont un SID à zéro, la concentration de sodium étant égale à celle de chlore, d'où leur effet acidifiant. Dans le même temps, ils sont dépourvus d'albumine et ont aussi un effet alcalinisant. La résultante des deux est quand même un effet acidifiant en rapport avec l'hyperchlorémie. Les solutés équilibrés doivent contenir une quantité d'anions forts qui permet une égalité entre la somme des anions et des cations. Les anions peuvent être du lactate, de l'acétate, du malate, du gluconate ou du citrate. Leur métabolisation peut ensuite entraîner un rebond alcalotique par réaugmentation du SID. L'effet des colloïdes type hydroxy-éthylamidon ou dextran sur l'équilibre acidobasique dépend du SID du solvant. S'il s'agit de NaCl 0,9 %, ils peuvent induire une acidose hyperchlorémique [236]. Les gélatines et albumine sont des protéines et donc ont une activité d'acides faibles, d'où leur effet acidifiant [237]. L'étude SAFE a montré qu'en pratique clinique, le remplissage par NaCl ou par albumine 4 % induit le même degré d'acidose métabolique, trouble qui a tendance à s'atténuer dans les cinq jours qui suivent [238]. La transfusion de sang a un effet alcalinisant, dû à la dilution de l'albumine plasmatique et à la présence de citrate de sodium qui une fois métabolisé augmente le SID et donc le pH plasmatique. Cet effet n'est notable qu'en cas de transfusion massive. Mais en cas d'insuffisance hépatique sévère, l'accumulation de l'anion fort citrate produit une acidose métabolique à TA et SIG augmentés associés à une hypocalcémie ionisée.

De nombreuses études menées en péri-opératoire confirment le lien entre perfusions de solutés non équilibrés et acidose hyperchlorémique [235, 236, 239]. Le travail randomisée contrôlé en double aveugle de Liskaser et al. [237] a comparé deux méthodes d'amorçage de la pompe de CEC en chirurgie cardiaque : dans un groupe le *priming* est réalisé par des solutés riches en chlore alors que dans l'autre groupe, les solutés sont pauvres en chlore mais contiennent de l'acétate et du gluconate. Alors que les bicarbonates et l'albumine plasmatique diminuent initialement dans les mêmes proportions dans les deux groupes, une acidose métabolique hyperchlorémique durable avec baisse du SID ne survient que dans le groupe recevant les solutés non équilibrés. Dans le groupe recevant les solutés équilibrés, la chlorémie et le SID restent normaux mais le pH et les bicarbonates plasmatiques diminuent initialement comme en témoignent l'augmentation du TA et du SIG. Ces résultats s'expliquent par la présence des anions forts, acétate et gluconate, contenus dans les solutés. L'équilibre acidobasique des patients se normalise par la suite du fait de la métabolisation de ces acides forts. Globalement, la sévérité de l'acidose est corrélée à la richesse du soluté en chlore, au volume et la rapidité de perfusion. En réanimation, l'acidose hyperchlorémique est fréquente, présente chez 60 % à 80 % des patients [215]. Sur un modèle de chiens endotoxiniques, Kellum et al. [240] ont montré que le remplissage vasculaire par sérum salé isotonique entraînait une acidose métabolique induite pour au moins un tiers par l'hyperchlorémie.

Tableau 68-XII Composition des principaux solutés de remplissage.

Solutés	*Sodium (mEq/L)*	*Chlore (mEq/L)*	*Autres anions (mEq/L)*
Cristalloïdes			
Non balancés			
NaCl 0,9 %	154	154	
NaCl 3 %	510	510	
NaCl 7,5 %	1275	1275	
Balancés			
Ringer lactate®	130	108	Lactate (27,6)
Cristalloïdes acétate-gluconate	140	98	Acétate (27) + gluconate (23)
Éthyl pyruvate	137	112	Éthyl pyruvate (28)
Ringer acétate-malate®	140	127	Acétate (24) + malate (5)
Colloïdes			
Hydroxyéthylamidons (HEA)			
Non balancés	154	154	
130/0,4-6 %	154	154	
130/0,42-6 %	154	154	
Balancés			
130/0,42-6 %	140	118	Acétate (28) + malate (5)
Gélatines fluides modifiées			
Balancés			
4 %	154	120	
3 %	150	100	
Autres			
Non balancés			
Albumine	154	154	

Traitement des acidoses

Le traitement étiologique des acidoses métaboliques, non détaillé dans ce chapitre, est indispensable et bien souvent suffisant. Le traitement symptomatique généralisé qui a pour objectif l'alcalinisation du pH plasmatique est encore débattu du fait de données contradictoires.

MOYENS D'ALCALINISATION

Bicarbonate de sodium (BS) Du fait de sa réaction $NaHCO_3^- + H^+ \leftrightarrow Na^+ + H_2O + CO_2$, le BS est éliminé sous forme de CO_2, ne laissant dans le plasma que le cation fort Na^+. Il s'en suit une augmentation du SID qui induit l'élévation du pH plasmatique. Ainsi, le BS est réellement une solution alcalinisante efficace [241, 242]. Des études anciennes montrent que cet effet s'accompagne d'effets hémodynamiques bénéfiques. Cependant, le lien de causalité entre bénéfice et correction de l'acidose est loin d'être établi et cette amélioration pourrait être le fait exclusif de l'apport de sodium (lié au bicarbonate, donc d'un seul effet « remplissage » [243].

Carbicarb® C'est un mélange équimolaire de bicarbonate et de carbonate de sodium qui réagit avec l'eau et le CO_2 de la façon suivante : $Na_2HCO_3^- + H_2O + CO_2 \leftrightarrow 2HCO_3^- + 2Na^+$ [212]. Théoriquement, il produit ainsi moins de CO_2 que le BS. Mais cet avantage n'est pas démontré en clinique.

Tham® (tris-hydroxyméthyl-aminométhane) C'est aussi un tampon synthétique qui permet l'alcalinisation avec une production moindre de CO_2 selon la réaction : Tham + H_2O + CO_2

$\leftrightarrow HCO_3^- + Tham\text{-}Na^+$. Théoriquement, il traverse facilement la membrane cellulaire et donc se comporte comme un tampon intracellulaire. En revanche, il peut produire des effets secondaires tels que vasodilatation, hyperkaliémie, hypoglycémie et nécrose vasculaire. Sa supériorité sur le BS comme agent alcalinisant n'est pas démontrée et l'expérience clinique de ce produit reste limitée.

Épuration extrarénale L'épuration extrarénale avec tampon bicarbonate reste le traitement le plus élégant de l'acidose métabolique en cas d'insuffisance rénale. Elle permet d'augmenter le pH plasmatique en augmentant le SID par plusieurs mécanismes : épuration d'anions organiques (sulfate, phosphate) et inorganiques, augmentation de la concentration plasmatique de Na^+ apporté par le BS des liquides de dialyse ou hémofiltration [244, 245].

QUELS ARGUMENTS POUR TRAITER UNE ACIDOSE?

Acidose : ami ou ennemi ? L'impact d'un pH bas dépend clairement plus de la cause du trouble que de la profondeur de l'acidose. Gunnerson et al. [246] ont montré que chez les patients de réanimation, la mortalité hospitalière était plus élevée dans l'acidose par hyperlactatémie que dans celles dûes à d'autres anions forts ou à une hyperchlorémie. L'hyperphosphorémie et l'hyperlactatémie étaient des paramètres indépendants de mauvais pronostic, alors que le pH ne l'était pas. Ainsi, alcaliniser un patient pour seulement normaliser un pH bas quel que soit le contexte n'a pas de sens. L'interprétation des données de la littérature a priori contradictoires, nécessite la prise en compte des mécanismes physiopathologiques responsables des acidoses.

- **L'acidose est un ennemi :** l'acidose métabolique aiguë a été rendue responsable de nombreux effets délétères. Les altérations cardiovasculaires sont les plus importantes dont la dépression myocardique décrite sur des modèles expérimentaux de cœur isolé ou sur animal entier [247]. Ces effets sont réversés par l'administration de BS. D'autres travaux rapportent une augmentation des troubles du rythme, un effet vasodilatateur contre-balancé par une stimulation du système sympathique et une diminution de la réponse aux catécholamines [248, 249]. Mais ces études s'associent à de nombreux biais méthodologiques dont l'absence de groupe contrôle et des conditions expérimentales avec acidose sévère (pH < 7) en dehors de toute pathologie et dans des conditions d'oxygénation tissulaire normales. Avec des pH plus élevés, la dépression myocardique n'a pas été confirmée [249]. Au cours du choc hémorragique, l'acidose métabolique aggraverait le choc et les anomalies de coagulation. Cependant, l'alcalinisation par BS ne permet pas de rétablir une coagulation normale [250]. Les conséquences de l'acidose respiratoire aiguë restent débattues [251-253]. Les acidoses chroniques (métaboliques ou respiratoires) peuvent induire des anomalies hormonales, une ostéodystrophie avec hypocalcémie ionisée ou une fatigue musculaire.
- **L'acidose a un effet protecteur :** elle freine la glycolyse en inhibant la phosphofructokinase (PFK) et dévie vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine, facilitant ainsi le relargage d'O_2 à partir de l'hémoglobine pour les tissus, ce qui favorise le fonctionnement cellulaire en situation de faillite énergétique. Ainsi, l'acidose facilite l'apport d'oxygène aux cellules hypoxiques, en freinant la glycolyse, elle permet de lutter contre l'épuisement prématuré des réserves énergétiques. Les effets bénéfiques de l'acidose en condition d'hypoxie ou d'ischémie/reperfusion sont très largement rapportés dans la littérature sur divers modèles expérimentaux : reprise des fonctions myocardique, endothéliale et cérébrale, protection des cellules de la mort cellulaire et de l'apoptose qu'il s'agisse de cellules myocardiques, d'hépatocytes ou de neurones [254-257]. Le mécanisme le plus vraisemblable de ces effets protecteurs serait l'acidification intracellulaire (pHi) qui déclencherait un processus de préconditionnement [255] ou de post-conditionnement [256].

Bicarbonate de sodium : balance bénéfices/risques Il n'existe pas de preuve du bénéfice à l'administration de BS dans les acidoses métaboliques organiques, qu'il s'agisse d'acidocétoses diabétiques [224, 258], d'acidoses lactiques [241] ou d'acidoses de l'arrêt cardiorespiratoire, sauf s'il est prolongé au-delà de 10 minutes [259, 260]. Ce dernier résultat est logique puisque l'acidose observée au début de l'arrêt cardiorespiratoire est principalement d'origine respiratoire et le meilleur traitement est donc d'optimiser la ventilation et d'induire la reprise de circulation spontanée. Aucune étude clinique randomisée n'a évalué l'efficacité du BS dans les acidoses métaboliques inorganiques. Le traitement de ces acidoses, si elles sont chroniques comme dans les insuffisances rénales chroniques semble licite pour lutter contre les effets indésirables tels que la fatigue musculaire, l'ostéodystrophie et les anomalies hormonales. Dans ce cas, c'est l'épuration extrarénale qui permet de traiter au mieux ce trouble. L'alcalinisation par BS des acidoses métaboliques inorganiques aiguës d'origine digestive reste affaire de convictions face à l'absence de données cliniques objectives. Dans ces situations, le BS comme les autres solutés équilibrés pauvres en chlore tels que le lactate de sodium ou le citrate de sodium auront les mêmes effets alcalinisants grâce à l'apport de Na qui augmente le SID [261].

Certaines données expérimentales soulèvent le problème des effets délétères propres de l'hyperchlorémie, indépendamment de l'acidose, ce qui peut représenter un argument en faveur du traitement préventif et curatif de l'hyperchlorémie. Des travaux récents soulignent l'impact méconnu et potentiellement délétère du chlore et de ses canaux membranaires. Ces derniers, qui sont des protéines membranaires, interviennent dans de nombreux processus physiopathologiques tels que la régulation du volume cellulaire [262-264], le transport et les échanges de liquides transépithéliaux, la contraction musculaire et la neuro-excitabilité [265]. La concentration intracellulaire de chlore dans les neurones régule l'excitabilité neuronale et le volume intracellulaire face à des variations osmotiques ou à des agressions de type ischémie [263]. Toute altération neurologique entraîne des phénomènes d'excitotoxicité avec libération de glutamate et œdème cérébral, phénomènes liés à des mouvements transmembranaires de chlore [264, 266, 267]. L'acidose hyperchlorémique pourrait entraîner une altération de la fonction rénale [268]. Le mécanisme responsable de ces effets serait indépendant du sodium, mais étroitement lié à la quantité de chlore délivrée au rein. Les études cliniques sur ce sujet restent contradictoires [236, 269]. La littérature rapporte également un lien entre hyperchlorémie et anomalies hématologiques au cours de chirurgies majeures [236, 270]. L'hyperchlorémie pourrait aussi altérer les fonctions du tube digestif conduisant à l'apparition de nausées-vomissements postopératoires associés à une baisse du pH de la muqueuse intragastrique [269, 271]. Des études expérimentales soulignent également l'impact de l'hyperchlorémie sur les phénomènes pro-inflammatoires en stimulant les IL-6, IL-10 et du TNF [272]. Ces effets semblent indépendants du pH : pour un pH comparable, l'acidose lactique a des effets anti-inflammatoires alors que l'acidose hyperchlorémique a des effets inverses [273]. Chez le

rat septique, la perfusion de solutés balancés prévient la survenue d'acidose et allonge leur survie par rapport aux rats perfusés avec du NaCl [239]. Si l'on tient compte de ces données, la prévention de l'hyperchlorémie semble justifiée en privilégiant l'administration de solutés équilibrés pauvre en chlore, y compris du BS. Cependant, il n'existe à ce jour pas de preuve formelle des conséquences délétères de l'acidose hyperchlorémique ni d'un quelconque bénéfice à leur traitement chez les patients.

L'administration de BS est accusée d'avoir des conséquences délétères. Parmi ceux-ci, l'acidose avec hypercapnie intracellulaire est largement soulignée dans de nombreuses études. Du fait de sa forte solubilité, le CO_2 issu du BS va rapidement pénétrer dans la cellule et entraîner une acidose dite paradoxale. Ce phénomène a été montré expérimentalement in vitro [274] et chez des patients [241]. En fait, ce phénomène dépend des conditions dans lesquelles les cellules se situent : l'acidose intracellulaire ne se développe pas si le système est ouvert c'est à dire s'il y a élimination pulmonaire du CO_2 ou si le milieu contient des tampons [275]. En pratique, les effets indésirables les plus gênants du BS sont la baisse du calcium ionisé, l'hypernatrémie, l'hyperosmolarité, la surcharge hydrosodée et l'hypokaliémie. Ces complications peuvent être prévenues ou minimisées par l'utilisation de solutions iso- ou hypotoniques en perfusion lente et en évitant les bolus.

QUELLES INDICATIONS PRATIQUES D'ALCALINISATION PAR BS?

Les acidoses métaboliques organiques nécessitent avant tout un traitement étiologique : la métabolisation des anions organiques va conduire à la normalisation concomittante du SID et donc du pH plasmatique sans avoir besoin de faire appel au BS. Ainsi, l'acidose de l'acidocétose diabétique ne justifie pas d'alcalinisation par BS, même en cas d'acidose sévère [224]. Le traitement étiologique par réhydratation et insuline permet de rétablir un métabolisme glucidique normal. La métabolisation des corps cétoniques et leur élimination rénale lors de la réhydratation se manifeste par une disparition de la cétonémie et l'acidose se corrige simultanément. Pour les mêmes raisons, il n'est pas logique d'alcaliniser les acidoses avec hyperlactatémie survenant dans un contexte de choc [276]. Dans cette situation, l'acidose induite par la cellule traduit une défaillance énergétique et doit être considérée comme un phénomène adaptatif à respecter tout au moins si le trouble reste transitoire. Le meilleur traitement est avant tout de rétablir une hémodynamique et une oxygénation tissulaire correcte. La métabolisation du lactate va entraîner la correction du pH sans avoir recours à une quelconque alcalinisation. Au cours du choc septique, l'alcalinisation par BS reste débattue du fait de données contradictoires. Dans une étude rétrospective non contrôlée, El Sohl et al. [277] ont montré que l'administration de BS (0,2 mmol/kg/h) chez 72 patients en choc septique avec un pH inférieur à 7,3 diminuait le delai de sevrage ventilatoire et la durée d'hospitalisation en réanimation. Néanmoins, ce traitement n'apportait aucun bénéfice en terme de résolution de l'état de choc et de mortalité. La *Surviving sepsis campaign* ne recommande l'alcalinisation par BS qu'en cas d'acidose sévère avec un pH inférieur à 7,15 ; pour les chocs septiques avec un pH supérieur ou égal à 7,15, le BS n'est pas recommandé [278]. D'autres auteurs ne préconisent l'alcalinisation par BS que pour des pH encore plus bas, inférieurs à 7 [276].

L'alcalinisation par BS n'est pas recommandée au cours de l'arrêt cardiorespiratoire de moins de 10 minutes, ou en dehors de l'existence d'une hyperkaliémie associée ou d'une intoxication aux antidépresseurs tricycliques ou d'une acidose pré-existante. Comme la cause majeure de l'acidose est respiratoire, la normalisation du pH passe avant tout par le rétablissement d'une ventilation et d'une circulation efficaces. Au-delà de ces délais et en l'absence de reprise spontanée de circulation, l'administration de BS est possible [279].

Au cours des acidoses métaboliques inorganiques, l'indication de BS reste plus débattue. Dans ce cas, l'acidose est un phénomène primaire imposé à la cellule et qui résulte de modifications électrolytiques du SID, qui peut avoir des effets délétères pour la cellule. Ainsi, certains préconisent l'administration de BS si le pH est inférieur à 7,20 [260]. Mais cette stratégie n'est que symptomatique et un traitement physiopathologique semble plus logique. Si l'on considère les effets délétères de l'hyperchlorémie, il paraît licite d'avoir une stratégie préventive en administrant préférentiellement des solutés équilibrés.

La problématique de l'alcalinisation des acidoses chroniques est totalement différente. La cause la plus fréquente étant l'insuffisance rénale chronique, l'apport de BS est réalisé lors des séances d'hémodialyse. L'acidose respiratoire chronique ne s'associe généralement pas à une acidose sévère du fait de la réponse rénale qui conduit à augmenter le bicarbonate plasmatique (alcalose métabolique). L'administration de BS dans ce contexte n'est pas justifiée. En cas de ventilation artificielle, l'acétazolamide peut faciliter la baisse des bicarbonates plasmatiques et le sevrage ventilatoire.

Alcaloses métaboliques

Physiopathologie des alcaloses métaboliques

Selon Henderson-Hasselbalch, c'est l'élévation des bicarbonates plasmatiques qui est la cause première de l'élévation du pH (*voir* Tableau 68-VII). Dans les alcaloses hypochlorémiques, le mécanisme de l'alcalose fait appel à une perte en protons non volatils, d'origine digestive le plus souvent, ou rénale [178, 181, 182, 188, 189, 192, 280]. Ces pertes s'associent à une perte concomitante de chlore, d'où l'existence de l'hypochlorémie et sont souvent associées à une perte en potassium qui explique l'hypokaliémie. Enfin, l'alcalose métabolique chlorosensible peut résulter d'une surcharge en bicarbonates (le plus souvent d'origine iatrogène). Les alcaloses métaboliques chlororésistantes sont dues à une réabsorption rénale de bicarbonates. Dans le concept de Stewart, l'alcalose métabolique chlorosensible est induite par une baisse plus importante de chlore que de sodium ce qui augmente le SID et conduit à augmenter le pH (*voir* Tableau 68-VII) [179, 185, 188]. Les pertes en chlore proviennent soit de pertes digestives, soit de pertes rénales. L'alcalose métabolique peut également résulter d'une élévation du sodium, le plus souvent d'origine exogène iatrogène (apport de bicarbonate de sodium), qui aboutit aussi à une élévation du SID. Les alcaloses dites de contraction relèvent du même mécanisme, c'est-à-dire une élévation du SID secondaire à une élévation de la natrémie. Les alcaloses chlororésistantes sont dues à une réabsorption rénale de sodium qui augmente le SID. Enfin, l'augmentation du pH peut résulter de la baisse des acides faibles, principalement une hypo-albuminémie.

L'alcalose métabolique est un trouble acidobasique particulier sur le plan physiopathologique. En effet, face à une élévation importante des bicarbonates plasmatiques (quelle que soit son origine exogène ou endogène), un rein normal est capable

d'excréter de grandes quantités de bicarbonates, de sorte qu'une alcalose métabolique significative ne devrait théoriquement pas pouvoir persister de façon durable. L'apparition et la persistance d'une alcalose métabolique nécessite donc des mécanismes de développement et d'entretien du processus. Ainsi, ce trouble acidobasique peut persister même lorsque ses mécanismes de genèse ont disparu. On distingue trois phases [188, 280-282] : une phase de genèse suivie d'une une phase d'entretien et d'une phase de correction

PHASE DE GENÈSE

On distingue classiquement les alcaloses métaboliques par perte d'ions H^+ non volatils du secteur extracellulaire de celles en rapport avec une surcharge en ions bicarbonates dans le SEC. Basé sur le concept de Stewart, les alcaloses métaboliques sont toutes secondaires à une augmentation du SID en rapport soit avec une perte de chlore (chlorure de sodium ou chlorure d'ammonium), soit avec une charge en sodium (bicarbonate de sodium).

Perte en ions H^+/Cl^- non volatils Ce sont les alcaloses métaboliques dites « par échange d'ions » [283, 284]. Cette perte d'ions H^+ se fera soit sous forme d'H^+Cl^-, soit sous forme d'ammonium (peu sous forme d'acidité titrable ou associée à d'autres anions tels que sulfates ou phosphates). Il est ainsi classique de distinguer les alcaloses métaboliques s'accompagnant d'une perte de chlore, appelées alcalose métabolique avec déplétion chlorée dites « chlorosensibles », des alcaloses métaboliques avec pool chloré conservé dites « chlororésistantes ».

Surcharge en bicarbonate de sodium Elle est le plus souvent liée à un apport exogène excessif de bicarbonates de sodium ou d'équivalents métaboliques tels que les citrates, les carbonates et les acétates [285, 286].

PHASE D'ENTRETIEN

L'entretien d'une alcalose métabolique est toujours d'origine rénale, due à une réabsorption tubulaire des bicarbonates de sodium avec excrétion d'ions H^+ : c'est ce que l'on appelle « l'aciduric paradoxale ». Ce phénomène est caractéristique de la phase d'entretien et explique que l'alcalose métabolique peut perdurer malgré la disparition du facteur initial responsable de l'apparition du trouble. Dans les alcaloses métaboliques avec déplétion chlorée, cette acidurie apparemment paradoxale est considérée par certains comme « adaptée » [283, 287]. En effet, malgré l'alcalose métabolique, une excrétion rénale de bicarbonates s'accompagnerait obligatoirement d'une perte équimolaire de Na^+ et de K^+ pour maintenir l'électroneutralité. Ceci pourrait induire une contraction du volume extracellulaire et une hypokaliémie sévère. Ainsi, cette acidurie paradoxale peut être considérée plutôt comme une réponse rénale appropriée, visant à prévenir l'hypovolémie et l'hypokaliémie. Ce phénomène constituerait aussi un mécanisme de protection vis-à-vis d'un rebond acidotique au moment de la réabsorption d'HCl. Plusieurs facteurs sont considérés comme responsables du maintien d'une alcalose métabolique, à part entière ou en association. Leur mécanisme d'action est l'augmentation de réabsorption rénale des bicarbonates (Tableau 68-XIII). Un autre facteur favorisant l'entretien de ce trouble est la baisse de filtration glomérulaire des bicarbonates en cas d'hypovolémie ou d'insuffisance rénale [280, 287]. L'hypochlorémie diminue la filtration glomérulaire (donc la réabsorption de bicarbonate) et augmente la rénine et l'hyperaldostéronisme.

Tableau 68-XIII Principaux facteurs d'entretien des alcaloses métaboliques.

1	Baisse de la filtration glomérulaire
2	Diminution du volume extracellulaire (stimule la réabsorption tubulaire de bicarbonates)
3	Hypokaliémie – diminue la filtration glomérulaire – augmente la réabsorption tubulaire de bicarbonates
4	Hypochlorémie – diminue la filtration glomérulaire – la baisse de Cl au niveau distal conduit à l'augmentation d'excrétion d'ions H^+ dans le tube collecteur médullaire
5	Flux rétrograde passif de bicarbonates
6	Aldostérone (augmente l'excrétion sodium indépendante d'ions H^+ au niveau du tube collecteur médullaire)
7	Perte continue d'acides
8	Apport continu de bicarbonates

PHASE DE CORRECTION

Pour les alcaloses métaboliques chlorosensibles, elle apparaîtra avec la normalisation du pool chloré (et potassique) : la chlorémie remonte alors que les bicarbonates plasmatiques diminuent pour se normaliser (évolution en miroir), de sorte que le pH se normalise ; la bicarbonaturie réapparaît et donc le pH urinaire redevient supérieur à 6. La correction des alcaloses métaboliques chlororésistantes repose avant tout sur la normalisation du pool potassique et des concentrations plasmatiques des minéralocorticoïdes.

Diagnostic des alcaloses métaboliques

Le diagnostic positif et étiologique des alcaloses métaboliques passe par un interrogatoire et un examen clinique du patient. Le diagnostic est affirmé sur les données biologiques (*voir* Tableau 68-VII).

SIGNES CLINIQUES

Les manifestations cliniques et leur sévérité dépendent de l'importance de l'alcalose et du degré de compensation respiratoire [181, 182, 188, 189]. La réponse ventilatoire conduit à une bradypnée (hypoventilation alvéolaire) avec hypoxie-hypercapnie. L'alcalose métabolique peut être totalement asymptomatique, les seuls signes cliniques étant les signes étiologiques (HTA, vomissements...). Elle n'est symptomatique que dans les alcaloses sévères.

Signes neuromusculaires L'alcalose est responsable d'une diminution du débit sanguin cérébral et de la consommation cérébrale de glucose [288]. Cela peut se manifester par des troubles du système nerveux central à type d'apathie, de confusion, d'asthénie, de crises convulsives ou plus rarement de véritable encéphalopathie avec coma surtout chez l'insuffisant hépatique [289]. Parfois le tableau est celui d'une véritable psychose et pose des problèmes de diagnostic différentiel [290]. Les signes neuromusculaires sont attribués à une baisse de concentration plasmatique en calcium ionisé et une hypokaliémie. Ceci se traduit par une irritabilité neuromusculaire avec crampes, tétanie, beaucoup plus rarement un signe de Trousseau ou de Chvostek.

Signes cardiovasculaires Ils sont attribués à l'hypoxie, à l'hypophosphorémie et à la baisse du débit sanguin coronaire [287]. Ils peuvent se manifester par une insuffisance cardiaque, une hypotension artérielle et surtout des troubles du rythme et de conduction : fibrillation auriculaire, fibrillation ventriculaire ou même torsades de pointe [291, 292]. Ces troubles sont généralement résistants aux traitements habituels et ne régressent qu'avec la normalisation du pH [287]. De même, elle serait aussi responsable d'une augmentation des arythmies chez les patients traités par digitalique [293]. Ces données sont à modérer dans la mesure où l'hypokaliémie souvent associée à l'alcalose métabolique est un facteur connu d'arythmie ventriculaire et un facteur augmentant la toxicité des digitaliques.

Signes respiratoires La bradypnée avec baisse du volume courant et de la fréquence respiratoire conduit à une hypercapnie qui tend à corriger le pH artériel. Elle s'associe à une hypoxémie qui est inversement corrélée à l'hypercapnie [179, 294, 295]. Chez l'insuffisant respiratoire chronique, l'alcalose métabolique peut entraîner une hypoxémie encore plus sévère et l'alcalémie peut rendre le sevrage ventilatoire difficile. L'hypoxémie s'expliquerait à la fois par un effet Bohr et par une aggravation des anomalies du rapport ventilation/perfusion. Cet effet est d'autant plus marqué qu'il existe une insuffisance respiratoire chronique préexistante [296, 297].

SIGNES BIOLOGIQUES

Dans tous les cas, l'alcalose métabolique se caractérise par une élévation du pH, des bicarbonates plasmatiques et de la $PaCO_2$ qui correspond à la réponse respiratoire prévisible et tend à ramener le pH vers les valeurs normales [189, 280, 282, 287, 296, 297]. La réponse ventilatoire est cependant autolimitée par l'hypoxémie qu'elle induit. Le trouble est simple si la réponse ventilatoire est adaptée ($PaCO_2$ prévisible = $PaCO_2$ mesurée) [294]. Cette corrélation existe même dans les alcaloses métaboliques sévères avec une bicarbonatémie supérieure à 40 mmol/L. Dans ces situations, l'hypercapnie limite l'augmentation du pH, mais pérennise l'excrétion rénale d'ions H^+ et donc la réabsorption de bicarbonates de sodium. Si la $PaCO_2$ prévisible est supérieure à la $PaCO_2$ mesurée, cela signifie qu'une alcalose respiratoire se surajoute : c'est une alcalose mixte. Elle est caractérisée par une alcalémie plus sévère ainsi qu'une gravité et une mortalité plus importante. Si la $PaCO_2$ prévisible est inférieure à la $PaCO_2$ mesurée, il s'agit d'une alcalose métabolique associée à une acidose respiratoire, donc un trouble complexe. Certains signes biologiques sont ceux de la cause de l'alcalose métabolique : hypokaliémie, hypophosphorémie...

Le trou anionique plasmatique est classiquement normal dans les alcaloses métaboliques pures, l'élévation des bicarbonates étant contrebalancée par la baisse du chlore. Il peut néanmoins être élevé dans trois circonstances [298] :

1) hyperlactatémie modérée secondaire à une activation de la glycolyse par stimulation de la phosphofructokinase induite par l'alcalose, la présence d'une hyperlactatémie sévère (> 5 mmol/L) traduit toujours une acidose métabolique associée ;

2) association à une acidose métabolique organique (trouble complexe) ;

3) augmentation de l'albuminate secondaire à l'alcalémie et la contraction volémique. Le trou anionique peut donc être artificiellement modifié par des variations de pH, de volume du secteur extracellulaire et/ou d'acides faibles (albumine, phosphore).

L'hypoxie tissulaire est corrélée à l'hypoventilation alvéolaire. Son mécanisme n'est pas univoque. Le premier facteur en cause est la déviation vers la gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine (effet Bohr). L'apport d'O_2 aux tissus est également altéré par des phénomènes de vasoconstriction et d'aggravation des effets shunts, en particulier au niveau de la circulation pulmonaire [296, 297]. Ces effets semblent néanmoins transitoires après 6 à 8 heures d'alcalémie du fait d'une baisse du taux de 2-3 DPG érythrocytaire.

Des variations de concentrations électrolytiques et leur degré de sévérité dépendent surtout de la cause de l'alcalose. L'hypochlorémie est constamment présente dans les alcaloses métaboliques à déplétion chlorée [299, 300]. Elle est généralement associée à une déplétion du pool sodé avec ou sans hyponatrémie. L'hypokaliémie est fréquente, liée soit à une pénétration intracellulaire de K^+, soit à des fuites urinaires [301, 302]. L'hypophosphorémie, l'hypomagnésémie et la baisse du calcium ionisé peuvent aussi se retrouver.

Dans les urines, le pH est variable selon la cause de l'alcalose métabolique et son stade d'évolution. En phase d'installation d'un trouble chlorosensible, il est supérieur ou égal à 6. Cela traduit l'excrétion rénale de bicarbonates. En revanche, il est inférieur à 6 en phase d'entretien, traduisant l'acidurie paradoxale secondaire à la persistance des facteurs d'entretien [283]. L'élévation du pH urinaire après une phase d'acidurie témoigne de la correction des ce facteurs. En pratique, le pH urinaire est considéré comme un bon marqueur de l'efficacité du traitement.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

La chlorurèse est l'élément essentiel du diagnostic étiologique (Figure 68-13). Elle permet de distinguer les alcaloses métaboliques chlorosensibles où la chlorurèse est nulle, des troubles chlororésistants où la chlorurèse est élevée (> 20 mmol/L) [303]. La natriurèse et la kaliurèse ne sont que des éléments d'appoint du diagnostic étiologique.

Alcaloses métaboliques chlorosensibles d'origine digestive Les pertes massives d'HCl par le liquide gastrique représentent les causes les plus fréquentes d'alcalose métabolique chlorosensible [232]. Le liquide gastrique contient une très grande quantité d'HCl ($[H^+]$ = 160-170 mmol/L, $[Cl^-]$ = 180 mmol/L) qui est très largement supérieure à celle du secteur extracellulaire. La perte d'HCl par cette voie induit obligatoirement une perte nette de Cl^- et de CO_2 couplée à un gain équimolaire et concomitant de bicarbonates (alcalose par échange d'anions). Il en résulte une charge plasmatique en bicarbonates, une déplétion chlorée donc une élévation du SID avec élévation du pH. La sévérité de l'alcalose métabolique dépend donc de l'importance des pertes en HCl. Le transport d'HCl à travers la paroi gastrique fait appel à une pompe H^+-K^+-ATPase au niveau de la membrane luminale qui est inhibée par les inhibiteurs de la pompe à proton et à un antiport au niveau de la membrane basale. Les pertes en Na^+ et K^+ sont généralement faibles car leur concentration dans le liquide gastrique est faible. L'hypokaliémie, souvent associée à cette phase, résulte des pertes urinaires de K^+ dues aux pertes obligatoires avec les ions bicarbonates de sodium dans les urines et à un éventuel hyperaldostéronisme secondaire en cas d'hypovolémie efficace associée. Au niveau des urines, il existe une natriurèse et une kaliurèse élevées (> 20 mmol/L), une chlorurèse nulle (< 10 mmol/L), une bicarbonaturie et un pH supérieur à 6. La déplétion chlorée entraîne une excrétion de bicarbonates par le tube contourné distal (TCD) dès la 90e minute suivant la déplétion chlorée [304, 305].

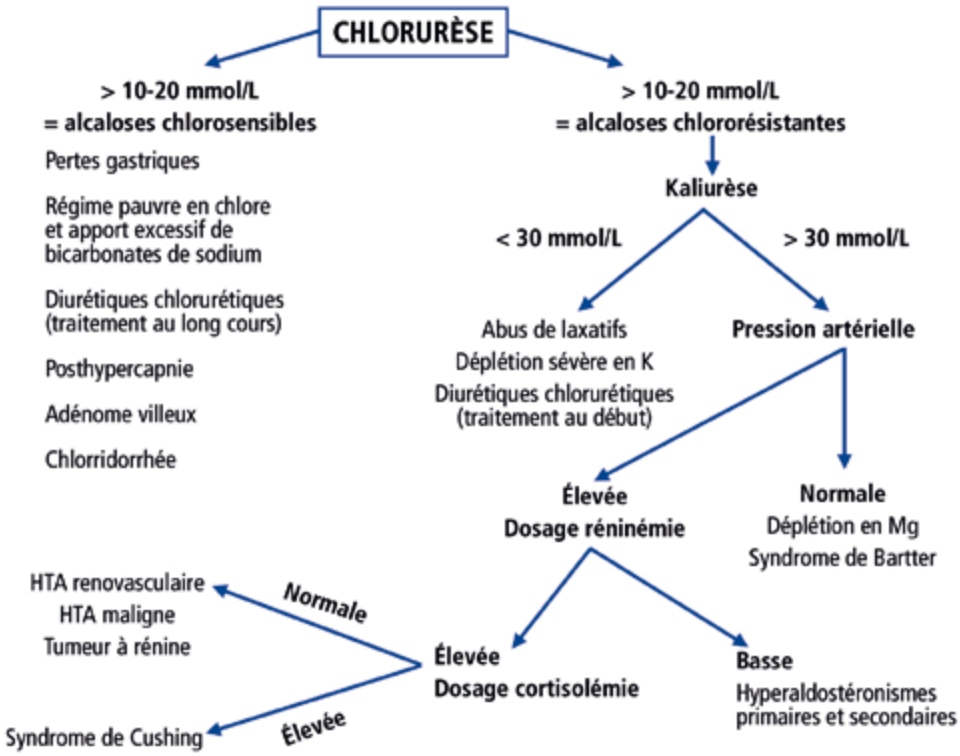


Figure 68-13 Arbre décisionnel permettant le diagnostic étiologique des alcaloses métaboliques.

L'adénome villeux est responsable dans 15 à 20 % des cas d'alcalose métabolique en rapport avec des pertes chlorées considérables. La diarrhée chlorée congénitale est une maladie autosomale récessive caractérisée par un défaut d'échange chlorure/bicarbonate normalement présent au niveau des membranes apicales de l'épithélium colique et iléal.

Alcaloses métaboliques chlorosensibles d'origine rénale Elles sont en rapport avec une perte de chlore dans les urines. Le mécanisme d'apparition de l'alcalose métabolique est le même que celui évoqué dans les pertes digestives, c'est-à-dire un échange d'anions. Les ions H^+ sont excrétés essentiellement au niveau du TCD sous forme d'ammonium ou d'acidité titrable [188, 280, 287, 306]. La cause la plus fréquente de ce type d'alcalose métabolique est l'administration de diurétiques chlorurétiques tels que le furosémide (Lasilix®), le bumétanide (Burinex®) et les thiazidiques (Fludex®) [306]. Ainsi le furosémide peut générer une alcalose métabolique chez l'homme en deux jours [300]. Les urines sont alors riches en Na^+, K^+ et Cl^- (> 20 mmol/L), mais pauvres en bicarbonate avec un pH inférieur à 6. Une autre cause est l'alcalose métabolique post-hypercapnique. Elle s'observe chez l'insuffisant respiratoire chronique chez qui l'on corrige brutalement une acidose respiratoire (ventilation mécanique). L'acidose respiratoire induit en quelques heures une déplétion chlorée par excrétion urinaire de chlore, associée à une réabsorption de bicarbonates : c'est la réponse rénale au trouble respiratoire chronique. Quand la $PaCO_2$ baisse brutalement, la réabsorption de bicarbonates persiste tant que la déplétion chlorée n'est pas corrigée. L'alcalose métabolique est aggravée chez ces patients par l'administration de diurétiques qui augmentent la déplétion chlorée et peut engendrer une déplétion potassique, facteur supplémentaire d'entretien de l'alcalose métabolique.

Alcaloses métaboliques chlororésistantes Elles sont beaucoup plus rares, dues à une perte d'ions H^+ au niveau du TCD et du tube collecteur avec réabsorption concomitante d'ions bicarbonates. Ce phénomène peut être initié par :

1) un excès primitif ou secondaire de minéralocorticoïdes : les hyperaldostéronismes primaires ou syndrome de Conn par adénome ou carcinome de la surrénale ou par hyperplasie surrénalienne se caractérisent par un taux plasmatique d'aldostérone élevé et une réninémie basse [307]. Les syndromes adrénogénitaux sont dus à un déficit en 11-β-hydroxylase ou en 17-α-hydroxylase. Le syndrome de Cushing par adénome, carcinome ou hyperplasie surrénalienne se caractérise par un taux de cortisolémie élevé. Les hyperaldostéronismes secondaires sont associés à un taux plasmatique d'aldostérone bas. Ils se rencontrent dans deux situations : hypertension artérielle maligne par sténose de l'artère rénale ou sur tumeur sécrétant de la rénine (réninémie élevée) ; au cours des pseudohyperaldostéronismes observés lors d'ingestions importantes de réglisse (acide glycyrrhinique) et plus rarement dans le syndrome de Liddle (anomalie des transports ioniques tubulaires) ;

2) une déplétion potassique sévère (plus qu'une hypokaliémie) pouvant générer et maintenir une alcalose métabolique à elle seule ;

3) une augmentation de la charge négative dans la lumière tubulaire qui peut être engendrée par une surcharge en anions non réabsorbables (résines échangeuses d'ions) ;

4) une tubulopathie congénitale de découverte tardive comme le syndrome de Bartter et le syndrome de Gitelman [292]. Dans ce dernier une hypomagnésémie est fréquemment retrouvée.

Dans tous les cas, le tableau est celui d'une alcalose métabolique hypokaliémique avec chlorémie normale ou discrètement abaissée. Dans les urines, la natriurèse, la kaliurèse et la chlorurèse sont élevées (> 20 mmol/L) et le pH inférieur à 6,5. Le point commun de ces alcaloses métaboliques est l'hypokaliémie qui est considérée comme le facteur de développement principal de ce trouble.

Alcaloses métaboliques par surcharge en bicarbonates Elles sont liées à un apport exogène excessif de bicarbonates ou d'équivalents métaboliques tels que citrates, carbonates et acétates [285]. Une cause non négligeable d'alcalose métabolique est l'utilisation d'une épuration extrarénale utilisant l'anticoagulation régionale au citrate. Dans la littérature, une incidence allant jusqu'à plus de 50 % a été rapportée [286]. L'incidence la plus importante a été rapportée lors de l'utilisation de citrate à forte concentration. Les études plus récentes montrent une incidence faible en raison de l'asservissement de l'administration de citrate au débit sanguin, de l'utilisation de faibles concentrations et d'une surveillance mieux codifiée [308].

Dans le syndrome des buveurs de lait, l'alcalose métabolique est multifactorielle [309] : vomissements, hypercalcémie, baisse de la filtration glomérulaire en rapport avec l'insuffisance rénale toujours présente et absorption de bicarbonates (sous forme de bicarbonates de calcium). À l'hypercalcémie s'associe une hyperphosphorémie et une hypermagnésémie.

Traitement des alcaloses métaboliques

PRINCIPES DU TRAITEMENT

Le traitement des alcaloses métaboliques repose sur la correction à la fois des causes du désordre primitif et de ses mécanismes d'entretien. La seule correction de la cause sera donc insuffisante si l'on ne traite pas les facteurs d'entretien du trouble [287, 299]. La correction des alcaloses métaboliques chlorosensibles passe par la restauration du pool chloré. Bien que débattue, l'administration de chlore en association avec du Na (NaCl) et/ou du K (KCl) semble nécessaire [299, 301]. Ainsi, l'apport de NaCl dans les alcaloses métaboliques chlorosensibles est un traitement indispensable à la fois pour corriger la déplétion chlorée et l'hypovolémie efficace [310, 311]. Cependant, son administration exclusive semble insuffisante et les travaux récents suggèrent de plus en plus l'association systématique de Kcl [283, 310], car le seul apport de NaCl peut corriger l'hyperbicarbonatémie, mais ne peut en aucun cas corriger l'hypokaliémie et l'acidose intracellulaire toujours associées. Le traitement des alcaloses métaboliques chlororésistantes repose essentiellement sur l'apport de KCl nécessaire au rétablissement de la déplétion potassique. En pratique, la remontée du pH urinaire (disparition de l'acidurie paradoxale) est considéré comme un bon marqueur de l'efficacité du traitement et donc comme un élément de surveillance du traitement.

MOYENS THÉRAPEUTIQUES

Chlorures Le NaCl permet de corriger la déplétion chlorée, de restaurer le volume extracellulaire et d'améliorer la filtration glomérulaire. Administré par voie orale ou plutôt par voie veineuse, le choix porte habituellement sur le NaCl isotonique (0,9 %), mais peut aussi faire appel à la perfusion de petits volumes de NaCl hypertonique (3,6 ou 7,2 %). Le KCl permet de corriger la déplétion potassique. Ce déficit varie de 200 à 500 mmol pour une bicarbonatémie comprise entre 30 et 40 mmol/L et de 600 à 1000 mmol pour une bicarbonatémie comprise entre 40 et 50 mmol/L. La kaliurèse n'est pas un bon reflet du pool potassique. Elle est généralement élevée en cas d'alcalose métabolique persistante ou insuffisamment traitée et ne traduit pas obligatoirement une restauration du pool potassique. L'administration de KCl ne doit pas dépasser 40 mmol/h et nécessite un monitorage étroit de l'ECG et de la kaliémie.

Agents acidifiants L'administration par voie veineuse d'un acide ou d'un sel de cation métabolisable permet, par la charge d'ions H^+ qu'elle induit, une baisse rapide du pH sanguin. Le volume de distribution des bicarbonates dans l'organisme est évalué à environ 50 % du poids corporel. Il est donc possible de calculer la quantité d'H^+ nécessaire pour corriger l'AlcM à partir de la formule : quantité d'H^+ (mmol/L) = (bicarbonates mesurés × 25) × poids (kg) × 0,5. Il est cependant important de souligner que cette estimation reste imprécise puisque le volume de distribution peut varier de 20 à 60 % du poids corporel. Ce moyen thérapeutique ne doit être réservé qu'aux alcaloses métaboliques menaçant le pronostic vital (pH ≥ 7,55) ou symptomatiques (troubles du rythme, coma), lorsque l'on ne peut pas traiter autrement les facteurs en cause (états œdémateux, insuffisances rénales ou respiratoires). Dans tous les cas, il est inutile et même dangereux de normaliser trop rapidement le taux de bicarbonates au risque de créer une acidose mixte (respiratoire et métabolique), du fait de la normalisation plus lente du pH du LCR par rapport à celui du sang. L'administration d'ions H^+ doit induire un baisse des bicarbonates d'environ 8 à 12 mmol/L. Plusieurs agents sont proposés, chacun ayant des avantages et des inconvénients.

- **Chlorydrates d'ammonium, d'arginine et de lysine :** ils sont métabolisés en urée et sont donc contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique ou rénale préexistante [312, 313]. Le chlorhydrate d'ammonium peut induire une encéphalopathie ; son administration nécessite une voie veineuse centrale. Le chlorhydrate d'arginine a l'avantage de pouvoir être administré par voie veineuse périphérique ; cependant, comme le cation arginine déplace le K intracellulaire indépendamment des variations du pH, il peut entraîner des hyperkaliémies graves surtout en cas d'insuffisance rénale. Le chlorhydrate de lysine peut être administré par voie orale.
- **Acide chlorhydrique :** il doit être préparé par la pharmacie des hôpitaux. Les concentrations des solutions habituellement préconisées varient de 0,05 (50 mmol/L) à 0,5 molaire (500 mmol/L), en sachant que les plus utilisées sont celles à 0,15 ou 0,2 molaire [312, 313]. Au contact du plasma, l'acide chlorhydrique se transforme : $HCl + HCO_3^- \leftrightarrow CO_2 + H_2O + Cl^-$. L'eau ainsi formée diffuse de manière homogène dans tous les secteurs sans risque de surcharge intra- ou extracellulaire. Ainsi, contrairement aux autres agents acidifiants, il est intéressant et peut être utilisé en toute sécurité chez l'insuffisant rénal et hépatique ou même dans les états œdémateux où l'apport de NaCl est contre-indiqué [312]. Son administration paraît également très intéressante chez l'insuffisant respiratoire chronique avec acidose respiratoire : l'HCl corrige la $PaCO_2$ et améliore la PaO_2 [314]. Son utilisation pratique nécessite un abord par voie veineuse centrale (toxicité

directe de l'HCl). Dans tous les cas, le débit de perfusion ne doit pas excéder 0,2 mmol/kg/h avec des doses de 100 à 300 mmol par jour [312-314]. La durée de la perfusion est généralement de 24 à 48 heures et nécessite un contrôle biologique (gaz du sang, ionogramme) toutes les 6 heures. L'HCl a des effets toxiques propres : phlébite sclérotique des veines dues soit à un mauvais positionnement du cathéter, soit à une détérioration du cathéter. La fréquence de cette complication est largement atténuée par l'utilisation de solution ne dépassant pas une concentration de 0,1 molaire ou par le mélange de la solution d'HCl à des lipides ou des acides aminés [312].

- **Acétazolamide (Diamox®) :** il agit en inhibant l'anhydrase carbonique, donc la réabsorption des bicarbonates, responsable d'une bicarbonaturie, mais aussi d'une perte urinaire de Na, d'eau et de potassium qui peut aggraver une déplétion préexistante. Il est donc inefficace chez les patients hypovolémiques. Il peut en revanche être utile chez les patients œdémateux avec flux glomérulaire normal. Il est contre-indiqué chez l'insuffisant hépatique et rénal. Son indication de choix est l'alcalose métabolique post-hypercapnique. Il est généralement administré à la dose de 250 mg 3 ou 4 fois par jour en cure courte, ou encore par une injection unique intraveineuse de 500 mg [315]. Chez l'insuffisant respiratoire chronique en ventilation spontanée, l'acétazolamide permet de diminuer la $PaCO_2$ et la bicarbonatémie. En revanche, chez l'insuffisant respiratoire chronique intubé et ventilé, il a été montré récemment que l'acétazolamide n'avait aucun effet sur la $PaCO_2$ ni sur la durée de sevrage ventilatoire [316].

Épuration extrarénale C'est un moyen de traitement efficace des alcaloses métaboliques, surtout quand la fonction rénale est altérée [317, 318]. Les techniques les plus utilisées sont l'hémodialyse ou l'hémofiltration continue. Quelle que soit la technique choisie, le principe de base est d'utiliser des bains contenant peu ou pas de bicarbonates, ou mieux des bains de dialyse acides.

Troubles acidobasiques respiratoires

Physiopathologie des troubles acidobasiques respiratoires

Quel que soit le concept physiopathologique, les anomalies acidobasiques respiratoires résultent de modifications de la $PaCO_2$: l'acidose respiratoire est secondaire à une élévation de $PaCO_2$ et l'alcalose respiratoire à une baisse de $PaCO_2$ (*voir* Tableau 68-VII) [178, 189, 319, 320]. La production endogène quotidienne normale de CO_2 est de 15 à 20 000 mEq/j, issue principalement du métabolisme protidique. C'est essentiellement le poumon qui l'élimine (anion volatil). Ainsi, le maintien constant de $PaCO_2$ nécessite une ventilation alvéolaire efficace, mais aussi une circulation suffisante. Les variations du taux plasmatique des bicarbonates en réponse aux modifications de $PaCO_2$ se font en deux étapes : une étape rapide induite par les tampons cellulaires et une étape lente qui correspond à la réponse rénale. Ainsi, il faut distinguer les troubles respiratoires aigus des chroniques qui se manifestent différemment sur le plan clinique, biologique et étiologique. En cas d'anomalie respiratoire aiguë, la réponse rénale est faible car elle n'a pas le temps de s'installer correctement. Dans les anomalies respiratoires chroniques, la réponse rénale est plus importante (*voir* Tableau 68-IX). Dans les acidoses respiratoires chroniques, l'augmentation des bicarbonates plasmatiques s'accompagne souvent d'une élimination simultanée de chlore dans les urines qui entraîne une alcalose : c'est la fameuse alcalose métabolique des acidoses respiratoires chroniques. Dans tous les cas, la seule réponse rénale prévisible ne peut jamais corriger totalement la baisse du pH plasmatique. L'existence d'un pH plasmatique normal associé à une $PaCO_2$ et/ou des HCO_3^- anormaux doit faire évoquer un trouble acidobasique complexe (association de deux ou trois troubles).

Acidoses respiratoires

SIGNES CLINIQUES [178, 189, 319, 320]

L'hypercapnie aiguë entraîne une hypertension artérielle périphérique avec augmentation du débit cardiaque et du débit sanguin cérébral. L'acidose respiratoire aiguë s'accompagne d'une hypersécrétion de catécholamines, de glucocorticoïdes, de rénine, d'aldostérone et d'ADH plasmatiques avec rétention hydrosodée. Plus l'hypercapnie est d'installation rapide, plus les signes neurologiques centraux sont importants : nausées, vomissements, céphalées, flapping tremor, voire astérixis, agitation, confusion, obnubilation, coma, crises comitiales...

L'hypercapnie chronique s'accompagne des signes de cœur pulmonaire chronique avec hypertension artérielle pulmonaire. Les troubles du rythme ventriculaire et supraventriculaire sont plus liés à l'hypoxie et aux troubles ioniques associés qu'à une myocardiopathie. Sauf aggravation aiguë, l'acidose respiratoire chronique entraîne peu de troubles neurologiques centraux.

SIGNES BIOLOGIQUES

L'hypercapnie est responsable de la baisse du pH. La réponse métabolique est variable en fonction du caractère aigu ou chronique de cette hypercapnie : l'augmentation de 10 mmHg de $PaCO_2$ s'accompagne d'une augmentation de 1 et 3,5 mmol/L de bicarbonates plasmatiques dans les acidoses respiratoires respectivement aiguës et chroniques (*voir* Tableau 68-IX). L'hypoxémie est en rapport avec l'hypoventilation alvéolaire. Dans l'acidose respiratoire aiguë, il n'existe pas de modification des concentrations en Na^+, K^+ et du TA, sauf en cas de trouble surajouté (acidose métabolique). Dans l'acidose respiratoire chronique, les concentrations de Na^+, K^+ et le TA sont normaux : l'augmentation de HCO_3^- est contrebalancée par une baisse identique de Cl^- ($\Delta HCO_3^- = \Delta Cl^-$).

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE [178, 189, 319, 320]

Acidoses respiratoires aiguës Les causes les plus souvent rencontrées en anesthésie-réanimation sont la décompensation d'une atteinte pulmonaire antérieure, une obstruction des voies aériennes ou un bronchospasme sévère (*voir* Tableau 68-IX). L'œdème pulmonaire n'entraîne une acidose respiratoire aiguë qu'à un stade très évolué. En peranesthésique, une acidose respiratoire est possible lors d'une ventilation/minute insuffisante, d'une obstruction des voies aériennes, d'un pneumothorax ou d'une anomalie dans le circuit machine. L'hypercapnie permissive de la prise en charge de certains syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte n'entraîne pas d'effet délétère majeur tant qu'elle ne dépasse pas un niveau de $PaCO_2$ de 60 mmHg.

Acidoses respiratoires chroniques Elles se voient essentiellement chez les patients porteurs de maladies pulmonaires obstructives ou, plus rarement, restrictives (Tableau 68-XIV). En pratique, il est parfois difficile de faire la part entre acidose res-piratoire aiguë ou chronique. Seule l'histoire clinique permet d'avancer dans le diagnostic.

TRAITEMENT

Les acidoses respiratoires aiguës ne justifient pas un apport exogène de BS surtout si la ventilation et/ou la circulation sont compromises. Dans ce cas, le BS n'aboutirait qu'à l'aggravation de la production et l'accumulation de CO_2 dans les tissus et dans le sang. Néanmoins, l'apport de BS au cours de l'acidose par hyper-capnie permissive pourrait diminuer les lésions alvéolaires et améliorer les circulations systémiques et régionales. En pratique, le seuil généralement toléré d'acidose par hypercapnie permissive est de 7,15-7,20, pH en deçà duquel il faut traiter l'hypercapnie.

Acidoses respiratoires aiguës	*Acidoses respiratoires chroniques*
Obstruction des voies aériennes	
Inhalation, laryngospasme, bronchospasme sévère, obstacle des voies aériennes supérieures	BPCO
Dépression des centres respiratoires	
Anesthésie générale, sédatifs, traumatisme crânien, AVC	Surdosage chonique en sédatifs, syndrome de Pickwick, tumeur cérébrale
Défaillances cardiovasculaires	
Arrêt cardiaque, œdème pulmonaire grave	
Déficits neuromusculaires	
Botulisme, tétanos, hypokaliémie, syndrome de Guillain-Barré, crise de myasthénie, toxiques (curares, organophosphorés)	Polyomyélite, sclérose latérale amyotrophique, sclérose en plaque, myopathies, paralysie diaphragmatique, myxœdème
Atteintes thoracopulmonaires	
Pneumothorax, hémothorax, pneumonie sévère, SDRA	Cyphoscoliose, fibrose pulmonaire, obésité, hydrothorax, ascite, altération de la fonction diaphragmatique
Ventilation artificielle	
Hypoventilation accidentelle, hypercapnie permissive	
Alcaloses respiratoires	
Hyperventilation alvéolaire d'origine centrale Anxiété, douleur, toxique : salicylés, théophylline, catécholamines, progestérone Atteinte neurologique : traumatisme crânien, encéphalite, méningite, tumeur cérébrale, accident vasculaire cérébral, hémorragie sous-arachnoidienne	
Hyperventilation alvéolaire par hypoxie tissulaire Baisse de la FiO_2, altitude, intoxication au CO, shunt droit-gauche, anémie sévère, anomalie du rapport ventilation/perfusion, fibrose pulmonaire, insuffisance cardiaque congestive	
Autres Hémodialyse, ventilation mécanique inappropriée, cirrhose, fièvre, postacidose métabolique, grossesse	

Alcaloses respiratoires

SIGNES CLINIQUES

Alcaloses respiratoires aiguës [178, 189, 319, 320] Les manifestations neurologiques peuvent se traduire par des céphalées, une confusion mentale, voire des crises comitiales, en rapport avec une baisse du débit sanguin cérébral. Il existe donc une baisse des pressions intracrânienne et intra-oculaire. D'autres manifestations neurologiques sont possibles (fourmillements des extrêmités, signe de Chvostek...) en rapport avec les perturbations biologiques associées : baisse de la fraction ionisée du calcium, hypophosphorémie. Les manifestations cardiovasculaires chez les patients sous anesthésie générale et en ventilation artificielle se traduisent par une baisse du débit cardiaque [240] et de la pression artérielle systémique, malgré une augmentation des résistances périphériques. Plusieurs mécanismes souvent intriqués sont évoqués : hypocapnie, augmentation des pressions intrathoraciques, inhibition de la tachycardie réflexe en réponse à l'hypocapnie, baisse du débit coronarien et de la délivrance d'oxygène au myocarde.

Alcaloses respiratoires chroniques Elles sont le plus souvent asymptomatiques, les perturbations initiales rentrant progressivement dans l'ordre au bout de quelques jours à quelques semaines.

SIGNES BIOLOGIQUES

Alcaloses respiratoires aiguës [178, 189, 319, 320] L'hypocapnie est responsable de la hausse du pH. La réponse métabolique rénale consiste en une baisse des bicarbonates plasmatiques : la baisse de 10 mmHg de $PaCO_2$ s'accompagne d'une diminution de 2 mmol/L de bicarbonates plasmatiques (*voir* Tableau 68-IX). Dès l'installation de l'alcalose respiratoire aiguë, les ions H^+ migrent des cellules vers le milieu extracellulaire où ils se combinent avec les ions bicarbonates, d'où la baisse des bicarbonates plasmatiques. Ces ions proviennent soit de tampons intracellulaires (protéinates, phosphates...), soit d'une production accrue de lactate induite par l'alcalose qui augmente. L'augmentation de lactatémie est classique, en rapport avec une accélération de la glycolyse secondaire à une stimulation de la phosphofructokinase par l'alcalose et donc responsable d'une faible augmentation du trou anionique plasmatique. La chlorémie est élevée, la kaliémie est normale ou le plus souvent diminuée, de même que la fraction ionisée du calcium. Enfin, une hypophosphorémie est décrite lors d'alcaloses respiratoires majeures par transfert de phosphates inorganiques vers les cellules. Cette hypophosphorémie serait asymptomatique et ne nécessiterait pas de traitement. À la phase initiale de la constitution de l'hypocapnie, le pH urinaire est le plus souvent supérieur à 7. Dans l'hypocapnie en phase stable, le pH urinaire est en général inférieur ou égal à 6.

Alcaloses respiratoires chroniques [178, 189, 319, 320] La persistance de l'hypocapnie entraîne en 48 à 72 heures une augmentation des pertes urinaires de bicarbonates et une diminution de l'excrétion urinaire d'ammonium, à l'origine d'une augmentation de la rétention extracellulaire d'ions H^+. La baisse de $PaCO_2$, de 10 mmHg de $PaCO_2$ s'accompagne d'une diminution de 5 mmol/L de bicarbonates plasmatiques dans les alcaloses respiratoires chroniques (*voir* Tableau 68-IX).

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

En anesthésie-réanimation, les causes les plus fréquentes d'alcaloses respiratoires sont l'hyperventilation iatrogène (respirateur mal réglé) en particulier peropératoire, l'hypoxie et les œdèmes cérébraux (post-traumatiques, encéphalopathies...) (*voir* Tableau 68-XIV) [178, 189, 319, 320].

TRAITEMENT

Il est relativement rare qu'une alcalose respiratoire nécessite un traitement. L'utilisation de dépresseurs respiratoires doit rester exceptionnelle. L'augmentation de l'espace mort ou la diminution de la ventilation/minute chez les patients intubés et ventilés restent les moyens thérapeutiques essentiels. Chez les patients en ventilation spontanée, il faut s'assurer avant tout qu'il ne s'agit pas d'une hypocapnie symptomatique d'une hypoxémie dont le traitement passe alors par l'oxygénothérapie.

Troubles acidobasiques mixtes et complexes

Troubles acidobasiques mixtes

C'est l'association de deux troubles simples métabolique et respiratoire qui induit des variations importantes du pH et sont responsables de manifestations cliniques souvent sévères (Tableau 68-XV) [189, 213, 214].

ACIDOSES MIXTES OU ACIDOSE MÉTABOLIQUE + ACIDOSE RESPIRATOIRE

Lorsque le trouble prévalant est une acidose métabolique, l'association à une acidose respiratoire est affirmée devant une $PaCO_2$ mesurée ($PaCO_2$ m) plus élevée que la $PaCO_2$ prévisible ($PaCO_2$ p) en rapport avec l'intensité du trouble métabolique. Lorsque le trouble prévalant est une acidose respiratoire, l'acidose métabolique se manifeste par une réponse rénale insuffisante c'est-à-dire une élévation des bicarbonates plasmatiques mesurés (HCO_3^- m) inférieure à celle prévisible (HCO_3^- p).

ALCALOSES MIXTES OU ALCALOSE MÉTABOLIQUE + ALCALOSE RESPIRATOIRE

Lorsque le trouble prévalant est une alcalose métabolique, l'association à une alcalose respiratoire est affirmée devant une $PaCO_2$ mesurée ($PaCO_2$ m) plus basse que la $PaCO_2$ prévisible ($PaCO_2$ p), en rapport avec l'intensité du trouble métabolique. Lorsque le trouble prévalant est une alcalose respiratoire, l'alcalose métabolique se manifeste par une réponse rénale insuffisante c'est-à-dire une baisse des bicarbonates plasmatiques mesurés (HCO_3^- m) inférieure à celle prévisible (HCO_3^- p).

Troubles acidobasiques complexes

C'est l'association de deux ou trois troubles qui ne vont pas tous dans le même sens (*voir* Tableau 68-XV) [189, 213, 214]. On peut ainsi observer deux troubles, un trouble métabolique allant dans un sens associé à un trouble respiratoire qui va dans l'autre sens : acidose métabolique (ou alcalose métabolique) + alcalose respiratoire (ou acidose respiratoire). Dans ces situations, il est souvent difficile de déterminer le trouble initial ou prévalant. Seul le contexte clinique et l'histoire peuvent donner des éléments d'orientation. Il peut aussi exister une association de trois troubles incluant deux anomalies métaboliques (acidose + alcalose métaboliques) avec un trouble respiratoire (acidose ou alcalose). Il n'est, en revanche, pas possible d'avoir deux troubles respiratoires en même temps. L'association d'un pH normal ou proche de la normale avec des valeurs de $PaCO_2$ et de HCO_3^- anormales confirme l'existence de troubles qui s'opposent. Parfois le diagnostic biologique est plus subtil. L'association acidose et alcalose métabolique est évoquée devant une variation du TA (ΔTA) ou du SID (ΔSID) supérieure à celle des bicarbonates plasmatiques (ΔHCO_3^-). L'association acidose (ou alcalose) métabolique à un trouble respiratoire opposé est basée sur la comparaison de la ($PaCO_2$ m) à celle prévisible ($PaCO_2$ p) (*voir* Tableau 68-XV). Les causes les plus fréquentes de troubles complexes sont résumées dans le tableau.

Tableau 68-XV Eléments du diagnostic des troubles acidobasiques mixtes et complexes.

Trouble prévalent	*Trouble associé*	*Elément du diagnostic*
Association de 2 troubles : 1 métabolique + 1 respiratoire		
Trouble métabolique (acidose ou alcalose)	Acidose respiratoire Alcalose respiratoire	$PaCO_2$ m > $PaCO_2$ p $PaCO_2$ m < $PaCO_2$ p
Trouble respiratoire (acidose ou alcalose)	Acidose métabolique Alcalose métabolique	HCO_3^- c < HCO_3^- p HCO_3^- c > HCO_3^- p
Association de 2 troubles métaboliques		
Acidose métabolique Alcalose métabolique	Alcalose métabolique Acidose métabolique	Δ HCO_3^- < Δ TA ou Δ Cl ; pH proche de la normale TA augmenté ou hyperchlorémie ; pH proche de la normale
Association de 3 troubles : 2 métaboliques + 1 respiratoire		
Acidose + alcalose métaboliques	Acidose respiratoire Alcalose respiratoire	$PaCO_2$ m > $PaCO_2$ p $PaCO_2$ m < $PaCO_2$ p

c : valeurs calculées ; m : valeurs mesurées ; p : réponses prévisibles.

Conclusion

Le pH plasmatique est finement régulé grâce à des systèmes tampons et à l'élimination (ou la rétention) du CO_2 par le poumon et des électrolytes par le rein. L'approche classique d'Henderson-Hasselbalch, fondée sur l'analyse des valeurs de pH, $PaCO_2$, des bicarbonates, reste en pratique, la plus utilisée au lit du malade. L'approche de Stewart est fondée sur l'analyse de trois variables indépendantes que sont la $PaCO_2$, le *strong ion difference* ou « SID » et la mesure des acides faibles (albuminate et phosphate). Chez les malades complexes de réanimation, elle apporte une analyse beaucoup plus précise des troubles acidobasiques, surtout en cas d'hypo-albuminémie et d'hypernatrémie qui induisent une alcalose métabolique.

Le diagnostic positif d'un trouble acidobasique repose essentiellement sur l'analyse des gaz du sang associé au ionogramme sanguin. L'interprétation de ces troubles passe par plusieurs étapes successives permettant de déterminer la nature du trouble et son caractère simple ou complexe. La dernière étape consiste à porter le diagnostic étiologique indispensable au traitement approprié.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ayus JC, Brennan S. Hyponatremia. In: Arieff AI, DeFronzo RA, eds. Fluid, electrolyte, and acid-base disorders. New York: Churchill Livingstone Inc (2nd ed); 1995. p. 304-17.
2. Kumar S, Berl T. Sodium. Lancet. 1998;352:220-8.
3. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med. 2000;342:1581-9.
4. Gennari FJ. Hypo-hypernatremia: disorders of water balance. In: Davidson AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ken DNS, Ritz E, Winearls CG, eds. Oxford textbook of clinical nephrology. Oxford: Oxford University Press (2nd ed); 1998. Vol 1:175-200.
5. Nguyen MK. Quantitative approaches to the analysis and treatment of the dysnatremias. Semin Nephrol. 2009;29:216-26.
6. Ramain E, Giunti C, Grimaud D. Eau et électrolytes. In: Martin C, Riou B, Vallet B, eds. Physiologie humaine appliquée. Paris: Arnette; 2006. p. 455-70.
7. Verbalis JG. Whole-body volume regulation and escape from antidiuresis. Am J Med. 2006;119:S21-9.
8. Decaux G. The syndrome of inappropriate secretion and antidiuretic hormone (SIADH). Semin Nephrol. 2009;29:239-56.
9. Schrier RW, Chen YC, Cadnapaphornchai MA. From finch to fish to man:role of aquaporins in body fluid and brain water regulation. Neuroscience. 2004;129:897-904.
10. Schrier RW. Aquaporin-related disorders of water homeostasis. Drug News Perspect. 2007;20:447-53.
11. Schrier R. Vasopressin and aquaporin 2 in clinical disorders of water homeostasis. Semin Nephrol. 2008;28:289-96.
12. Badaut J, Brunet JF, Regli L. Aquaporins in the brain: from aqueduc to "multi-duct". Metab Brain Dis. 2007;22:251-63.
13. Badaut J, Lasbennes F, Magistretti PJ, Regli L. Aquaporins in brain: distribution, physiology, and pathophysiology. J Cereb Blood Flow Metab. 2002;22:367-78.
14. Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, et al. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. Physiol Rev. 2002;82:205-44.
15. Nielsen S, Nagelhus EA, Amiri-Moghaddam M, et al. Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. J Neurosci. 1997;17:171-80.
16. Guérin CF, Regli L, Badaut J. Roles of aquaporins in the brain. Med Sci. 2005;21:747-52.
17. Cheng CY, Chu JY, Chow BK. Vasopressin-independent mechanisms in controlling water homeostasis. J Mol Endocrinol. 2009;43:81-92.
18. Mount DB. The brain in hyponatremia: both culprit and victim. Semin Nephrol. 2009;29:196-215.
19. Schrier R, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective vasopressin V2-receptor antagonist for hyponatremia. N Engl J Med. 2006;355:2099-112.
20. Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. Am J Med. 2006;119 (Suppl 7A):S36-42.
21. Bourque CW, Ciura S, Trudel E, et al. Neurophysiological characterisation of osmosensitive neurons. Exp Physiol. 2007;92:499-505.
22. Bourque CW. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. Nat Rev Neurosci. 2008;9:519-31.
23. Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. Am J Med. 2006;119:S47-53.
24. Robertson GL. Abnormalities of thirst regulation. Kidney Int. 1984;25:460-9.
25. McKinley MJ, Cairns MJ, Denton, et al. Physiological and pathophysiological influences on thirst. Physiol Behav. 2004;81:795-803.
26. Sterns R, Silver SM. Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. Am J Med. 2006;119(Suppl 7A):S12-6.
27. Pasantes-Morales H, Cruz-Rangel S. Brain volume regulation: osmolytes and aquaporin perspectives. Neuroscience. 2010;168:871-84.
28. Pasantes-Morales H, Lezama RA, Ramos-Mandujano G, Tuz KL. Mechanisms of cell volume regulation in hypo-osmolality. Am J Med. 2006;119:S4-11.
29. Ayus JC, Achinger SG, Arieff A. Brain cell volume regulation in hyponatremia:role of sex, age, vasopressin and hypoxia. Am J Physiol Renal Physiol. 2008;295:619-24.
30. Sardini A, Amey JS, Weyland KH, et al. Cell volume regulation and swelling-activated channels. Biochem Biophys Acta. 2003;1618:153-62.
31. Sardini A. Cell volume homeostasis: the role of volume-sensitive chloride channels. Adv Mol Cell Biol. 2007;38:199-214.
32. Manley GT, Fujimura M, Ma T, et al. Aquaporin-4-depletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. Nat Med. 2000;6:159-63.
33. Zeynalov E, Chen CH, Froehener SC, et al. The perivascular pool of aquaporin-4 mediates the effect of osmotherapy in postischemic cerebral edema. Crit Care Med. 2008;36:2634-40.
34. Papadopoulos MC, Manley GT, Krishna S, Verkman AS. Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. FASEB J. 2004;18:1291-3.
35. Russel JM. Sodium-Potassium-Chloride transport. Physiol Rev. 2000;80:211-76.
36. Verkman AS, Galietta LJV. Chloride channels as drugs targets. Nature. 2009;8:153-71.
37. Kahle KT, Staley KJ, Nahed BV, et al. Roles of the cation-chloride cotransporters in neurological disease. Nature Clin Pract. 2008;4:490-503.
38. Boettger T, Rust MB, Maier H, et al. Loss of K-Cl cotransporter KCC3 causes deafness, neurodegeneration and reduced seizure threshold. EMBO J. 2003;22:5422-34.
39. O'Donnell ME, Duong V, Suvatne J et al. Arginine vasopressin stimulation of cerebral microvascular endothelial cell Na-K-Cl cotransporter activity is V1 receptor and [Ca] dependent. Am J Physiol Cell Physiol. 2005;289:C283-92.
40. Su G, Kintner DB, Flagella M, et al. Astrocytes from Na^+-K^+-Cl^- cotransporter-null mice exhibit absence of swelling and decrease in EEA release. Am J Physiol Cell Physiol. 2002;282:C1147-60.
41. Strange K. Cellular volume homeostasis. Adv Physiol Educ. 2004;28:155-9.
42. Ferrer-Martinez A, Casado J, Felipe A, Pastor-Anglada M. Regulation of Na^+, K^+-ATPase and the $Na^+/K^+/Cl^-$ co-transporter in the renal epithelial cell line NBL-1 under osmotic stress. Biochem J. 1996;319:337-42.

43. Pond BB, Galeffi F, Ahrens R, Schwartz-Bloom RD. Chloride transport inhibitors influence recovery from oxygen-glucose deprivation-induced cellular injury in adult hippocampus. Neuropharmacol. 2004;47:253-62.
44. Chen H, Luo J, Kintner DB, et al. Na^+-dependent chloride transporter (NKCC1) -null mice exhibit less gray and whiter matter damage after focal cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 2005;25:54-66.
45. Zhang Z, Bourque CW. Osmometry in osmosensory neurons. Nat Neurosci. 2003;3:1021-2.
46. Arieff AI. Influence of hypoxia and sex on hyponatremic encephalopathy. Am J Med. 2006;119(Suppl7A):S59-64.
47. Ayus JC, Armstrong DL, Arieff AI. Hyponatremia with hypoxia:effects on brain perfusion, adaptation and histology in rodents. Kidney Int. 2006;69:1319-25.
48. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. Clin Chim Acta. 2003;337:169-72.
49. Patel S. Sodium balance: an integrated physiological model and novel approach. Saudi J Kidney Dis Transplant. 2009;20:560-9.
50. Blantz RC, Gabbai FB. Renin-angiotensin-aldosterone system. In: DuBose TD, Hamm LL, eds. Acid-base and electrolyte disorders: a companion to Brenner's and Rector's the kidney. Philadelphie: Saunders; 2002. p. 271-85.
51. Loffing J, Zecevic M, Féraille E, et al. Aldosterone induces rapid apical translocation of ENaC in early portion of renal collecting system: possible role of SGK. Am J Physiol. 2001;280:F675-82.
52. Eaton DC, Malik B, Saxena NC, et al. Mechanismes of aldosterone's action on epithelial Na^+ transport. J Membrane Biol. 2001;184:313-9.
53. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. N Engl J Med. 2001;345:1689-97.
54. Callahan MA, Do HT, Caplan DW, Yoon-Flannery K. Economic impact of hyponatremia in hospitalized patients:a retrospective cohort study. Postgrad Med. 2009;121:186-91.
55. Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J, et al. Epidemiology, clinical and economic outcomes of admission hyponatremia among hospitalized patients. Curr Med Res Opin. 2008;24:1601-8.
56. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. Ann Intern Med. 1985;102:164-8.
57. Anderson RJ. Hospital associated hyponatremia. Kidney Int. 1986;29:1237-42.
58. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. Am J Med. 2006;119(Suppl7A):S30-5.
59. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:70-6.
60. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. Semin Nephrol. 2009;29:227-38.
61. De Vita MV, Gardenswartz MH, Konecky A, Zabetakis PM. Incidence and etiology of hyponatremia in an intensive care unit. Clin Nephrol. 1990;34:163-6.
62. Funk GC, Lindner G, Druml W, et al. Incidence and prognosis of dysnatremia present on ICU admission. Intensive Care Med. 2009;36:304-11.
63. Palmer BF. Hyponatremia in the intensive care unit. Semin Nephrol. 2009;29:257-70.
64. Bennani SL, Abouqal R, Zeggwagh AA, et al. Incidence, étiologies et facteurs pronostiques de l'hyponatrémie en réanimation. Rev Med Interne. 2003;24:224-9.
65. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, et al. Serum sodium predicts prognosis in critically ill cirrhotic patients. J Clin Gastroenterol. 2010;44:226.
66. Gill G, Huda B, Boyd A, et al. Characteristics and mortality of severe hyponatremia - a hospital-based study. Clin Endocrinol. 2006;65:246-9.
67. Huda MS, Boyd A, Skagen K, et al. Investigation and management of severe hyponatraemia in a hospital setting. Postgrad Med J. 2009;82:216-9.
68. Verbalis JG. Hyponatremia and hypoosmolar disorders. In: A Greenberg. Primer on kidney diseases. San Diego: Academic Press (2nd ed); 1998. p. 57-63.
69. Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. BMJ. 2006;332:702-5.
70. Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. Eur J Endocrinol. 2010;162:S5-12.
71. Decaux G. Is asymptomatic hyponatremia really asymptomatic? Am J Med. 2006;119(Suppl7A):S79-82.
72. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild hyponatremia is associated with falls, unsteadiness and risk of fracture in the ambulatory elderly. Am J Med. 2006;119:71e1-8.
73. Gankan-Kengne F, Andres C, Sattar L, et al. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. QJ Med. 2008;101:583-8.
74. Sandhu HS, Gilles E, DeVita MV, et al. Hyponatremia associated with large bone fracture in elderly patients. Int Urol Nephrol. 2009;41:733-7.
75. Kinsella S, Moran S, Sullivan MO, et al. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:275-80.
76. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. J Bone Miner Res. 2010;25:554-63.
77. Boscoe A, Paramore C, Verbalis JG. Cost of illness of hyponatremia in the United States. Cost Eff Resour Allloc. 2006;31:10-3.
78. Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med. 2007;356:2064-72.
79. Hilden T, Svendsen TL. Electrolyte disturbances in beer drinkers. A specific "hypoosmolality syndrome". Lancet. 1975;2:245-6.
80. Thaler SM, Teitelbaum I, Berl T. "Beer potomania" in non-beer drinkers: effect of low dietary solute intake. Am J Kidney Dis. 1998;31:1028-31.
81. Lien YH, Shapiro JI. Hyponatremia: clinical diagnosis and management. Am J Med. 2007;120:653-8.
82. Ecelbarger CA, Nielsen S, Olson BR. Role of renal aquaporins in escape from vasopressin-induced antidiuresis in rats. J Clin Invest. 1997;99:1852-63.
83. Siragy HM. Hyponatremia, fluid electrolyte disorders, and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: diagnosis and treatment options. Endocr Pract. 2006;12:446-57.
84. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med. 2005;358:1884-90.
85. Decaux G, Vandergheynst FR, Bouko Y, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis in adults: high phenotypic variability in men and women from a large pedigree. J Am Soc Nephrol. 2007;18:606-12.
86. Bes DF, Mendilaharzu H, Fenwick RG, Arrizurata E. Hyponatremia resulting from arginine-vasopressin receptor-2 gene mutation. Pediatr Nephrol. 2007;22:463-6.
87. Liamis G, Milionis H, Elisaf A. A review of drug-induced hyponatremia. Am J Kidney Dis. 2008;52:144-53.
88. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia? Review and analysis of 129 reported patients. Chest. 1993;103:601-6.
89. Clayton JA, Rodgers S, Blakey J, et al. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. Br J Pharmacol. 2006;61:87-95.
90. Wartofsky L. Myxedema coma. Endocrinol Metab Clin N Am. 2006;35:687-98.
91. Rosner MH. Exercise-associated hyponatremia. Semin Nephrol. 2009;29:271-81.
92. Hew-Butler T, Jordaan E, Stuempfle KJ, et al. Osmotic and nonosmotic regulation of arginine vasopressin during prolonged endurance exercise. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:2072-8.
93. Almond CS, Shin AT, Fortescue EB. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. N Engl J Med. 2005;352:1550-6.

94. Siegel AJ. Exercise-associated hyponatremia:role of cytokines. Am J Med. 2006;119(Suppl7A):S74-8.
95. Chorley J, Cianca J, Divine J. Risk factors for exercise-associated hyponatremia in non-elite marathon runners. Clin J Sport Med. 2005;17:471-7.
96. Speedy DB, Noakes TD, Rogers IR, et al. Hyponatremia in ultra-distance triathletes. Med Sci Sports Exerc. 1999;31:809-15.
97. Oren RM. Hyponatremia in congestive heart failure. Am J Cardiol. 2005;95:2B-7B.
98. Ichai C, Lena D. Hyponatremia in the setting of acute heart failure syndrome. In: Mebazaa A, Gheorghiade M, Zannad FM, Parrillo JE, eds. Acute heart failure, London: Spinger-Verlag; 2008. p. 786-96.
99. Goldsmith SR. Is there a cardiovascular rationale for the use of combined vasopressin V1a/V2 receptor antagonists? Am J Med. 2006;119:S93-6.
100. Liamis GL, Milionis HJ, Rizos EC, et al. Mechanisms of hyponatraemia in alcohol patients. Alcohol. 2000;35:612-6.
101. Browne WL, Nair B. The hyponatremic hypertensive syndrome in renal artery stenosis: an infrequent cause of hyponatremia. J Postgrad Med. 2007;53:41-3.
102. Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. Trends Endocrinol Metab. 2003;14:182-17.
103. Audibert G, Steinmann G, de Talancé N, et al. Endocrine response after severe sub-arachnoid hemorrhage related to sodium and blood volume régulation. Anesth Analg. 2009;108:1922-8.
104. Brimouille S, Orellana-Jimenez C, Aminian A, Vincent JL. Hyponatremia in neurological patients: cerebral salt wasting versus inappropriate antidiuretic hormone sécrétion. Intensive Care Med. 2008;34:125-31.
105. Leblanc PE, Cheisson G, Geeraerts T, et al. Le syndrome de perte de sel d'origine cérébrale existe t-il ? Ann Fr Anesth Réanim. 2007;26:948-53.
106. Bruder N, Ichai C, Gelb AW. Hyponatremia and subarchnoid hemorrhage:will that be one pinch or two of salt? Anesth Analg. 2009;108:1734-5.
107. Sterns RH, Silver SM. Cerebral salt wasting versus SIADH: what difference? J Am Soc Nephrol. 2008;19:194-6.
108. Maesaka JK, Imbriano LJ, Ali NM, Ilamathi E. Is it cerebral or renal salt wasting? Kidney Int. 2009;76:934-938.
109. Rahman M, Friedman WA. Hyponatremia in neurosurgical patients:clinical guidelines developments. Neurosurgery. 2009;65:925-36.
110. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Postoperative hyponatremia. A prospective study. Arch Intern Med. 1986;146:333-6.
111. Bagshaw SM, Townsend DR, McDermid RC. Disorders of sodium and water balance in hospitalized patients. Can J Anaesth. 2009;56:151-67.
112. Ferreira da Cunha D, Pontes-Monteiro J, Modesto dos Santos V, et al. Hyponatremia in acute phase response syndrome patients in general surgical wards. Am J Nephrol. 2000;20:37-41.
113. Madiba TE, Haffejee AA, Mokoena TR. Hyponatraemia - a prospective analysis of surgical patients. S Afr J Surg. 1998;33:78-81.
114. Tombe AA, Hill R, Livesley PJ. Post-operative hyponatraemia in othopaedic injury. Injury. 2003;34:253-5.
115. Pasini A, Belloni C. Intraoperative complications of 697 consecutive operative hysteroscopies (Italian). Minerva Gynecol. 2001;53:13-20.
116. Gardner LB, Preston RA. University of Miami Division of Clinical Pharmacology Therapeutic Rounds: the water-intolerant patient and perioperative hyponatremia. Am J Ther. 2000 7:23-30.
117. Rhymer JC, Bell TJ, Perry KC, Ward JP. Hyponatraemia following transurethral resection of the prostate. Br J Urol. 1985;57:450-2.
118. Issa MM, Young MR, Bullock AR, et al. Dilutional hyponatremia of TURP syndrome:a historical event in the 21st century. Urology. 2004;64:298-301.
119. Tauzin-Fin P, Sanz L. Le syndrome de résection transuréthrale de la prostate. Ann Fr Anesth Réanim. 1992;11:168-77.
120. Hahn RG. Fluid absorption in endoscopic surgery. Br J Anaesth. 2006;96:8-20.
121. 11. Cooper JM, Brady RM. Intraoperative and early postoperative complications of operative hysteroscopy. Obstet Gynecol Clin North Am. 2000;27:347-66.
122. Ichai C, Ciais JF, Roussel LJ, et al. Intravascular absorption of glycine irrigating solution during shoulder arthroscopy: a case report and follow-up study. Anesthesiology. 1996;85:1481-5.
123. Gonzales R, Brensilver JM, Rovinsky JJ. Posthysteroscopic hyponatremia. Am J Kidney Dis. 1994;23:735-8.
124. Sherlock M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone:current and future management options. Eur J Endocrinol. 2010;162:S13-8.
125. Michielsen DP, Debacker T, De Boe V, et al. Bipolar transurethral résection in saline – an alternative surgical treatment for bladder outlet obstruction? J Urol. 2007;178:2035-9.
126. Spital A. Diuretic-induced hyponatremia. Am J Nephrol. 1999;19:447-52.
127. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. Chest. 1993;103:601-6.
128. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, et al. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. Clin Endocrinol. 2006;64:250-4.
129. Rosner MH. Hyponatremia in patients with central nervous system disorders. Int J Clin Pract. 2009;63:348-50.
130. Nair V, Niederman MS, Masani N, Fishbane S. Hyponatremia in community-acquired pneumonia. Am J Nephrol. 2007;27:184-90.
131. Sedlacek M, Schoolwerth AC, Remillard BD. Electrolyte disturbances in the intensive care unit. Semin Dial. 2006;19:496-501.
132. Verbalis JG, Gullans SR. Rapid correction of hyponatremia produces differential effects on brain osmolyte and electrolyte reaccu-mulation in rats. Brain Res. 1993;606:19-27.
133. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Hyponatremia treatment guidelines: expert panel recommendations. Am J Med. 2007;120:S1-21.
134. Ayus JC, Krotapalli RK, Arieff AI. Treatment of symptomatic hyponatremia and it's relation to brain damage. N Engl J Med. 1987;317:1190-5.
135. Sterns RH, Hix JK, Silver S. Treatment of hyponatremia. Curr Opin Nephrol Hypertension. 2010;19:493-8.
136. Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. Semin Nephrol. 2009;29:282-99.
137. Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis:the osmotic demyelination syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(Suppl3):iii22-8.
138. Lampl C, Yazdi K. Central pontine myelinolysis. Eur Neurol. 2002;47:3-10.
139. Murase T, Sugimura Y, Takefuji S, Oiso Y, Murata Y. Mechanisms and therapy of osmotic demyelination. Am J Med. 2006;119(Suppl7A):S69-73.
140. Odier C, Nguyen DK, Panisset M. Central pontine and extrapontine myelinolysis: from epileptic and other manifestations to cognitive prognosis. J Neurol. 2010;257:1176-80.
141. Norenberg MD. Central pontine myelinolysis:historical and mechanistic considerations. Metab Brain Dis. 2010;25:97-106.
142. Sugimura Y, Murase T, Takefuji S. Protective effect of dexamethasone on osmotic-induced delyelination in rats. Exp Neurol. 2005;192:178-83.
143. Lohr JW. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia: association with hypokalemia. Am J Med. 1994;96:408-13.
144. Ruiz S, Alzieu M, Niquet L, et al. Severe hyponatraemia and central pontine myelinolysis:be careful with other factors! Ann Fr Anesth Réanim. 2009;28:96-9.

145. Heng AE, Vacher P, Aublet-Cuvelier B, et al. Centropontine myelinolysis after correction of hyponatremia:role of associated hypokalemia. Clin Nephrol. 2007;67:345-51.
146. Silver SM, Schroeder BM, Sterns RH, Rojiani AM. Myoinositol administration improves survival and reduces myelinolysis after rapid correction of chronic hyponatremia in rats. J Neuropathol Exp Neurol. 2006;65:37-44.
147. Gankam-Kengne F, Soupart A, Pochet R, et al. Re-induction of hyponatremia after rapid overcorrection of hyponatremia reduces mortality in rats. Kidney Int. 2009;76:614-21.
148. Sterns RH, Hix JK. Overcorrection of hyponatremia is a medical emergency. Kidney Int. 2009;76:587-9.
149. Kurtz I, Nguyen MK. Evolving concepts in the quantitative analysis of determinants of the plasma water sodium concentration and the pathophysiology and treatment of the dysnatremias. Kidney Int. 2005;68:1982-93.
150. Liamis G, Kalogirou M, Saugos V, et al. Therapeutic approach in patients with dysnatremias. Nephrol Dial Transplant. 2000;21:1564-5.
151. Mohmand HK, Issa D, Ahmad Z, et al. Hypertonic saline for hyponatremia:risk of inadvertent overcorrection. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:1110-7.
152. Perianayagam A, Sterns RH, Silver SM, et al. DDAVP is effective in preventing and reversing inadvertent overcorrection of hyponatremia. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:331-6.
153. Soupart A, Penninckx R, Crenier L, et al. Prevention of brain demyelination in rats after excessive correction of chronic hyponatremia by serum sodium lowering. Kidney Int. 1994;45:193-200.
154. Smith D, Moore K, Tormey W, et al. Downward resetting of the osmotic threshold for thirst in patients with SIADH. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004;287:E1019-23.
155. Decaux G, Andres C, Gankan-Kengne F, Soupart A. Treatment of euvolemic hyponatremia in the intensive care unit by urea. Crit Care. 2010;14:R184.
156. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists:the vaptans. Lancet. 2008;371:1624-32.
157. Verbalis JG. Vasopressin V2 receptor antagonists. J Mol Endocrinol. 2002;29:1-9.
158. Palm C, Pitrosch F, Herbrig K, Gross P. Vasopressin antagonists as aquaretic agents for the treatment of hyponatremia. Am J Med. 2006;119(Suppl7A):S87-92.
159. Goldsmith SR. Current treatments and novel pharmacologic treatments for hyponatremia in congestive heart failure. Am J Cardiol. 2005;95(Suppl):14B-23B.
160. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. Kidney Int. 2006;69:2124-30.
161. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. J Am Soc Nephrol. 2010;21:705-12.
162. Velez JC, Dopson SJ, Sanders DS, et al. Intravenous conivaptan for the treatment of hyponatraemia caused by the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in hospitalized patients: a single-centre experience. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:1524-31.
163. Verbalis JG, Zelster D, Smith N, et al. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in patients with euvolemic hyponatremia: subgroups analysis of a randomized, controlled study. Clin Endocrinol. 2008;69:159-68.
164. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V1A and V2 vasopressin receptor antagonist, in patient with advanced heart failure. Circulation. 2001;104:2417-23.
165. Zelster D, Rosansky S, van Rensburg H, et al. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. Am J Nephrol. 2007;27:447-57.
166. Wright WL, Asbury WH, Gilmore JL, Samuels OB. Conivaptan for hyponatremia in the neurocritical care unit. Neurocrit Care. 2009;11:6-13.
167. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure:the EVEREST Outcome Trial. JAMA. 2007;297:1319-31.
168. Polderman KH, Schreuder WO, Strack von Schijndel RJ, et al. Hypernatremia in the intensive care unit:an indicator of quality of care? Crit Care Med. 1999;27:1105-8.
169. Adrogue HJ, Madias NE. Hypernatremia. N Engl J Med. 2000;342:1493-9.
170. Palevsky PM. Hypernatremia. In: Greenberg A, ed. Primer on kid ney diseases. San Diego: Academic Press (2nd ed); 1998. p. 64-71.
171. Snyder NA, Feigal DW, Arieff AI. Hypernatremia in elderly patients. A heterogenous, morbid, and iatrogenic entity. Ann Intern Med. 1987;107:309-19.
172. Lindner G, Funk GC, Schwartz C, et al. Hypernatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. Am J Kidney Dis. 2007;50:952-7.
173. Hoorn EJ, Betjes MG, Weigel J, et al. Hypernatraemia in critically ill patients: too little water and too much salt. Nephrol Dial Transplant. 2008;23:1562-8.
174. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, et al. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. Am J Kidney Dis. 2005;45:626-37.
175. Hasan A. Handbook of blood gas/acid-base interpretation. London: Springer Verlag;. 2009. 362 pages.
176. Kellum J, Elbers PWG. Stewart's textbook of acid-base. USA: Lulu.com; 2009. 502 pages
177. Story DA. Bench-to-bedside review: a brief history of clinical acid-base. Crit Care. 2004;8:253-8.
178. Narins RG, Kupin W, Faber MD, et al. Pathophysiology, classification, and therapy of acid-base disturbances. In: Arieff AI, DeFronzo RA, eds. Fluid, electrolyte and acid-base disorders. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 105-98.
179. Madger S. Pathophysiology of metabolic acid-base disturbances in patients with critical illness. In: Ronco C, Bellomo R, eds. Critical Care Nephrology. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher; 1998. p. 279-96.
180. Corey HE. Bench-to-bedside review: fundamental principles of acid-base physiology. Crit Care. 2005;9:184-92.
181. Adrogue H, Madias NE. Medical progress: management of life-threatening acid-base disorders: first of two parts. N Engl J Med. 1998;338:26-34.
182. Gluck SL. Acid-base. Lancet. 1998;352 474-9.
183. Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N. Base excess or buffer base (strong ion difference) as a measure of non-respiratory acid-base disturbance. Acta Anaesthesiol Scand. 1995;39(suppl107):123-8.
184. Story DA, Morimatsu H, Bellomo R. Strong ions, weak acids and base excess: a simplified Fencl-Stewart approach to clinical acid-base disorders. Br J Anaesth. 2004;92:54-60.
185. Stewart PA. Independent and dependent variables of acid-base control. Resp Physiol. 1979;33:9-26.
186. Gunnerson KJ, Kellum JA. Acid-base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millenium? Curr Opin Crit Care. 2003;9:468-73.
187. Kaplan LJ, Frangos S. Clinical review: acid-base abnormalities in the intensive care unit. Crit Care. 2005;9:198-203.
188. Quintard H, Hubert S, Ichai C. Qu'apporte le modèle de Stewart à l'interprétation des troubles de l'équilibre acide base ? Ann Fr Anesth Réanim. 2007;26:423-33.
189. Ichai C, Massa H, Hubert S. Troubles de l'équilibre acidobasique chez l'adulte. Paris: Encycl Med Chir. Anesthésie-Réanimation. 2006;36-860-A-50; 17 pages.
190. Kellum JA. Determinants of blood pH in health and disease. Crit Care. 2000;4:6-14.
191. Gunnerson K. Clinical review: the meaning of acid-base abnorma lities in the intensive care unit. Part I - Epidemiology. Crit Care. 2005;9:508-15.

192. Narins RG. Acid-base disorders: definitions and introductory concepts. In: Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RG, eds. Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism (5th ed). New York: Mac Graw Hill; 1994. p. 755-67.
193. Cohen RD. The liver and acid-base regulation. In: Arieff AI, DeFronzo F, eds. Fluid, electrolyte and acid-base disorders (2nd ed). New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 777-90.
194. Atkinson DE, Camien MN. The role of urea synthesis in the removal of metabolic bicarbonate and the regulation of blood pH. Curr Top Cell Regul. 1982;21:261-302.
195. Haussinger D, Gerok W. Hepatic urea synthesis and pH regulation: role of CO_2, HCO_3, pH and the activity of carbonic anhy-drase. Eur J Biochem. 1985;152:381-386.
196. Kraut JA, Madias NE. Approach to patients with acid-base disorders. Respir Care. 2001;46:392-403.
197. Funk GC, Doberer D, Heinze G, et al. Changes of serum chloride and metabolic acid-base state in critically illness. Anaesthesia. 2004;59:1111-5.
198. Durward A, Skellett S, Mayer A, et al. The value of chloride:sodium ratio in differentiating the aetiology of metabolic acidosis. Intensive Care Med. 2001;27:223-54.
199. Wiseman AC, Linas S. Disorders of potassium and acid-base balance. Am J Kidney Dis. 2005;45:941-9.
200. Perez G, Oster J, Vaamonde D. Serum potassium concentration in acidemic state. Nephron. 1983;27:233-43.
201. Magner PO, Robinson L, Halperin RM, et al. The plasma potassium concentration in metabolic acidosis: a re-evaluation. Am J Kidney Dis. 1988;11:220-4.
202. Figge J, Rossing TH, Fencl V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. J Lab Clin Med. 1991;117:453-67.
203. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencl V. Anion gap and hypoalbuminemia. Crit Care Med. 1998;26:1807-10.
204. Fumeaux Z, Stoermann-Chopard C. Le spot urinaire: utilité et pièges à éviter. Rev Med Suisse. 2005;1:557-61.
205. Moe OW, Fuster D. Clinical acid-base pathophysiology: disorders of plasma anion gap. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003;17:559-74.
206. Gabow PA. Disorders associated with an altered anion gap. Kidney Int. 1985;27:472-8.
207. Story DA, Poustie S, Bellomo R. Estimating unmeasured anions in critically ill patients: anion gap, base deficit, and strong ion gap. Anesthesia. 2002;57:1109-14.
208. Emmett M. Anion-gap interpretation: the old and the new. Nat Clin Pract. 2006;2:4-8.
209. Dinh CH, Grandinetti A, Joffe A, et al. Correcting the anion gap for hypoalbuminemia does not improve detection of hyperlactatemia. Emerg Med J. 2006;23:627-32.
210. Kellum JA. Disorders of acid-base balance. Crit Care Med. 2007;35:2630-6.
211. Story DA, Morimatsu H, Bellomo R. Hyperchloremic acidosis in the criticaly ill: one of the strong-ion acidoses? Anesth Analg. 2006;103:144-8.
212. Kellum JA, Kramer DJ, Pinsky MR. Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions. J Crit Care. 1995;10:51-5.
213. Emmett M, Narins RG. Mixed acid-base disorders. In: MH Maxwell, CR Kleeman, RG Narins. Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism (5th ed). New York: Mac Graw Hill; 1994. p. 991-1007.
214. Adrogue HJ, Madias NE. Mixed acid-base disorders. In: HR Jacobson, GE Striker, S Klarh. The principles and practice of nephrology (2nd ed). St Louis: Mosby-Year Book; 1995. p. 953-62.
215. Fencl V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. Am J Resp Crit Care Med. 2000;162:2246-51.
216. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. Nat Rev Nephrol. 2010;6:274-8.
217. Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, Benett ED. Acid-base physiology: the "traditional" and the "modern" approaches. Anaesthesia. 2002;57:348-56.
218. Story DA, Tosolini A, Bellomo R, et al. Plasma acid-base changes in chronic renal failure: a Stewart analysis. Int J Artif Organs. 2005;28:961-5.
219. Constable PD. Hyperchloremic acidosis: the classic example of strong ion acidosis. Anesth Analg. 2003;96:919-22.
220. Ichai C, Levraut J. Hyperchloremic metabolic acidosis and fluid resuscitation. Crit Care & Shock. 2003;6:31-9.
221. Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:162-74.
222. Orban JC, Leverve X, Ichai C. Lactate: le substrat énergétique de demain. Réanimation. 2010;19:384-92.
223. Levraut J, Bounatirou T, Ichai C, et al. Reliability of anion gap as an indicator of blood lactate level in critically ill patients. Intensive Care Med. 1997;23:417-22.
224. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. Am J Kidney Dis. 2005;45:978-93.
225. Orban JC, Lena D, Bonciu M, et al. Complications métaboliques aiguës du diabète. Urgence pratique. 2007;83:13-7.
226. Forni LG, McKinnon W, Hilton PJ. Unmeasured anions in metabolic acidosis: unravelling the mystery. Crit Care. 2006;10:220-4.
227. Rocktäschel J, Morimatsu H, Uchino S, et al. Acid-base status of critically ill patients with acute renal failure: analysis based on Stewart-Figge methodology. Crit Care. 2003;7:R60-6.
228. Story DA, Morimatsu H, Bellomo R. Hyperchloremic acidosis in the criticaly ill: one of the strong-ion acidoses? Anesth Analg. 2006;103:144-8.
229. Soriano JR. Renal tubular acidosis: the clinical entity. J Am Soc Nephrol. 2002;13:2160-8.
230. Karet FE. Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol. 2009;20:251-4.
231. Laing CM, Unwin RJ. Renal tubular acidosis. J Nephrol. 2006;19(Suppl9):S46-52.
232. Perez GO, Oster JR, Rogers A. Acid-base disturbances in gas trointestinal diseases. Dig Dis Sci. 1987;32:1033-42.
233. Bruegger D, Bauer A, Rehm M, et al. Effect of hypertonic saline dextran on acid-base balance in patients undergoing surgery of abdominal aortic aneurysm. Crit Care Med. 2005;33: 556-63.
234. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. Anesthesiology. 1999;90:1265-70.
235. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR. Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. Shock. 1998;9:364-8.
236. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, et al. Normal saline versus lactated ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic anevrysm repair: an outcome study. Anesth Analg. 2001;93:817-22.
237. Liskaser FJ, Bellomo R, Hayhoe M, et al. Role of pump prime in the etiology and pathogenesis of cardiopulmonary bypass-associated acidosis. Anesthesiology. 2000;93:1170-3.
238. Bellomo R, Morimatsu H, French C, et al. The effects of saline or albumin resuscitation on acid-base status and serum electrolytes. Crit Care Med. 2006;34:2891-7.
239. Kellum JA. Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. Crit Care Med. 2002;30:300-5.
240. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR. Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. Shock. 1998;9:364-8.
241. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russel JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis: a propective, controlled clinical study. Ann Intern Med. 1990;112:492-8.
242. Gehlbach BK, Schmidt GA. Bench-to-bedside review: treating acid-base abnormalities in the intensive care unit - the role of buffers. Crit Care. 2004;8:259-65.

243. Fang ZX, Li YF, Zhou XQ, et al. Effects of resuscitation with crystalloid fluids on cardiac function in patients with severe sepsis. BMC Infect Dis. 2008;8:50.
244. Rocktäschel J, Morimatsu H, Uchino S, et al. Impact of continuous veno-venous hemofiltration on acid-base balance. Int J Artif Organs. 2003;26:19-25.
245. Naka T, Bellomo R. Bench-to-bedside review: treating acid-base abnormalities in the intensive care unit - the role of renal replacement therapy. Crit Care. 2004;8:108-14.
246. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. Crit Care. 2006;10:R22.
247. Orchard C, Cingolani H. Acidosis and arrhythmias in cardiac muscle. Cardiovasc Res. 1994;28:1312-9.
248. Barton M, Lake CR, Rainey TG, Chernow B. Is catecholamine release pH mediated? Crit Care Med. 1982;10:751-3.
249. Huang YG, Wong KC, Yip WH, et al. Cardiovascular response to graded doses of three catecholamines during lactic and hydrochloric acidosis in dogs. Br J Anaesth. 1995;74:583-90.
250. Martini WZ. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. J Trauma. 2009;67:202-8.
251. Jaber S, Jung B, Sebbane M, et al. Alteration of the piglet diaphragm contractility in vivo and its recovry after acute hypercapnia. Anesthesiology. 2008;108:651-8.
252. Caples SM, Rasmussen DL, Lee WY, et al. Impact of buffering hypercapnic acidosis on cell wounding in ventilator-injured rat lungs. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2009;296: L140-4.
253. Luo H, Chang Y, Cai H, et al. The effect of hypercapnic acidosis preconditioning on rabbit myocardium. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2008;28:706-10.
254. López D, Rodríguez-Sinovas A, Agulló L, et al. Aciditic reoxygenation protects against endothelial dysfunction in rat aortic rings submitted to simulated ischemia. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008;295:H2409-11.
255. Flacke JP, Kumar S, Kostin S, et al. Aciditic preconditioning protects endothelial cells against apoptosis through p38- and Akt-dependent Bcl-xL overexpression. Apoptosis. 2009;14:90-6.
256. Cohen MV, Yang XM, Downey JM. The pH hypothesis of postconditioning: staccato reintroduces oxygen and perpetuiates myocardial acidosis. Circulation. 2007;115:1895-903.
257. Inserte J, Barba I, Hernando V, et al. Effect of acidic reperfusion on prolongation of intracellular acidosis and myocardial salvage. Cardiovasc Res. 2008;77:782-90.
258. Viallon A, Zeni F, Lafond P, et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? Crit Care Med. 1999;27:2690-3.
259. Vukmir RB. Sodium bicarbonate improves outcome in prolonged prehospital cardiac arrest. Am J Emerg. 2006;24:156-61.
260. Castaing Y, Bengler C, Delafosse B, et al. Correction de l'acidose métabolique en réanimation. XIX^{e} Conférence de consensus en réanimation et médecine. Réanim Urg. 1998;8:426-32.
261. Leverve XM, Boon C, Hakim T, et al. Half-molar sodium-lactate has a beneficial effect in patients after coronary artery bypass grafting. Intensive Care Med. 2008;34:1796-803.
262. Sardini A. Cell volume homeostasis: the role of volume-sensitive chloride channels. Adv Mol Cell Biol. 2007;38:199-214.
263. Kahle KT, Staley KJ, Nahed BV, et al. Roles of the cation-chloride cotransporters in neurological disease. Nature Clin Pract. 2008;4:490-503.
264. O'Donnell ME, Duong V, Suvatne J, et al. Arginine vasopressin stimulation of cerebral microvascular endothelial cell Na-K-Cl cotransporter activity is V1 receptor and [Ca] dependent. Am J Physiol Cell Physiol. 2005;289:C283-92.
265. Verkman AS, Galietta LJV. Chloride channels as drugs targets. Nature. 2009;8:153-71.
266. Inoue H, Okada Y. Roles of volume-sensitive chloride channel in excitotoxic neuronal injury. J Neurosci. 2007;27:1445-55.
267. Su G, Kintner DB, Flagella M, et al. Astrocytes from Na^{+}-K^{+}-Cl^{-} cotransporter-null mice exhibit absence of swelling and decrease in EEA release. Am J Physiol Cell Physiol. 2002;282:C1147-60.
268. Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. J Clin Invest. 1983;71:726-35.
269. Wilkes NJ, Wool R, Mutch M, et al. The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. Anesth Analg. 2001;93:811-6.
270. Martin G, Bennett-Guerrero E, Wakeling H, et al. A prospective, randomized comparison of thromboelastography coagulation profile in patients receiving lactated Ringer's solution, 6 % hetastarch in a balanced-saline vehicle, or 6 % hetastarch in saline during major surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2002;16:441-6.
271. Moretti EW, Robertson KM, El-Moalem H, Gan TJ. Intraoperative colloid administration reduces postoperative outcomes compared with crystalloid administration. Anesth Analg. 2003;96:611-7.
272. Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. Chest. 2004;125:243-8.
273. Kellum JA, Song M, Li J. Lactic, and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW. 264.7 cells. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2004;286:R686-92.
274. Ritter JM, Doktor HS, Benjamin N. Paradoxical effect of bicarbonate on cytoplasmic pH. Lancet. 1990;10:1243-6.
275. Levraut J, Giunti C, Ciebiera JP, et al. Initial effect of sodium bicarbonate on intracellular pH depends on the extracellular non-bicarbonate buffering capacity. Crit Care Med. 2001;29:1033-9.
276. Boyd JH, Walley KR. Is there a role for sodium bicarbonate in treating lactic acidosis from shock? Curr Opin Crit Care. 2008;14:379-83.
277. El-Solh AA, Abou Jaoude P, Porhomayon J. Bicarbonate therapy in the treatment of septic shock: a second look. Intern Emerg Med. 2010;5:341-7.
278. Dellinger RP, Lévy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med. 2008;34:17-60.
279. Morrison LJ, Deakin CD, Morley PT, et al. Advanced Life Support Chapter Collaborators. Part 8: advanced life support: 2010 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. Circulation. 2010;122:213-47.
280. Galla JH. Metabolic alkalosis. J Am Soc Nephrol. 2000;11:369-75.
281. Seldin DW, Rector FC. The generation and maintenance of meta bolic alkalosis. Kidney Int. 1972;1:306-21.
282. Cogan MG, Liu FY, Berger BE, Sebastian A, Rector FC. Metabolic alkalosis. Med Clin North America. 1983:67:903-15.
283. Rubin SI, Sonnenberg B, Zettle R, Halperin ML. Metabolic alkalosis mimicking the acute sequestration of HCl in rats: bucking the alkaline tide. Clin Invest Med. 1994;17:515-21.
284. Galla JH, Gifford JD, Luke RG, Rome L. Adaptations to chloride depletion alkalosis. Am J Physiol. 1991;261:R771-81.
285. Kelleher SP, Schulman G. Severe metabolic alkalosis complicating regional citrate hemodialysis. Am J Kidney Dis. 1987;9:235-6.
286. Morgera S, Scholle C, Voss G, et al. Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience. Nephron Clin Pract. 2004;97:131-6.
287. Sabatini S. The cellular basis of metabolic alkalosis. Kidney Int. 1996;49:906-17.
288. Schröck H, Kuschinsky W. Cerebrospinal fluid ionic regulation, cerebral blood flow, and glucose use during chronic metabolic alkalosis. Am J Physiol. 1989;257:H1220-7.
289. Harrington JT. Metabolic alkalosis. Kidney Int. 1984;26:88-97.
290. Howard JS III. The psychosis of metabolic alkalosis. Int Physiol Behav Sci. 1993;28:353-7.

291. Horvat M, Tomsic M. Torsades de pointes associates with combined severe metabolic and respiratory alkalosis. Clin Int Care. 1991;2:47-9.
292. Favre G, Orban JC, Ichai C. Syndrome de Gitelman et syndrome de Bartter classique. In: Leone M. Maladies rares en réanimation. Paris: Springer-Verlag; 2009. p. 277-80.
293. Brater DC, Morrelli HF. Systemic alkalosis and digitalis related arrhythmias. Acta Med Scand. 1981;647:79-85.
294. Shear L, Brandman IS. Hypoxia and hypercapnia caused by respiratory compensation for metabolic alkalosis. Am Rev Resp Dis. 1973;107:836-41.
295. Javaheri S, Shore NS, Rose B, Kazemi H. Compensatory hypoventilation in metabolic alkalosis. Chest. 1982;81:296-301.
296. Brimioulle S, Kahn RJ. Effects of metabolic alkalosis on pulmonary gas exchange. Am Rev Resp Dis. 1990;141:1185-9.
297. Gordon JB, Martinez FR, Keller PA, et al. Differing effects of acute and prolonged alkalosis on hypoxic pulmonary vasoconstriction. Am Rev Resp Dis. 1993;148:1651-6.
298. Neary RH, Edward JD. Metabolic alkalosis and hyperlactataemia. Br J Med. 1987;294:1462-4.
299. Norris SH, Kurtzman NA. Does chloride play an independant role in the pathogenesis of metabolic alkalosis? Semin Nephrol. 1988;8:101-8.
300. Rosen RA, Julian BA, Dubovsky EV, et al. On the mechanism by which chloride corrects metabolic alkalosis in man. Am J Med. 1988;84:449-57.
301. Hernandez RE, Schambelan M, Cogan MG, et al. Dietary NaCl determines severity of potassium depletion-induced metabolic alkalosis. Kidney Int. 1987;31:1356-67.
302. Jones JW, Sebastian A, Hulter HN. Systemic and renal acid-base effects of chronic dietary potassium depletion in humans. Kidney Int. 1982;21:402-7.
303. Mersin SS, Ramelli GP, Laux-End R, Bianchetti MG. Urinary chloride excretion distinguishes between renal and extrarenal metabolic alkalosis. Em J Pediatr. 1995;154:979-82.
304. Luke RG, Galla JH. Chloride-depletion alkalosis with a normal extracellular fluid volume. Am J Physiol. 1983;245:F419-24.
305. Galla JH, Bonduris DN, Luke RG. Effects of chloride and extracellular fluid volume on bicarbonate reabsorption along the nephron in metabolic alkalosis in the rat. Reassessment of the classical hypothesis of the pathogenesis of metabolic alkalosis. J Clin Invest. 1987;80:41-50.
306. Hroprot M, Fowler N, Halmark B, Giebisch G. Tubular action of diuretics: distal effects on electrolyte transport and acidification. Kidney Int. 1985;28:477-83.
307. Levi M. South western internal medicine conference. Primary hyperaldosteronism. Am J Med Sci. 1990;300:189-96.
308. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. Crit Care Med. 2009;37:545-52.
309. Schuman CA, Jones HW. The "milk-alkalosis" syndrome: two case reports with discussion of pathogenesis. Q J Med. 1985;55:119-22.
310. Scheich A, Donnelly S, Cheema-Dhadli S, et al. Does saline "correct" the abnormal mass balance in metabolic alkalosis associated with chloride depletion in the rat? Clin Invest Med. 1994;17:448-60.
311. Wesson DE. Combined K^+ and Cl^- repletion corrects augmented H^+ secretion by distal tubules in chronic alkalosis. Am J Physiol. 1994;266:F592-603.
312. Knutsen OH. New method for administration of hydrochlorid acid in metabolic alkalosis. Lancet. 1983;1:953-5.
313. Brimioulle S, Vincent JL, Dufaye P, et al. Hydrochloric acid infusion for treatment of metabolic alkalosis: effects on acid-base balance and oxygenation. Crit Care Med. 1985;13:738-42.
314. Brimioulle S, Berre J, Dufaye P, et al. Hydrochloric acid infusion for treatment of metabolic alkalosis associated with respiratory acidosis. Crit Care Med. 1989;17:232-6.
315. Mazur JE, Devlin JW, Peters MJ, et al. Single versus multiple doses of acetazolamide for metabolic alkalosis in critically ill medical patients: a randomized, double-blind trial. Crit Care Med 1999;27:1257-61.
316. Faisy C, Mokline A, Sanchez O, Tadié JM, Fagon JY. Effectiveness of acetazolamide for reversal of metabolic alkalosis in weaning COPD patients from mechanical ventilation. Intensive Care Med 2010;36:859-63.
317. Ponce P, Santana A, Vinhas J. Treatment of severe metabolic alkalosis by "acid dialysis". Crit Care Med. 1991;19:583-5.
318. Gerhardt RE, Koethe JD, Glickman JD, et al. Acid dialysate correction of metabolic alkalosis in renal failure. Am J Kidney Dis. 1995;25:343-5.
319. Gennari FJ. Respiratory acidosis and alkalosis In: Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RG, eds. Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism (5th ed). New York: Mac Graw Hill; 1994. p. 957-89.
320. Gattinoni L, Lissoni A. Pathophysiology and diagnosis of respiratory acid-base disturbances in patients with critical illness. In: Ronco C, Bellomo R, eds. Critical Care Nephrology. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher; 1998. p. 297-311.
321. Theye RA, Milde JH, Michenfelder JD. Effect of hypocapnia on cardiac output during anesthesia. Anesthesiology. 1966;27:778-82.

COMPLICATIONS AIGUËS DU DIABÈTE

69

Jean-Christophe ORBAN et Carole ICHAI

Le diabète est défini par une glycémie à jeun supérieure à 7 mmol/L ou une glycémie supérieure à 11,1 mmol/L à n'importe quel moment ou lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale [1]. C'est une véritable pandémie touchant actuellement près de 3 millions de Français [2]. Les complications aiguës du diabète sont responsables d'un grand nombre d'admission dans les services d'urgence et de réanimation. La gravité de ces complications rend la connaissance de leur physiopathologie essentielle à la bonne conduite de leur traitement.

Décompensations hyperglycémiques du diabète [3, 4]

L'acidocétose diabétique et le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (anciennement « coma hyperosmolaire ») sont les deux complications hyperglycémiques du diabète. La physiopathologie de ces deux maladies est très proche et leur traitement repose sur des principes similaires.

Épidémiologie

L'incidence de l'acidocétose diabétique (ACD) est estimée entre 4,6 et 8 épisodes pour 1000 patients diabétiques [5]. Cette complication représente environ 4 à 9 % des causes d'hospitalisation des diabétiques. Le taux de mortalité est inférieur à 1 % chez l'adulte jeune mais peut aller jusqu'à plus de 5 % chez le sujet âgé [6].

L'incidence du syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (SHH) est d'environ 1 % [6]. Son taux de mortalité est relativement élevé aux environs de 15 %. Cela s'explique par le terrain altéré sur lequel survient cette complication [7].

Au cours des dernières années, la mortalité liée à ces décompensations hyperglycémiques a diminué [8]. Ce gain s'est vu essentiellement au niveau des populations âgées.

Physiopathologie [6, 9]

Hyperglycémie

L'insulinopénie absolue ou relative associée à l'augmentation des hormones de contre-régulation (glucagon, catécholamines, cortisol et hormone de croissance) sont responsables d'une hyperglycémie par l'intermédiaire de trois mécanismes : une accélération de la glycogénolyse, une diminution de l'utilisation tissulaire du glucose et une augmentation de la néoglucogenèse [10]. Cette dernière est la principale cause de l'hyperglycémie et est facilitée par l'augmentation des précurseurs de la néoglucogenèse (acides aminés, lactate et glycérol) due aux hormones de contre-régulation. L'hyperglycémie entraîne une glycosurie avec diurèse osmotique, déshydratation et diminution de la perfusion rénale. Ceci aboutit à la diminution de l'excrétion rénale du glucose qui est normalement un mécanisme majeur de défense contre l'hyperglycémie.

Acidose et hypercétonémie

En situation de carence insulinique et d'activation des hormones de contre-régulation glycémique, la lipase hormonosensible est activée, augmentant la lipolyse. Il y a alors production de grandes quantités de glycérol et d'acides gras libres. Ces derniers sont oxydés dans les mitochondries hépatiques aboutissant à la formation de corps cétoniques (acéto-acétate et acide 3-hydroxybutyrate). De plus, l'hypercétonémie est favorisée par la diminution du catabolisme et de l'élimination urinaire des corps cétoniques. L'accumulation de ces composés qui sont des acides forts est responsable d'une acidose métabolique organique. D'autre part, il semblerait que les corps cétoniques soient aussi doués de propriétés anesthésiques, ce qui pourrait expliquer les altérations de la conscience [11]. Dans le SHH, il n'y a classiquement pas de production de corps cétoniques. Cela serait dû à une sécrétion résiduelle d'insuline permettant d'inhiber leur formation.

Pertes hydro-électrolytiques

Les pertes hydriques sont majeures dans les complications hyperglycémiques du diabète. Elles sont dues majoritairement à la diurèse osmotique secondaire à la glycosurie et la cétonurie, mais aussi aux vomissements, à la fièvre et à l'hyperventilation dans le cas de l'acidocétose. La déshydratation est plus marquée dans le SHH que dans l'ACD car ce trouble s'installe sur plusieurs jours voire semaines et qu'il existe souvent un défaut de perception de la soif ou des difficultés à satisfaire les besoins hydriques.

Les déficits électrolytiques sont fréquents et découlent de plusieurs mécanismes : les pertes de sodium sont dues à la diurèse osmotique, au déficit en insuline qui stimule sa réabsorption rénale et à l'excès de glucagon. Le déficit en potassium et en phosphate est généré par la diurèse osmotique, les vomissements et l'hyperaldostéronisme secondaire à la déshydratation.

Facteurs déclenchants

Les facteurs aboutissant à une décompensation hyperglycémique se répartissent essentiellement entre trois causes principales : mode de découverte de la maladie diabétique, infections et inobservance du traitement. La répartition entre ces étiologies est différente suivant la population observée. L'inobservance du traitement est la cause la plus fréquente chez les enfants et adolescents ainsi que dans les milieux socio-économiques défavorisés [12]. D'autres causes moins fréquentes doivent aussi être évoquées comme les thromboses artérielles ou veineuses et certains médicaments comme les stéroïdes et les diurétiques.

Diagnostic

Le diagnostic d'ACD et de SHH repose sur l'association d'anomalies biologiques. L'ACD est caractérisée par une hyperglycémie et une acidose métabolique organique due à une hypercétonémie. Le SHH est caractérisé par une hyperglycémie, une hyperosmolarité supérieure à 330 mOsm/L et une absence de cétose. Les principales caractéristiques biologiques de ces pathologies sont résumées dans le Tableau 69-I. Certaines particularités sont importantes à connaître. L'hypercétonémie est un élément essentiel du diagnostic d'ACD mais ce dosage est souvent remplacé par le dosage semi-quantitatif de la cétonurie. Cette méthode est fiable, mais il faut en connaître les limites et les pièges [13]. Les bandelettes urinaires ne détectent que l'acéto-acétate et l'acétone. Or, le corps cétonique plasmatique le plus abondant est le bêta-hydroxybutyrate et ce d'autant plus que l'ACD est grave. Il n'est pas rare de constater une faible cétonurie dans les cas les plus graves. Lors du traitement, on observe fréquemment une augmentation de la cétonurie ne résultant pas d'une aggravation du patient mais d'une augmentation de l'élimination des corps cétoniques détectés par les bandelettes urinaires. Le deuxième point sur lequel insister concerne le métabolisme hydro-électrolytique. La natrémie corrigée est très fréquemment élevée dans le SHH. Dans les deux pathologies, la kaliémie et la phosphorémie initiales sont fréquemment normales ou élevées et rarement basses, imposant dans ce cas une supplémentation urgente. Dans tous les cas, les déplétions potassique et phosphorée sont constantes et se démasquent lors du traitement. Une donnée biologique moins connue est la valeur pronostique de la troponine I. Son élévation en absence de syndrome coronarien aigu signe une augmentation de la mortalité à 2 ans [14].

L'expression clinique de ces pathologies se caractérise par une polyuropolydipsie, des nausées et vomissements, des douleurs abdominales, une altération de la conscience et la dyspnée de Kussmaul dans l'ACD. Les troubles de la conscience ne sont pas constants et corrélés à la gravité des anomalies biologiques.

Traitement

Les grands principes du traitement de l'ACD sont issus des recommandations de l'*American Ddiabetes Association* [15]. Malgré celles-ci, un travail récent montre qu'il existe une grande hétérogénéité dans les protocoles de prise en charge de l'ACD [16]. Les formes les plus graves ne peuvent être prises en charge que dans des unités de réanimation ou de surveillance continue.

Réhydratation

La correction de la déshydratation et la restauration de la volémie sont les éléments les plus importants du traitement. Cette seule mesure réduit l'hyperglycémie en diminuant la sécrétion des hormones de contre-régulation et l'insulinorésistance. Durant la première heure, il convient d'apporter 1 L de NaCl 0,9 %. Ensuite, la réhydratation doit corriger le déficit hydrique estimé dans les 24 premières heures. En fonction de la natrémie corrigée (natrémie mesurée + glycémie × 0,45 [17]), on commence par du sérum salé à 0,9 ou 0,45 % à un débit de 500 à 1000 mL/h. Dès que la glycémie atteint 2 g/L pour l'ACD et 3 g/L pour le SHH, la réhydratation sera poursuivie par un soluté glucosé à 5 %. L'apport sucré permet la poursuite de l'insulinothérapie jusqu'à la disparition de la cétonémie et évite une correction trop rapide de l'hyperglycémie, qui pourrait être source d'œdème cérébral. La correction de l'hyperosmolarité ne doit pas dépasser 3 mOsm/L/h. La réhydratation initiale est souvent parentérale et doit être accompagnée d'une reprise des apports entéraux dès que possible. En cas de mauvaise tolérance à la réhydratation, l'instauration d'un monitorage hémodynamique adéquat doit permettre d'éviter la surcharge volémique.

Insulinothérapie

L'insulinothérapie doit être instaurée après le premier ionogramme sanguin et après la première heure de réhydratation. La pratique actuelle converge vers une administration en bolus initial de 0,1 U/kg d'insuline rapide suivie d'une perfusion intraveineuse continue de 0,1 U/kg/h. Si la perfusion continue commence à

Tableau 69-I Caractéristiques biologiques de l'ACD et du SHH.

	Acidocétose			*Syndrome hyperglycémique hyperosmolaire*
	Légère	*Modérée*	*Sévère*	
Glycémie (mmol/L)	> 14	> 14	> 14	> 33
pH sanguin	7,25 – 7,30	7,0 – 7,24	< 7,0	> 7,3
Trou anionique	> 12	> 12	> 12	≤ 12
Bicarbonatémie (mmol/L)	15 – 18	10 – 14	< 10	> 18
Cétonémie	+	++	+++	±
Cétonurie	+++	++	+	±
Osmolalité plasmatique (mOsm/kg)	Variable	Variable	Variable	> 340

0,14 UI/kg/h, le bolus n'est pas utile. L'utilisation d'un analogue de l'insuline n'apporte pas de bénéfice durant la correction de l'acidocétose mais diminue les épisodes d'hypoglycémies lors du relai sous-cutané [18]. La vitesse de correction de la glycémie doit être de 3 à 5 mmol/L/h, jusqu'à 11 mmol/L. Une fois cet objectif atteint, il est préférable de diminuer de moitié les doses d'insuline et d'introduire des apports sucrés afin de maintenir des glycémies comprises entre 8 et 12 mmol/L. On peut s'aider d'une courbe de décroissance glycémique au cours du temps afin de prédire le temps de correction de l'hyperglycémie.

Troubles électrolytiques

POTASSIUM

La correction de l'hypokaliémie doit être entreprise le plus rapidement possible. Il est recommandé d'utiliser un mélange de 2/3 de chlorure de potassium et de 1/3 de phosphate de potassium afin d'éviter une hyperchlorémie et de corriger l'hypophosphatémie souvent présente. La quantité à administrer est de l'ordre de 20 à 30 mEq/h lorsque la kaliémie est inférieure à 3,3 mmol/L et de 20 à 30 mEq/L de solution de réhydratation lorsqu'elle est comprise entre 3,3 et 5,2 mmol/L. Si la kaliémie est supérieure à 5,2 mmol/L, on n'administre pas de potassium et on contrôle 2 heures après.

PHOSPHATE

Il n'y a aucun bénéfice prouvé d'une supplémentation systématique en phosphore [19]. Il ne faut apporter de phosphore qu'en cas d'hypophosphatémie profonde (< 0,30 mmol/L) ou lors d'une hypophosphatémie modérée associée à des signes de mauvaise tolérance (hypoxie, anémie ou défaillance cardiorespiratoire).

Bicarbonates

L'acidose métabolique sévère a été accusée de nombreuses dysfonctions d'organes, notamment cardiaque, mais un travail montre clairement que cette notion est fausse [20]. De nombreuses études ont montré que l'administration systématique de bicarbonate n'a aucun effet bénéfique dans cette indication [21, 22]. Celui-ci ne fait donc pas partie du traitement de l'ACD, à l'exception des formes les plus graves avec acidose profonde (pH ≤ 6,9).

Surveillance du traitement

Le traitement des décompensations hyperglycémiques du diabète peut s'accompagner de nombreuses complications : hypoglycémie, hypokaliémie, acidose hyperchlorémique, œdème cérébral et détresse respiratoire. Il est indispensable d'établir une surveillance étroite des différents paramètres clinicobiologiques au minimum toutes les 1 à 2 heures durant les premières heures.

Acidose lactique liée à la metformine [23]

L'acidose lactique est une acidose métabolique organique due à une accumulation d'acide lactique par augmentation de sa production ou diminution de son utilisation. On parle d'acidose lactique en présence d'une acidose métabolique organique associée à une lactatémie supérieure à 5 mmol/L [24]. Le traitement par metformine chez le diabétique de type 2 expose classiquement au risque d'acidose lactique de type B.

Physiopathologie et diagnostic de l'acidose lactique liée à la metformine

La metformine est aussi efficace que l'insuline ou les sulfamides hypoglycémiants dans le contrôle glycémique des diabétiques de type 2 et supérieure concernant les complications macrovasculaires [25]. En raison de ses effets bénéfiques sur le poids, c'est le traitement de première intention du diabétique obèse. Il semble même que ce médicament soit aussi protecteur par rapport aux autres antidiabétiques oraux chez l'insuffisant cardiaque et après chirurgie cardiaque [26, 27]. Cependant, il a été accusé de favoriser la survenue d'acidose lactique dont l'incidence habituelle est de 2 à 9/100 000 patients par an [28]. En réanimation, cette pathologie est responsable de 0,12 % des admissions en réanimation [29]. La polémique quant à l'existence même de cette pathologie est illustrée par les données apparemment contradictoires de nombreux cas cliniques [30] et d'une méta-analyse récente ne retrouvant pas de différence en termes d'incidence d'acidose lactique chez les diabétiques traités ou non par metformine [31]. Pour expliquer cette discordance, on peut avancer que les études se font dans un cadre idéal avec un suivi régulier, ce qui n'est pas le cas d'une utilisation dans la vie réelle.

Plusieurs mécanismes d'action de la metformine peuvent potentiellement expliquer la genèse d'une acidose lactique. Le plus important réside dans la diminution de la néoglucogenèse à partir de différents substrats dont le lactate. Cet effet passerait par une inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale [32]. D'autres mécanismes moins importants sont aussi avancés : l'augmentation du ratio NAD/NADH avec une élévation du flux au travers de la pyruvate kinase [33] et l'augmentation de la production intestinale glycolytique de lactate. L'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale est étayée par des données cliniques récentes. La consommation d'oxygène et la saturation veineuse en oxygène sont significativement diminuées par rapport à la normale chez les patients présentant une acidose lactique liée à la metformine [34]. Ces résultats n'étant pas expliqués par une diminution du transport en oxygène, il s'agit très probablement d'un défaut d'utilisation de l'oxygène.

Le tableau clinique d'acidose lactique associée à la metformine ne présente pas de spécificités. On note fréquemment un malaise, des myalgies, des douleurs abdominales, une anorexie, une dyspnée, une hypothermie, une hypotension par vasoplégie et des troubles du rythme. Le tableau biologique associe une acidose métabolique organique avec un pH inférieur à 7,35 et une hyperlactatémie supérieure à 5 mmol/L. Ces anomalies sont souvent associées à une insuffisance rénale aiguë hyperkaliémique. Un élément important du diagnostic est l'augmentation de la metforminémie plasmatique au-delà de 5 mg/L (normale : 1 à 2 mg/L). Néanmoins, ce dosage confirme le diagnostic a posteriori car il n'est pas disponible en urgence. D'autre part, la metforminémie n'a aucun caractère prédictif quant au devenir des patients [29]. Des taux élevés reflètent l'accumulation plasmatique et non intracellulaire.

En fait, l'acidose lactique dite « associée à la metformine » regroupe trois situations distinctes. Dans le premier cas, il existe une cause sous-jacente responsable de l'acidose lactique (état de choc, insuffisance hépatocellulaire, hypoxie) et la présence de la metformine n'est qu'anecdotique. Il s'agit d'une acidose lactique de type A et dans cette situation, le pronostic est sombre. Dans le deuxième cas, la metformine est la cause principale de l'acidose

lactique qui est de type B et le pronostic est plutôt favorable. C'est le cas des intoxications médicamenteuses volontaires [30, 35]. Dans le dernier cas, qui est le plus fréquent, il existe une cause responsable d'acidose lactique et celle-ci est aggravée par l'accumulation de metformine [36].

Traitement de l'acidose lactique liée à la metformine

Traitement curatif

Le traitement curatif repose sur l'épuration extrarénale (EER) avec tampon bicarbonate. Une étude rétrospective récente a confirmé cet intérêt en montrant que malgré une gravité plus importante chez les patients bénéficiant d'une EER, leur mortalité était identique à celle des patients n'en bénéficiant pas [37]. L'EER a deux objectifs : suppléer l'insuffisance rénale qui est souvent présente et permettre l'élimination de la metformine qui est exclusivement rénale. Toutes les techniques d'EER ont été décrites dans cette indication mais il semble préférable de mettre en place une technique d'épuration continue en raison de son moindre retentissement hémodynamique [38] et de sa meilleure efficacité à épurer le compartiment cellulaire. Une durée d'au moins 15 heures est recommandée pour être efficace [29].

L'alcalinisation par bicarbonate de sodium n'a aucun intérêt dans cette indication et pourrait même aggraver l'acidose intracellulaire. Le reste du traitement est purement symptomatique et ne présente aucune particularité.

Traitement préventif

La prévention de l'acidose lactique associée à la metformine repose avant tout sur le respect des contre-indications absolues et relatives. En pratique, celles-ci ne sont pas respectées comme l'illustrent de nombreuses études [39, 40, 41]. D'autre part, l'éducation des patients est insuffisante concernant la gestion de ce traitement.

Malgré le respect des contre-indications, de nombreux cas cliniques rapportent la survenue d'acidose lactique chez des patients traités par metformine lors de la survenue d'une pathologie intercurrente comme un sepsis ou lors de l'altération d'une grande fonction vitale. L'insuffisance rénale a un rôle essentiel dans la survenue d'une accumulation de metformine. Des cas cliniques rapportent la survenue d'acidose lactique chez des patients traités conjointement par metformine et par des médicaments pouvant altérer la fonction rénale (anti-inflammatoires non stéroïdiens, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et antagonistes de l'angiotensine II) [30]. La surveillance de la fonction rénale est essentielle après introduction de drogues potentiellement néphrotoxiques. Concernant l'injection de produit de contraste iodé, la Société française de radiologie recommande l'arrêt de la metformine le jour même avec une reprise à 48 heures. Ces recommandations sont différentes dans d'autres pays. Une étude récente soulignait cette hétérogénéité et l'absence de preuves scientifiques étayant ces recommandations [42].

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est une complication indissociable du traitement du diabète. Son diagnostic repose sur la triade de Whipple associant des symptômes compatibles avec une hypoglycémie, une glycémie inférieure à 0,5 g/L et une résolution rapide des symptômes avec la normalisation de la glycémie. On différencie l'hypoglycémie modérée traitée par le patient lui-même de l'hypoglycémie sévère nécessitant une aide extérieure.

Épidémiologie

L'hypoglycémie est la plus fréquente des complications métaboliques du diabète. Elle touche aussi bien les diabétiques de type 1 que de type 2 traités par insuline, sulfonylurée ou plus rarement biguanide [43]. L'incidence de l'hypoglycémie est différente suivant le type de diabète, le type de traitement et les objectifs glycémiques. Les facteurs de risque d'hypoglycémie sont un contrôle métabolique strict authentifié par un pourcentage d'hémoglobine A1c bas, la survenue d'épisodes d'hypoglycémie sévère, une conscience de l'hypoglycémie altérée, l'absence de peptide C et le sommeil.

Conséquences de l'hypoglycémie

Contrairement au sujet normal, tous les mécanismes d'adaptation à l'hypoglycémie chez le diabétique de type 1 sont altérés au cours du temps. L'insulinémie qui résulte de l'apport exogène exclusif n'est plus modulable en fonction de la glycémie. De plus, l'hypoglycémie n'est plus un stimulus efficace de la synthèse de glucagon. L'adaptation physiologique à l'hypoglycémie ne fait alors intervenir que la réponse adrénergique qui s'altère au cours du temps, notamment lors des épisodes d'hypoglycémie. Lorsque les mécanismes de contre-régulation sont devenus inefficaces, on se trouve dans une situation d'inconscience de l'hypoglycémie qui est une expression de la dysautonomie diabétique végétative [44].

La symptomatologie clinique de l'hypoglycémie dépend de l'activation du système nerveux autonome et de la privation cérébrale de glucose. La réponse nerveuse autonome à l'hypoglycémie se traduit par une anxiété, des palpitations, des sueurs et une sensation de faim. Les symptômes neurologiques liés à la glycopénie sont très nombreux et variés : malaise, troubles de l'humeur et du comportement, dysfonctions cognitives (difficultés de concentration ou d'élocution, incapacité à prendre des décisions), convulsions, coma. L'encéphalopathie hypoglycémique représente la forme la plus grave, responsable directement ou non de 2 à 4 % des décès dus au diabète [45].

Prévention des accidents hypoglycémiques

La prévention de l'hypoglycémie est axée sur deux principes. L'éducation du patient doit permettre l'acquisition des connaissances sur sa maladie, son traitement ainsi que l'adaptation de celui-ci en cas d'hypoglycémie. Certaines techniques permettent de resensibiliser le patient inconscient des épisodes d'hypoglycémie. Il s'agit de la stricte éviction des épisodes d'hypoglycémie durant au moins trois semaines ou d'un programme psycho-éducatif améliorant la précision des patients à détecter les symptômes liés à l'hyper- et l'hypoglycémie [46].

Traitement

Pour les épisodes d'hypoglycémie non sévère, l'ingestion d'hydrates de carbone par le patient suffit à corriger l'hypoglycémie (jus de fruit, sucre, biscuit, repas...). Cet effet est transitoire et la prise doit être suivie par un repas ou un en-cas. En cas d'hypoglycémie sévère, la voie parentérale est utilisée. Il s'agit d'injection de 20 à 40 mL de soluté glucosé à 30 %. Comme pour la voie orale, il faut continuer l'administration de glucose par voie entérale ou parentérale afin d'éviter la récidive hypoglycémique. Le glucagon est parfois utilisé chez le diabétique de type 1 mais il n'a aucune indication chez le diabétique non insulinodépendant car il stimule aussi la sécrétion d'insuline.

Conclusion

Malgré l'amélioration de la prise en charge du diabétique, les complications aiguës du diabète restent fréquentes. La physiopathologie des décompensations hyperglycémiques est très proche et les bases fondamentales de leur traitement sont similaires. L'acidose lactique liée à la metformine reste une pathologie peu fréquente lors d'une utilisation normale. En cas de non-respect des contre-indications, on expose le patient à un risque plus important de développer cette pathologie au pronostic sombre et dont le traitement repose sur l'épuration extrarénale. Enfin, l'hypoglycémie est la plus fréquente des complications aiguës du diabète. Mais c'est aussi la moins grave en termes de mortalité.

BIBLIOGRAPHIE

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2007. Diabetes Care. 2007;30:S4-41.
2. Ricordeau P, Weill A, Vallier N, et al. The prevalence and cost of diabetes in metropolitan France: what trends between 1998 and 2000 ? Diabetes Metab. 2003;29:497-504.
3. Levraut J, Ichai C, Grimaud D. Acidocétose diabétique. In: Grimaud D, Ichai C (éd). Anesthésie réanimation du patient diabétique. Paris: Masson; 1999. p. 125-40.
4. Ichai C, Levraut J, Grimaud D. Syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire. In: Grimaud D, Ichai C (éd). Anesthésie réanimation du patient diabétique. Paris: Masson; 1999. p. 141-58.
5. Faich GA, Fishbein HA, Ellis SE. The epidemiology of diabetic acidosis: a population-based study. Am J Epidemiol. 1983;117:551-8.
6. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in patients with diabetes. Diabetes Care. 2009;32:1335-43.
7. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, et al. Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus: a three-year experience in Rhode Island. J Gen Intern Med. 1991;6:495-502.
8. Wang J, Williams DE, Narayan KM, Geiss LS. Declining death rates from hyperglycemic crisis among adults with diabetes, US, 1985-2002. Diabetes Care. 2006;29:2018-22.
9. English P, Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. Postgrad Med J. 2004;80:253-61.
10. Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, et al. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest. 1998;102:619-24.
11. Yang L, Zhao J, Milutinovic PS, et al. Anesthetic properties of the ketone bodies betahydroxybutyric acid and acetone. Anesth Analg. 2007;105: 673-9.
12. Musey VC, Lee JK, Crawford R, et al. Diabetes in urban African-Americans. I. Cessation of insulin therapy is the major precipitating cause of diabetic ketoacidosis. Diabetes Care. 1995;18:483-9.
13. Schwab TM, Hendey GW, Soliz TC. Screening for ketonemia in patients with diabetes. Ann Emerg Med. 1999;34:342-6.
14. Al-Mallah M, Zuberi O, Arida M, Kim HE. Positive troponine in diabetic ketoacidosis without evident acute coronary syndrome predicts adverse cardiac events. Clin Cardiol. 2008;31:67-71.
15. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American diabetes association. Diabetes Care. 2006;29:2739-48.
16. Henriksen OM, Prahl JB, Røder ME, Svendsen OL. Treatment of diabetic ketoacidosis in adults in Denmark: a national survey. Diabetes Res Clin Pract. 2007;77:113-9.
17. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. Am J Med. 1999;106:399-403.
18. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. Diabetes Care. 2009;32:1164-9.
19. Fisher JN, Kitabchi AE. A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab. 1983;57:177-80.
20. Maury E, Vassal T, Offenstadt G. Cardiac contractility during severe ketoacidosis. N Engl J Med. 1999;341:1938.
21. Viallon A, Zeni F, Lafond P, et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis ? Crit Care Med. 1999;27:2690-3.
22. Castaing Y, Bengler C, Delafosse B, et al. Correction de l'acidose métabolique en réanimation. XIX[e] conférence de consensus en réanimation et médecine. Réanim Urg. 1998;8:426-32.
23. Orban JC, Ghaddab A, Chatti O, Ichai C. Metformin associated lactic acidosis. Ann Fr Anesth Réanim. 2006;25:1046-52.
24. Cohen RD, Woods HF. Lactic acidosis revisited. Diabetes. 1983;32:181-91.
25. UK prospective diabetes study group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352:854-65.
26. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, et al. Improved clinical outcomes associated with metformine in patients with diabetes and heart failure. Diabetes Care. 2005;28:2345-51.
27. Duncan AI, Koch CG, Xu M, et al. Recent metformin ingestion does not increase in-hospital morbidity or mortality after cardiac surgery. Anesth Analg. 2007;104:42-50.
28. Misbin RJ, Lahn RG, Stadel BV, et al. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. N Engl J Med. 1998;338:265-6.
29. Seidowsky S, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. Crit Care Med. 2009;37:2191-6.
30. Orban JC, Giunti C, Levraut J, et al. Metformin associated lactic acidosis remains a serious complication of metformin therapy. Ann Fr Anesth Réanim. 2003;22:461-5.
31. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2010.
32. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, et al. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. J Biol Chem. 2000;275:223-8.
33. Argaud D, Roth H, Wiernsperger N, Leverve XM. Metformin decreases neoglucogenesis by enhancing the pyruvate kinase flux in isolated rat hepatocytes. Eur J Biochem. 1993;213:1341-8.
34. Protti A, Russo R, Tagliabue P, et al. Oxygen consumption is depressed in patients with lactic acidosis due to biguanide intoxication. Crit Care. 2010;14:R22.
35. Perrone J, Phillips C, Gaieski D. Occult metformin toxicity in three patients with profound lactic acidosis. J Emerg Med. 2011;40:271-5.
36. Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, et al. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence ? A review of case reports. J Intern Med. 2004;255:179-87.
37. Peters N, Jay N, Barraud D, et al. Metformin-associated lactic

38. Panzer U, Kluge S, Kreymann G, Wolf G. Combination of intermittent haemodialysis and high-volume continuous haemofiltration for the treatment of severe metformine induced lactic acidosis. Nephrol Dial Transplant. 2004;19:2157-8.
39. Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, et al. Contra-indications to metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a population-based study of adherence to prescribing guidelines. Diabet Med. 2001;18:483-8.
40. Kamber N, Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Metformin and lactic acidosis in an Australian community setting: the Fremantle Diabetes Study. Med J Aust. 2008;188:446-9.
41. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-53.
42. Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. Radiology. 2010;254:261-9.
43. Murata GH, Duckworth WC, Shah JH, et al. Factors affecting hypoglycemia awareness in insulin-treated type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). Diabetes Res Clin Pract. 2004;65:61-7.
44. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care. 2003;26:1553-79.
45. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. The British Diabetic Association Cohort Study. I: all-cause mortality in patients with insulin-treated diabètes mellitus. Diabet Med. 1999;16:459-65.
46. Cranston I, Lomas J, Maran A, et al. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. Lancet. 1994;344:283-7.

INSUFFISANCE ANTÉ-HYPOPHYSAIRE ET SURRÉNALIENNE - DYSTHYROÏDIES

70 —

Antoine ROQUILLY et Karim ASEHNOUNE

Les patients atteints d'un choc septique, d'un polytraumatisme ou de toute autre pathologie aiguë mettant en jeu le pronostic vital vont développer des défaillances d'organes même si ces organes n'ont pas été directement lésés lors du stress initial. Ces défaillances sont traditionnellement attribuées aux effets de médiateurs pro-inflammatoires qui induisent des changements macro- et microcirculatoires responsables d'hypoxie tissulaire et de dégâts cellulaires. Cependant si les choses étaient aussi simples, ces défaillances d'organes devraient être irréversibles principalement pour les organes à faible capacité de régénération tels que le foie ou le rein. En fait, les hépatites fulminantes sont exceptionnelles dans les circonstances d'agression aiguë de l'organisme, de même l'insuffisance rénale si elle nécessite fréquemment un support par épuration extrarénale, évolue vers une restitution ad integrum de la fonction rénale quant le patient survit. Également remarquable est le fait qu'histologiquement les organes lésés en termes de fonction restent quasiment normaux en termes d'architecture et de structure tissulaire avec très peu de phénomènes apoptotiques ou de nécrose au niveau cellulaire. Ces constatations plaident en faveur d'une atteinte fonctionnelle plus que structurelle des organes. Les cellules entrent dans un état d'hibernation qui permet de préserver l'organe en altérant certes sa fonction [1]. Cet état « d'endormissement métabolique » est directement attribué à la réponse inflammatoire ainsi qu'à la réponse neuro-endocrine qui sont toutes deux liées. Ce type de réponse améliore les chances de restaurer la fonction de l'organe en laissant « passer l'orage » d'une agression extérieure temporairement non contrôlée.

Physiopathologie de la réaction endocrinienne à l'agression

(Tableau 70-I)

Les mécanismes d'adaptation de l'organisme doivent lui permettre de faire face à une grande diversité de stress tel qu'un traumatisme sévère, un sepsis sévère ou une chirurgie lourde. Le système endocrinien, notamment l'axe hypothalamopituitaire, joue un rôle essentiel dans cette réponse à l'agression. Une dysrégulation même partielle de la réponse endocrinienne augmente la morbimortalité liée à un stress (perte de poids et de force musculaire, immunodépression).

Cinétique de la réponse hypothalamo-hypophysaire au stress

Phase précoce

Il s'agit de la première phase de la réponse endocrinienne qui dure de 7 à 10 jours. Dès les premières heures d'une agression, des médiateurs inflammatoires (TNF-α, interleukines 1 et 6) sont libérés par les cellules de l'immunité innée, principalement les cellules dendritiques et les monocytes. Ces cytokines activent puissamment l'axe hypothalamo-hypophysaire et déclenchent une réponse endocrinienne complexe qui doit permettre à l'organisme de survivre à l'agression. Un stress aigu est souvent une

Tableau 70-I Modifications endocriniennes durant la phase aiguë et la phase chronique d'une hospitalisation en réanimation.

Hormones			*Phase I (précoce)*		*Phase II (tardive)*
Axe somatotrope	GH (pulsatile)	↑	Résistance périphérique	↓	Mécanisme haut
	IGF-I	↓		↓↓	
	GH-BP	↓		↑	
Axe thyréotrope	TSH (pulsatile)	↑ =	Absence d'activation périphérique	↓	Mécanisme haut
	T4	↑ =		↓	
	T3	↓		↓↓	
	rT3	↑		↑ =	
Axe gonadotrophe	LH (pulsatile)	↑ =	Inhibition des cellules de Leydig	↓	Mécanisme haut
	Testostérone	↓		↓↓	
Axe corticotrope	ACTH	↑	Stimulation de l'hypothalamus	↓	? (endothéline)
	Cortisol	↑↑		↓ = ↑	
Axe lactotrophe	PRL (pulsatile)	↑	Stimulation hypothalamique	↓	?

période de jeun, qui est toujours associée à une réponse endocrinienne initiant un hypercatabolisme et un amaigrissement musculaire pouvant aller jusqu'à 10 % de la masse musculaire totale en une semaine [2]. L'objectif de cette libération d'hormones est de fournir aux organes nobles et aux tissus lésés des substrats énergétiques endogènes permettant une cicatrisation rapide. La libération d'acides aminés, d'acides gras et de glucose consécutive aux phénomènes de protéolyse, de lipolyse et de néoglucogenèse est donc un phénomène d'adaptation au stress [3].

Phase tardive

Cette seconde phase qui débute après le 7e jour et peut durer plusieurs mois est caractérisée par un statut endocrinien très différent de la phase précoce. Passée la première semaine, les médiateurs de l'inflammation ne sont plus présents dans l'organisme et les mécanismes de la dysrégulation endocrinienne sont donc essentiellement liés à une baisse de synthèse des hormones hypothalamiques. Le métabolisme énergétique de l'organisme est profondément modifié. Les acides gras libres ne sont plus utilisés, ce qui entraîne une stéatose hépatique ; les substrats énergétiques sont recrutés via une protéolyse musculaire et osseuse accrue. Cette phase essentiellement catabolique se traduit par une perte de poids importante, une perte de force musculaire perturbant le sevrage ventilatoire, une atrophie des villosités intestinales et des infections nosocomiales à répétition. Cette phase tardive reste associée à une mortalité en réanimation de près de 25 % et la période de réhabilitation peut durer plusieurs semaines chez les survivants.

Axe somatotrope

À l'état de repos, la libération pulsatile de l'hormone de croissance (GH, *Growth Hormone*) par l'hypophyse est stimulée par la GH-RH (GH-*Releasing Hormone*) hypothalamique et inhibée par la somatostatine. Les taux sanguins alternent entre des pics et des taux indosables au cours de la même journée. Les effets de la GH sur l'organisme sont essentiellement indirects, médiés par l'IGF-I (*Insulin-Like Growth Factor*) qui stimule l'anabolisme musculaire, la mitogenèse, la lipolyse ainsi qu'un hyperinsulinisme, associée à une hyperglycémie par insulinorésistance.

Phase précoce

Une résistance périphérique à la GH se développe avec conservation d'une sécrétion pulsatile associée à des taux sanguins élevés de GH. Cette réaction de résistance serait liée à une baisse des récepteurs musculaires et hépatiques de la GH médiée par les cytokines inflammatoires. L'effondrement de l'IGF-I et de l'IGF-BP (IGF-*Binding Protein*) serait alors responsable de la levée du rétrocontrôle négatif sur la libération hypophysaire de GH [4]. En théorie, ce changement est bénéfique puisqu'il fournit à l'organisme les substrats énergétiques endogènes nécessaires à la réponse à l'agression : augmentation de la lipolyse et de la glycémie qui est parallèle à l'élévation des taux sanguins de GH [5].

Phase tardive

La libération de GH diminue avec des taux sanguins non pulsatiles et inférieurs à ceux de la phase I [6]. C'est la perte de pulsatilité de la production de GH qui est alors responsable de la baisse des taux d'IGF-I et d'IGF-BP. Le rétrocontrôle négatif de la GH sur l'hypothalamus est conservé, ce qui peut expliquer la baisse de GH-RH et cette insuffisance somatotrope haute. Durant cette phase, l'apport de GH-RH synthétique permet d'élever les taux sanguins de GH, d' IGF-I et d'IGF-BP, ce qui confirme la correction de la résistance périphérique à la GH et suggère un trouble hypothalamique. Ce déficit relatif en GH participe à la perte importante de poids des patients à distance de l'épisode initial [7].

Axe corticotrope

À l'état de repos, la *Cortico-Releasing Hormone* (CRH) hypothalamique stimule la sécrétion hypophysaire d'*Adreno-Cortico-Tropine Hormone* (ACTH). Le pic matinal d'ACTH stimule la libération surrénalienne de cortisol qui a donc un rythme de sécrétion nycthéméral caractérisé par un pic le matin à 8 heures et une vallée la nuit. Le rétrocontrôle négatif du cortisol sur le CRH et l'ACTH permet d'éviter l'hypercorticisme.

Phase précoce

Les médiateurs de l'inflammation, dont l'Il-6, activent l'axe hypothalamo-hypophysaire entraînant une libération précoce et massive de CRH et d'ACTH. Le rythme nycthéméral de sécrétion du cortisol est ainsi aboli et il existe un hypercorticisme initial qui constitue un mécanisme essentiel d'adaptation au stress [7]. Le cortisol active la néoglucogenèse et la lipolyse, induit une résistance à l'insuline dont le but est d'élever la glycémie pour favoriser l'apport de substrats aux organes nobles [7]. Le cortisol joue également un rôle important de régulation hémodynamique. Il sensibilise les récepteurs périphériques des amines vaso-actives [8] et abaisse le seuil d'extraction maximal d'oxygène du sang, ce qui favorise l'oxygénation tissulaire même en cas de bas débit sanguin. L'hydrocortisone joue un rôle essentiel dans le maintien d'une pression artérielle adéquate en permettant une rétention hydrosodée avec augmentation de la volémie, augmentation des résistances vasculaires systémiques, stimulation du système rénine-angiotensine et du système nerveux sympathique. L'ensemble de ces phénomènes a pour but d'augmenter la perfusion des organes et d'accélérer la cicatrisation tissulaire. Le cortisol permet également de contrôler l'inflammation systémique initiale exacerbée en diminuant les taux sériques d'Il-1 et 6. En réanimation, le pic initial de cortisolémie est corrélé à la gravité des lésions [9]. Paradoxalement, chez les patients les plus graves, une cortisolémie basse est, elle aussi, un critère prédictif d'évolution défavorable [10]. Selon les pathologies, 25 à 65 % des patients développent une insuffisance surrénalienne relative qui se définit comme une élévation insuffisante de la cortisolémie en réponse à l'importance du stress [9]. Cette insuffisance surrénalienne est à la fois d'origine haute et basse. Son étiologie n'est pas connue même si une prédisposition génétique qui altérerait la réponse hypophysaire aux cytokines inflammatoires est fortement suspectée. Chez ces patients, le taux sanguin d'Il-6 reste élevé plus longtemps que chez les patients dont la fonction surrénalienne est adaptée, ce qui traduit une réaction inflammatoire systémique non contrôlée. Après un traumatisme, les patients qui ne normalisent pas leur taux d'Il-6 dans les 7 premiers jours ont également un taux de mortalité et une incidence d'infection nosocomiale significativement plus élevés par rapport aux patients qui normalisent leur taux d'IL-6 [11]. Au total, la défaillance surrénalienne soumet donc les malades aux effets délétères d'une inflammation

systémique non contrôlée potentiellement létale associée à une immunodépression systémique source d'une sensibilité accrue aux infections. En résumé, les patients insuffisants surrénaliens à la phase initiale sont plus hypotendus, présentent un taux d'infection nosocomiale et une mortalité supérieurs aux autres. Ces données suggèrent fortement que l'hypercorticisme initial est un élément essentiel de la réponse à l'agression.

Phase tardive

Le taux d'ACTH se normalise alors que la cortisolémie reste élevée, ce qui suggère un mécanisme de contrôle différent de celui observé précocement et qui est probablement médié par l'endothéline [12]. Les taux des sexocorticoïdes telles que la *Dehydroepiandosterone Sulfate* (DHEAS) sont effondrés alors même que la DHEAS a des propriétés immunostimulantes, notamment sur les lymphocytes Th1 *helpers* [13]. Durant cette phase tardive, l'hypercortisolémie est nécessaire pour assurer une stabilité hémodynamique. À ce stade, l'augmentation d'incidence des infections nosocomiales serait due à un déséquilibre entre l'hydrocortisone, hormone immunodépressive, et la DHEA, hormone immunostimulante. Durant cette phase, l'hypercorticisme est responsable d'un retard de cicatrisation lié à la poursuite du catabolisme azoté.

Axe thyréotrope

Au repos, la libération de la *Thyroid-Stimulating Hormone* (TSH) hypophysaire est régulée par la *Thyroid-Releasing Hormone* (TRH) hypothalamique. La sécrétion pulsatile de TSH entraîne la libération par la thyroïde de thyroxine (T4), hormone inactive. Celle-ci est dé-iodée en périphérie en tri-iodothyronine (T3), hormone efficace sur de nombreuses cellules ou en reverse T3 (rT3), hormone supposée inactive. La T3 a des effets importants sur la croissance, elle augmente le métabolisme énergétique des cellules et exerce un rétrocontrôle inhibiteur sur la TSH.

Phase précoce

Le taux de T3 circulante s'effondre alors que les taux de rT3, T4 et de TSH s'élèvent. L'importance de la baisse de T3 est corrélée à l'importance du stress subi. Les cytokines inflammatoires (TNFα, IL-1 et 6) participent directement à ce syndrome de « T3 basse » en limitant l'activation périphérique de l'hormone. L'avantage procuré par cette hypothyroïdie pourrait être une baisse de la déperdition énergétique dans un contexte de stress.

Phase tardive

Les taux de T3 et T4 sont abaissés alors que le taux de TSH est normal. L'analyse d'hypothalamus de patients décédés en réanimation a permis de corréler une faible expression des gènes de TRH avec les faibles taux d'hormones circulantes [14]. Tout ceci traduit une hypothyroïdie d'origine haute dont l'origine est multifactorielle, elle fait suite notamment à l'exposition prolongée aux stéroïdes endogènes et à la dopamine exogène.

Prolactine (PRL)

Au repos, la PRL est principalement sécrétée en réponse au stress. Les modifications de taux de PRL sont rattachées aux altérations immunitaires des patients de réanimation. En effet, les lymphocytes T et B possèdent des récepteurs de la PRL qui régulent l'activité lymphocytaire.

Phase précoce

La PRL est l'une des premières hormones libérées en grande quantité dans le sang dans les suites d'une agression de l'organisme. Son effet sur la réponse immunitaire chez l'homme reste incertain.

Phase tardive

Une baisse de la sécrétion de PRL est observée [15]. L'importance de ce mécanisme dans l'immunosuppression tardive des patients de réanimation reste à explorer.

Hormone lutéinisante (LH) et testostérone

Au repos, la *Gonadotrophin-Releasing Hormone* (GnRH) hypothalamique stimule la LH et donc indirectement la sécrétion de sexocorticoïdes, dont la testostérone. Cette hormone est un puissant anabolisant qui stimule la synthèse protéique, notamment musculaire.

Phase précoce

Il existe une élévation transitoire de LH mais le taux de testostérone, lui, s'abaisse. Ce phénomène participe à la baisse de l'anabolisme secondaire au stress [16].

Phase tardive

Un hypogonadotropisme se développe, probablement secondairement à l'inflammation systémique secondaire au stress. La baisse de GnRH entretient l'effondrement du taux de testostérone et accentue la perte de poids importante qui s'aggrave même lorsque l'agression initiale semble contrôlée [17].

Diagnostic de la dysrégulation endocrinienne à l'agression [18]

Si une évaluation de l'axe hypothalamo-hypophysaire est envisagée, celle-ci doit être réalisée à chacune des deux phases d'un stress : le premier jour d'hospitalisation en réanimation (phase précoce) et après la première semaine (phase tardive).

Mis à part l'axe corticotrope, les moyens de diagnostic des dysrégulations endocriniennes ne sont pas spécifiques à la réanimation. Étant donné la variété des mécanismes et la rapidité d'évolution de ces désordres, il est essentiel de doser simultanément les hormones hypophysaires et les hormones périphériques avant et après des tests de stimulation des différents axes neuro-endocrines.

Évaluation de l'axe somatotrope

Les dosages statiques doivent comprendre : la GH et l'IGF-I. Il existe deux tests de stimulation : le test à l'insuline et le test à la GH-RH qui tend à devenir la référence. Le test à l'insuline repose sur la stimulation de l'axe somatotrope par une hypoglycémie iatrogène dont le nadir doit être inférieur à 2,2 mmol/L (injection de

0,1 UI/kg d'insuline rapide). Les limites de ce test en réanimation sont la résistance à l'insuline pouvant rendre difficile l'atteinte d'une hypoglycémie sévère ainsi que les risques d'une hypoglycémie chez un patient sédaté. L'ascension de GH au décours de ces tests confirme l'origine hypothalamique d'un déficit.

Évaluation de l'axe corticotrope

En réanimation, une cortisolémie basale inférieure à 3 µg/dL définit une insuffisance surrénale absolue. L'évaluation de la fonction surrénalienne chez des patients de réanimation se fait actuellement par un test standard au Synacthène® (250 µg IVD d'ACTH et cortisolémie à T0 et T30 minutes) [9]. La perte du rythme nycthéméral permet la réalisation de ce test sans les contraintes horaires usuelles. La plupart des études publiées définissent une insuffisance surrénale relative par une cortisolémie de base inférieure à 20 µg/dL ou par une augmentation inférieure à 9 µg/dL lors du test au Synacthène® [11, 19]. Cette dose d'ACTH est supraphysiologique et permet de stimuler les glandes surrénales même en cas de résistance périphérique à l'ACTH. Le test à l'ACTH évalue la réserve surrénalienne en cortisol. Une altération de la réponse à l'ACTH signifie que les glandes surrénales ne peuvent plus s'adapter à un stress important. L'intérêt du test à l'ACTH avec une dose plus faible (1 µg) est un gain de sensibilité puisque l'on utilise une dose physiologique qui ne permet pas de stimuler les glandes surrénales en cas de résistance périphérique à l'ACTH. Cette méthode a sans doute une valeur prédictive positive faible pour la réponse au traitement par hydrocortisone. Le test dynamique à la Métopirone® est contre-indiqué en réanimation puisqu'il entraîne une insuffisance surrénale absolue en inhibant la 11 β-hydroxylase.

Le cortisol libre est la forme active de l'hormone. Après plusieurs jours de réanimation, il existe une diminution de la *Cortisol Binding Globulin* entraînant une élévation du cortisol libre, même si le cortisol total est bas. La cortisolémie libre pourrait donc être un meilleur reflet de l'état de l'axe surrénalien [20]. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus pour définir un seuil de cortisolémie libre définissant une insuffisance surrénale. De plus, il s'agit d'un dosage difficilement disponible en pratique clinique. Il n'existe a fortiori pas non plus de consensus dans la littérature pour fixer un seuil de cortisolémie totale définissant une insuffisance surrénale relative. Il semble que le bénéfice du traitement par hydrocortisone soit maximum pour les patients dont la cortisolémie basale est inférieure à 15 µg/dL ou pour ceux dont l'ascension lors du test au Synacthène® est inférieure à 9 µg/dL (delta inférieur à 9 µg/dL). Dans l'étude princeps d'Annane et al., les patients ayant une cortisolémie élevée (supérieure à 34 µg/dL) et une ascension faible au test standard au Synacthène® (inférieur à 9 µg/dL) sont ceux ayant la plus forte mortalité. Il est probable que le seuil réel de définition de cette insuffisance surrénale soit variable en fonction de l'importance du stress et de l'inflammation systémique subie.

Évaluation de l'axe thyréotrope

Les dosages statiques doivent comprendre : la TSH-us, la T3 et la T4. Le test dynamique repose sur l'injection de TRH (250 µg) avec un dosage de TSH à la 30e minute. Les dosages plus tardifs ne sont pas utiles dans le contexte de la réanimation.

Évaluation de l'axe lactotrope

Il n'y a pas de test dynamique pour explorer ce déficit. Le dosage de PRL isolé est le seul disponible dans ce contexte.

Évaluation de l'axe gonadotrope

En réanimation, le dosage statique isolé de la testostérone suffit pour explorer cette voie. Le test à la LH-RH (pic de LH à la 30e minute) ne modifie pas l'attitude thérapeutique ultérieure.

Limites de l'exploration endocrinienne en réanimation et interactions médicamenteuses

La stimulation directe de l'axe hypothalamo-hypophysaire par les cytokines inflammatoires atténue les oscillations cycliques des taux hormonaux. Les dosages hormonaux, notamment concernant l'axe corticotrope, peuvent être réalisés sans contrainte horaire. Cependant, de nombreux médicaments peuvent perturber les résultats des tests. L'étomidate inhibe la synthèse de cortisol. Une injection unique est responsable d'une insuffisance surrénale relative pendant une durée de 8 à 24 heures [21]. Un test au Synacthène® n'a donc une signification que s'il est réalisé au minimum 8 heures, au mieux 12 heures après une injection d'étomidate. L'utilisation de dopamine diminue la sécrétion et la fonction anté-hypophysaire, ce qui aggrave le catabolisme, la dysfonction de l'immunité cellulaire et induit un hypothyroïdisme. L'utilisation de dopamine est donc à prendre en compte pour l'interprétation des dosages.

Intérêt pronostic du diagnostic des changements neuro-endocrines des patients de réanimation

À la phase précoce de l'agression, une élévation importante de la cortisolémie et/ou une baisse profonde du taux de T3 sont liées à une surmortalité précoce des patients [22]. Ces modifications ne sont en revanche pas corrélées au pronostic des patients qui survivent à la première phase de la prise en charge. À la phase tardive, des données préliminaires suggèrent que le taux plasmatique d'une protéine porteuse sérique d'IGF-1 (IGF-BP-1) est corrélé au pronostic [3]. À la phase tardive, les patients qui ne survivent pas présentent des taux d'IGF-BP-1 plus élevés comparés aux patients qui survivent [3]. L'IGF-BP-1 est presque exclusivement produite par le foie et sa production est régulée par des stimuli métaboliques. L'augmentation des taux plasmatiques d'IGF-BP-1 reflète une altération fonctionnelle des hépatocytes qui peut admettre deux causes essentielles dans le cadre des pathologies de réanimation à la phase chronique de leur évolution :

– diminution des apports métaboliques au foie (hypoperfusion hépatique ou hypoxie, hypoglycémie, production insulinique altérée ou résistance à l'insuline) ;

– perte de la pulsatilité de la production de GH.

Le principal intérêt des données obtenues sur l'IGF-BP-1 est de corroborer le fait qu'une déprivation en insuline en réanimation

s'accompagne d'une altération du pronostic, l'effet bénéfique de l'insuline n'étant pas seulement expliqué par ses effets sur la régulation de la glycémie.

Indications des traitements hormonaux après une agression

Hormone de croissance (GH)

Takala et al. ont réalisé en 1999 un essai clinique randomisé évaluant l'intérêt d'un traitement par GH chez les patients de soins intensifs hospitalisés plus de 7 jours [23]. Dans ce travail, un traitement par GH pendant 14 jours permet d'augmenter l'anabolisme avec une ascension d'IGF-I et entraîne une prise de poids des patients, mais il est également responsable d'un excès d'infections nosocomiales, d'une prolongation des durées de ventilation mécanique et d'hospitalisation associée à un excès de mortalité (risque relatif [RR] de décès = 1,9 ; IC95 % [1,3 ; 2,9]). Ce résultat inattendu est probablement secondaire aux effets indésirables du traitement liés à un surdosage (notamment hyperglycémie, lipolyse et atrophie digestive). Un traitement par de la GH-RH hypothalamique, permettant grâce au rétrocontrôle inhibiteur de la GH sur l'hypophyse d'adapter les taux de GH aux besoins du patient, pourrait être plus adapté.

Hormones thyroïdiennes

Un apport exogène de T3 ou de T4 dans le but d'augmenter les taux de T3 circulants peut procurer un effet bénéfique [24]. Des études semblent nécessaires pour évaluer un traitement par TRH qui permet d'éviter les effets indésirables d'un traitement direct par de l'hormone active puisque la conservation du rétrocontrôle inhibiteur de la T3 sur la TSH permet aux patients de réanimation de s'adapter finement à leur besoin sans risque de thyrotoxicose [15].

Androgènes

Dans une population de grands brûlés, le traitement par testostérone permet de fortement réduire le catabolisme protéique, d'augmenter l'entrée intracellulaire d'acides aminés et de limiter la fonte musculaire [25]. Dans une étude non randomisée, l'oxandrolone, androgène synthétique, diminue la perte de poids, améliore le statut fonctionnel des patients et accélère la cicatrisation [26]. D'autres études sont nécessaires pour pouvoir conseiller l'utilisation d'androgène exogène chez les patients de soins intensifs.

Hydrocortisone

En 2000, Annane et al. ont montré que la réponse au test au Synacthène® est corrélée à la mortalité des patients en choc septique [9]. Dans cette étude, les patients ayant une ascension de cortisolémie inférieure à 9 µg/dL après stimulation par 250 µg IVD d'ACTH ou une cortisolémie de base inférieure à 15 µg/dL ou supérieure à 34 µg/dL, sont les plus à risque d'évolution défavorable. En 2002, la même équipe a montré, chez des patients en choc septique réfractaire au traitement initial, qu'un traitement par hydrocortisone à dose « physiologique » associé à un minéralocorticoïde (fludrocortisone) permettait de baisser la mortalité de 63 % à 53 % (RR = 0,67 ; IC95 % [0,47-0,95]) et de sevrer plus précocement les amines vaso-actives [19]. L'incidence des effets secondaires est rapportée comme faible dans cette étude. En 2008, l'étude CORTICUS ne parvient pas à retrouver les mêmes résultats puisque cette fois la mortalité n'est pas modifiée par le traitement (39 % versus 36 %, p = 0,69) et l'incidence des effets secondaires est élevée avec notamment un plus fort taux d'infections secondaires dans le groupe traité [27]. Deux remarques importantes expliquent que CORTICUS n'ait pas validé les résultats obtenus précédemment : 1) l'inclusion de l'ensemble des patients prévus initialement n'a pas été réalisée du fait du résultat d'une analyse intermédiaire ; 2) la mortalité du groupe contrôle est plus faible que dans l'étude initiale (63 % versus 39 %), ce qui traduit l'inclusion de patients moins graves que dans l'étude princeps [19]. Au total, en attendant les résultats d'une nouvelle étude permettant de trancher définitivement la question de l'intérêt de l'hydrocortisone dans le choc septique, l'opothérapie substitutive par hydrocortisone semble toujours recommandée, surtout pour les patients les plus graves. D'autres études ont suggéré l'intérêt de ce traitement chez les polytraumatisés qui connaissent les mêmes désordres endocriniens [8, 11]. Une insuffisance surrénalienne a été régulièrement mise en évidence au cours du choc traumatique avec ou sans traumatisme crânien, dans le même temps une augmentation des besoins en vasopresseurs était observée [8, 11]. Enfin, une amélioration de la réponse pressive était mise en évidence chez des patients polytraumatisés en choc hémorragique à qui l'on administrait de l'hydrocortisone [8]. Ces arguments plaident en faveur d'une administration précoce d'hydrocortisone chez les patients polytraumatisés et atteints d'une ISR. Une étude française prospective, multicentrique, en double aveugle, contre placebo (étude HYPOLYTE) a montré que l'hydrocortisone diminue l'incidence des pneumopathies nosocomiales, la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation chez les polytraumatisés avec ISR [28]. Dans ce travail, l'hydrocortisone, à la dose de 200 mg/j pendant 7 jours, semblait particulièrement intéressante dans le sous-groupe des patients traumatisés crâniens. Une étude multicentrique randomisée contre placebo est en cours pour préciser la place de l'hydrocortisone à la phase initiale d'un traumatisme crânien grave (numéro d'enregistrement clinical trial : NCT01093261).

Insulinothérapie

La réponse hormonale au stress a notamment pour conséquence une insulinorésistance responsable d'une hyperglycémie. Plusieurs essais de grandes importances ont évalué l'intérêt d'un contrôle glycémique strict avec des résultats contradictoires. En 2001, Van den Berghe et al. publient une première étude dans une population de réanimation chirurgicale avec une cible thérapeutique très basse dans le groupe interventionnel (glycémie comprise entre 0,8 et 1,1 g/L) et plus élevée dans le groupe contrôle (glycémie entre 1,8 et 2 g/L) [29]. Dans cette population de chirurgie cardiaque, le traitement par insulinothérapie intensive diminue la mortalité en réanimation de 8 % (groupe contrôle) à 4,6 % (p ≤ 0,04). Tous les critères secondaires sont également en faveur du traitement : mortalité hospitalière, bactériémie et insuffisance rénale aiguë (IRA)

sont également diminuées par le traitement. Les hypoglycémies sévères sont rares au prix d'un contrôle biologique régulier (toutes les 4 heures). En 2006, Van den Berghe et al. réalisent la même étude sur des patients de réanimation médicale [30]. Les résultats sont plus mitigés : si on retrouve une baisse de morbidité avec une baisse de l'incidence de l'IRA, une durée de ventilation plus brève et une sortie de réanimation plus précoce, la mortalité n'est pas modifiée par le traitement (40 % versus 37 % dans le groupe traité, p = 0,33). L'intérêt du traitement est essentiellement retrouvé pour les patients hospitalisés plus de 3 jours en réanimation, délai probablement nécessaire pour que l'hyperglycémie soit réellement délétère. En 2008, Brunkhorst et al. ont évalué ce contrôle strict de la glycémie par une insulinothérapie intensive dans une population atteinte de sepsis sévère et les auteurs ne trouvent pas de différence sur la morbimortalité avec le groupe contrôle [31]. Ce résultat peut être expliqué par deux différences dans l'étude de Brunkhorst par rapport aux études précédentes :

– le groupe témoin a une cible glycémique de 1,5 g/L et est donc moins exposé aux effets délétères de la résistance à l'insuline que les groupes témoins des études précédentes ;

– l'incidence des hypoglycémies sévères est cette fois élevée dans le groupe interventionnel.

Au total, un contrôle glycémique modéré (glycémie < 10 mmol/L) est recommandé en soins intensifs, mais un risque plus élevé d'hypoglycémie chez les patients septiques doit être pris en compte dans la surveillance. Une dernière étude a même rapporté une surmortalité chez les patients de réanimation traités par insulinothérapie intensive en comparaison à un contrôle moins strict de la glycémie (< 10 mmol/L) [32].

Conclusion

Les patients de réanimation doivent faire face à un hypercatabolisme intense traduit par une diminution très importante de la masse maigre (musculaire notamment) qui est d'autant plus importante que la pathologie en cause perdure. Les moyens usuels employés tels que la renutrition précoce sont insuffisants pour inverser cet hypercatabolisme qui est responsable d'altération de l'immunité, d'infections secondaires, de la prolongation du nombre de jours de ventilation mécanique et finalement d'une augmentation de mortalité. Les pathologies rencontrées en réanimation sont toujours responsables de profondes modifications du statut neuro-endocrinien et en particulier de l'axe hypothalamo-hypophysaire. À la phase aiguë, les hormones hypophysaires sont activement sécrétées mais les organes effecteurs sont résistants à leurs effets. Ces constatations expliquent probablement les échecs des essais cliniques ayant utilisé la GH. À la phase chronique, la production hypophysaire chute et les taux sanguins des hormones effectrices restent donc bas. Le séjour en réanimation, qu'il soit court ou prolongé, s'accompagne donc invariablement d'un syndrome catabolique qui explique un nombre important de décès. Un traitement par insuline ou par hydrocortisone est capable d'améliorer le pronostic de certaines catégories de patients sans pour autant traiter l'ensemble des altérations endocriniennes énumérées dans ce chapitre. Pourtant, des traitements par des hormones hypothalamiques sont susceptibles de réactiver l'hypophyse dans son ensemble mais également d'induire la production des hormones effectrices périphériques telles que l'IGF-1 ou la T3. La réactivation rapide des axes somatotropes, thyréotropes et gonadiques est susceptible d'augmenter l'anabolisme et de stopper le catabolisme intense des patients de réanimation. Il est probable que des essais cliniques randomisés utilisant des extraits synthétiques d'hormones hypothalamiques voient le jour dans un proche avenir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. Lancet. 2004;364:545-8.
2. Reid CL, Campbell IT, Little RA. Muscle wasting and energy balance in critical illness. Clin Nutr. 2004;23:273-80.
3. Van den Berghe G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. Eur J Endocrinol. 2000;143:1-13.
4. Hermansson M, Wickelgren RB, Hammarqvist F, Bjarnason R, Wennstrom I, Wernerman J, et al. Measurement of human growth hormone receptor messenger ribonucleic acid by a quantitative polymerase chain reaction-based assay: demonstration of reduced expression after elective surgery. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:421-8.
5. Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Hormonal and metabolic strategies to attenuate catabolism in critically ill patients. Curr Opin Pharmacol. 2004;4:621-8.
6. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Mohan S, Baxter RC, Veldhuis JD, et al. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:1311-23.
7. Annane D, Cavaillon JM. Corticosteroids in sepsis: from bench to bedside? Shock. 2003;20:197-207.
8. Hoen S, Mazoit JX, Asehnoune K, Brailly-Tabard S, Benhamou D, Moine P, et al. Hydrocortisone increases the sensitivity to alpha1-adrenoceptor stimulation in humans following hemorrhagic shock. Crit Care Med. 2005;33:2737-43.
9. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. JAMA. 2000;283:1038-45.
10. Finlay WE, McKee JI. Serum cortisol levels in severely stressed patients. Lancet. 1982;1:1414-5.
11. Hoen S, Asehnoune K, Brailly-Tabard S, Mazoit JX, Benhamou D, Moine P, et al. Cortisol response to corticotropin stimulation in trauma patients: influence of hemorrhagic shock. Anesthesiology. 2002;97:807-13.
12. Vermes I, Beishuizen A, Hampsink RM, Haanen C. Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80:1238-42.
13. Van den Berghe G, de Zegher F, Wouters P, Schetz M, Verwaest C, Ferdinande P, et al. Dehydroepiandrosterone sulphate in critical illness: effect of dopamine. Clin Endocrinol. 1995;43:457-63.
14. Fliers E, Wiersinga WM, Swaab DF. Physiological and pathophysiological aspects of thyrotropin-releasing hormone gene expression in the human hypothalamus. Thyroid. 1998;8:921-8.
15. Van den Berghe G, de Zegher F, Baxter RC, Veldhuis JD, Wouters P, Schetz M, et al. Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:309-19.
16. Guo H, Calkins JH, Sigel MM, Lin T. Interleukin-2 is a potent inhibitor of Leydig cell steroidogenesis. Endocrinology. 1990;127:1234-9.
17. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P, Veldhuis JD. Luteinizing hormone secretion and hypoandrogenaemia in critically ill men: effect of dopamine. Clin Endocrinol. 1994;41:563-9.
18. Van den Berghe G. Endocrine evaluation of patients with critical illness. Endocrinol Metab Clin North Am. 2003;32:385-410.

19. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA. 2002;288:862-71.
20. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. N Engl J Med. 2004;350:1629-38.
21. Vinclair M, Broux C, Faure P, Brun J, Genty C, Jacquot C, et al. Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. Intensive Care Med. 2008;34:714-9.
22. Schlienger JL, Sapin R, Capgras T, Gasser F, Monassier JP, Hauer B, et al. Evaluation of thyroid function after myocardial infarction. Ann Endocrinol. 1991;52:283-8.
23. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. N Engl J Med. 1999;341:785-92.
24. Arem R, Wiener GJ, Kaplan SG, Kim HS, Reichlin S, Kaplan MM. Reduced tissue thyroid hormone levels in fatal illness. Metabolism. 1993;42:1102-8.
25. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Wolf SE, Herndon DN, Wolfe RR. Testosterone administration in severe burns ameliorates muscle catabolism. Crit Care Med. 2001;29:1936-42.
26. Demling RH. Comparison of the anabolic effects and complications of human growth hormone and the testosterone analog, oxandrolone, after severe burn injury. Burns. 1999;25:215-21.
27. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med. 2008;358:111-24.
28. Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, Guitton C, Floch H, Tellier AC, et al. Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. JAMA. 2011;305:1201-9.
29. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med. 2001;345:1359-67.
30. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med. 2006;354:449-61.
31. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med. 2008;358:125-39.
32. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009;360:1283-97.

71 PANCRÉATITES AIGUËS

Nicolas ALLOU, Pascale PIEDNOIR
et Philippe MONTRAVERS

Les pancréatites sont un sujet de controverse dans la littérature depuis près de cinquante ans. La prise en charge moderne est multidisciplinaire, faisant intervenir tous les professionnels confrontés à l'urgence chirurgicale digestive (médecin urgentiste, chirurgien, radiologue, anesthésiste-réanimateur, gastro-entérologue, microbiologiste). Une pancréatite aiguë (PA) est définie comme une inflammation aiguë pancréatique. Les lésions histologiques de la PA sont constituées par l'association à des degrés divers d'un œdème interstitiel, de cytostéatonécrose, de nécrose du parenchyme pancréatique ou des tissus avoisinants. Les PA sévères sont définies par l'existence d'une ou plusieurs défaillances d'organes ou d'une complication locale comme une nécrose, un abcès ou un pseudokyste [1] et sont généralement associées à des lésions de nécrose histologique ou macroscopique. Les PA bénignes, souvent qualifiées de forme œdémateuse, se définissent comme une PA n'ayant pas les caractéristiques d'une PA sévère. Nous centrerons cette mise au point sur la prise en charge précoce de la maladie dans la première semaine après l'admission.

Éléments de physiopathologie

Activation des enzymes pancréatiques

Deux grands mécanismes pourraient être à l'origine de la PA, basés sur l'hypothèse d'une activation des enzymes pancréatiques et une autodigestion de la glande : la théorie acineuse et la théorie canalaire ou la combinaison des deux. La théorie acineuse repose sur l'idée de la destruction des cellules acineuses par perturbation de leur fonctionnement intracellulaire avec une libération incontrôlée d'enzymes pancréatiques. Ces enzymes seraient activées par les hydrolases lysosomiales avec diffusion de l'activation au niveau de l'espace interstitiel. Dans la théorie de l'obstruction canalaire, le reflux de bile entraînerait une augmentation de pression intracanalaire que la cause en fût un obstacle persistant, un œdème ou un spasme sphinctérien. Cette augmentation de pression serait à l'origine d'une augmentation de perméabilité des parois des canaux aux enzymes protéolytiques générant une diffusion péricanalaire vers le liquide interstitiel responsable d'un œdème, d'un processus inflammatoire et des altérations de la microcirculation. Quelle que soit l'étiologie, une activation des enzymes pancréatiques surviendrait, générant l'autodestruction du pancréas.

Réponse inflammatoire

Chez 10 à 15 % des patients qui développent une PA, une réponse inflammatoire systémique sévère (SIRS) se développe conduisant aux formes de PA grave. Ce SIRS semble causé par l'activation d'une cascade inflammatoire médiée par les cytokines, les cellules immunitaires et le système du complément. Les cytokines pro-inflammatoires induisent la migration tissulaire des macrophages dans des organes distants du pancréas, dont les poumons et les reins. Les cellules immunitaires, attirées par les cytokines libérées par les macrophages, amplifient la cascade en libérant plus de cytokines, de radicaux libres et de monoxyde d'azote. Certaines cytokines pro-inflammatoires sont impliquées dans la progression de la maladie comme l'interleukine-1 (IL-1) et le *tumor necrosis factor* (TNF). Dans les modèles expérimentaux de PA, l'utilisation d'antagonistes de l'IL-1, d'anti-TNF, d'interleukine-10 cytokine anti-inflammatoire ou de lexipafant, inhibiteur du *platelet-activating factor*, réduit la sévérité de la maladie.

Facteurs de risque de pancréatite aiguë

Les données françaises récentes retrouvent une incidence des pancréatites de 22 pour 100 000 habitants chez des sujets majoritairement masculins (60 %), de 54 ans d'âge médian, atteints d'une première poussée de PA dans 72 % des cas [2]. Les formes aiguës sévères représentent, selon les séries, de 10 à 30 % des pancréatites [3], sauf dans l'étude française où elles atteignent 41 % des cas [2].

Près d'une centaine d'étiologies a été proposée [3]. Dans plus de 85 % des cas, une étiologie est retrouvée [2], tandis qu'environ 10 à 23 % des pancréatites sont qualifiés d'idiopathiques [4]. Il ne paraît pas y avoir de liens entre la sévérité de la PA et l'étiologie de la maladie. La lithiase biliaire est, avec l'intoxication alcoolique, la cause la plus fréquente de pancréatite, observée dans 35 à 45 % des cas pour chacune de ces deux étiologies [3]. En France, l'alcool est l'étiologie retrouvée dans 36 % des cas et la lithiase dans 37 % des cas [2]. En Europe, un gradient Nord-Sud est observé avec une prédominance de la responsabilité de l'alcool dans les pays du Nord (38 à 60 %) et de la lithiase dans les pays du Sud (60 à 71 %).

Plus de 250 médicaments ont un potentiel toxique pancréatique, soit purement biologique ou clinique [3]. La base de pharmacovigilance Pancréatox liste les médicaments pour lesquels une toxicité pancréatique a été rapportée. L'incidence des PA au

cours des infections à VIH est supérieure à celle de la population générale, le plus souvent dues à des infections opportunistes ou aux traitements antirétroviraux [3].

Prise en charge diagnostique

Présentation clinique

Le diagnostic peut être évoqué devant des antécédents de poussées de PA et/ou la notion de facteurs de risque (lithiase biliaire, alcoolisme chronique...). Le tableau clinique typique est constitué par une douleur abdominale épigastrique, d'intensité majeure, transfixiante ou irradiant vers les deux hypochondres, s'installant de façon rapide pour devenir maximale en quelques heures et se prolongeant au-delà de 24 heures, soulagée par la position en chien de fusil. Les signes digestifs sont non spécifiques [3]. Un tableau douloureux moins typique ou l'existence d'une défense habituellement absente à la phase initiale font discuter d'autres urgences abdominales. Un cortège de signes aspécifiques accompagne généralement la PA, marqué par une fièvre quasi constante, une tachycardie et souvent une hypotension. Les arguments cliniques évocateurs d'une cause lithiasique sont un âge supérieur à 50 ans, le sexe féminin (deux fois plus fréquent) et un ictère [1].

Diagnostic biologique

L'augmentation de la concentration de la lipasémie (≥ 3 fois la normale), plus sensible (94 %) et plus spécifique (96 %) que l'amylasémie, est la référence pour confirmer le diagnostic [1, 5]. L'élévation de la lipasémie est un peu retardée par rapport à l'amylasémie, mais sa normalisation est plus lente (généralement 48 heures de plus que l'amylasémie).

La mesure du trypsinogène de type 2 sur bandelette urinaire est utilisée pour éliminer l'hypothèse d'une PA, en raison de sa forte valeur prédictive négative proche de 99 % [1]. Les transaminases plasmatiques sont un élément d'orientation vers une étiologie biliaire et doivent être dosées précocement. L'élévation de la bilirubine témoigne plutôt d'un obstacle cholédocien persistant [1].

Place de l'imagerie dans le diagnostic

Le diagnostic de PA est porté sur des signes cliniques et biologiques. Un bilan radiologique est nécessaire en urgence en cas de doute diagnostique et il est, de façon plus ou moins retardée, indispensable pour la recherche d'une étiologie et l'évaluation de la sévérité.

La radiographie thoracique est anormale dans près de 20 % des cas [6]. Les épanchements pleuraux rapportés dans 14 à 20 % des cas sont un reflet de la sévérité de l'affection [6]. Plus rarement (5 à 6 % des cas) des condensations alvéolaires peuvent être observées [6], évocatrices d'une inhalation au cours d'efforts de vomissements, voire d'œdème pulmonaire lésionnel débutant.

La radiographie d'abdomen sans préparation n'est d'aucun secours sauf pour le diagnostic différentiel d'une autre affection chirurgicale (ulcère perforé, occlusion...).

La tomodensitométrie abdominale (TDM) initiale est au mieux réalisée 48 à 72 heures après le début des signes cliniques [1, 7]. Effectuée plus tôt, elle peut sous-estimer l'importance des lésions. L'examen de référence est la TDM hélicoïdale avec injection de produit de contraste iodé avec des coupes minces et des images précoces aux temps vasculaires. Elle permet de faire la différence entre les PA sévères et bénignes. La TDM permet d'identifier des signes d'inflammation pancréatique et péripancréatique, et des signes de nécrose pancréatique [8]. La valeur prédictive positive de la TDM pour le diagnostic de nécrose est de 92 %, si la nécrose intéresse plus de 30 % de la glande [8]. La TDM peut objectiver une lithiase vésiculaire ou cholédocienne, mais sa valeur prédictive négative est faible [1].

Les indications de la TDM à visée diagnostique concernent les situations cliniques difficiles, particulièrement les patients vus tardivement au moment où les concentrations enzymatiques sériques sont normalisées. Dans les formes sévères, la TDM est utilisée pour dépister et éventuellement traiter les complications locorégionales [1, 7, 5]. L'interprétation de l'examen est peu dépendante de l'opérateur. L'injection de contraste est potentiellement néphrotoxique chez des patients déshydratés ou hypovolémiques.

L'échographie abdominale a pour avantages sa facilité, son coût modeste, sa disponibilité et sa sensibilité pour évaluer les voies biliaires. L'examen est opérateur-dépendant et ne permet d'explorer le pancréas que dans 55 à 60 % des cas, du fait de la fréquence des gaz digestifs. L'échographie est l'examen le plus sensible pour évaluer les voies biliaires à la recherche d'une lithiase vésiculaire, éventuellement associée à une dilatation de la voie biliaire principale. Elle permet de faire le diagnostic de PA avec une spécificité de l'ordre de 90 %, mais une sensibilité variable de 60 à 90 % [1, 5, 7]. Une échographie vésiculaire normale ne permet pas d'éliminer totalement une étiologie biliaire, ce qui conduit à la répétition de l'examen ou à la réalisation à distance d'une échographie par voie œsophagienne [1].

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) semble avoir une fiabilité diagnostique identique, voire supérieure, à la TDM à tous les stades de la maladie. Le produit de contraste utilisé est peu ou pas néphrotoxique. Malheureusement, l'IRM est difficilement utilisable pour les patients de réanimation, mal adaptée aux gestes interventionnels, d'un coût élevé, et d'une accessibilité très variable, particulièrement en urgence.

Critères de gravité

L'évaluation de la sévérité des patients repose sur le concept d'une surveillance adaptée à l'évolution prédite de la maladie, d'autant plus que la sensibilité de l'évaluation clinique est médiocre et évolutive au cours des premières heures.

Critères cliniques

Un âge avancé (> 70-80 ans) et la présence de maladies sous-jacentes sont des facteurs de gravité [1]. Des ecchymoses pariétales (péri-ombilicale (signe de Cullen) et des flancs (signe de Grey Turner), une distension abdominale majeure, une séquestration liquidienne de plus de 2 L/j pendant plus de 2 jours sont associées à une surmortalité [3]. La présence d'une ascite et d'épanchements pleuraux bilatéraux est également associée à un risque de décès accru. L'obésité est un facteur de risque de PA grave [3]. Ces risques de PA sévère et de mortalité accrue sont tout particulièrement importants en cas d'obésité morbide.

Critères biologiques

En routine, peu de marqueurs sont utilisables [1, 7]. Le dosage sérique de la *C-reactive proteine* (CRP) avec une concentration < 150 mg/L à la 48e heure après l'admission permet d'éliminer une forme grave [5]. Les valeurs sériques de la procalcitonine sont plus élevées en cas de PA sévère mais l'intérêt de son dosage en pratique clinique est controversé [9, 10]. En revanche, elle aurait une bonne valeur prédictive négative.

Scores biocliniques spécifiques

Le manque de valeur prédictive des critères cliniques et/ou biologiques pris isolément a conduit les auteurs à développer des scores biocliniques spécifiques de la PA.

Le score de Ranson et le score d'Imrie sont les plus couramment utilisés [11, 12]. Le score de Ranson utilise 5 paramètres mesurés à l'admission et 6 à la 48e heure, chacun pondéré de 0 ou 1 point [12]. La somme arithmétique de ces points donne le score. Un score de Ranson inférieur à 3 est associé à une mortalité inférieure à 3 %, un score de 3 à 5 à une mortalité de 15 %, enfin, les patients avec un score supérieur ou égal à 6 ont une mortalité supérieure ou égale à 50 %. L'évaluation tardive de la gravité, l'interférence des thérapeutiques avec le calcul du score, l'exclusion des patients opérés précocement, une utilisation impossible en cas de données manquantes sont les critiques formulées pour ce score et conduisent à une désaffection progressive.

Le score d'Imrie permet d'une évaluation immédiate du pronostic [11]. Une augmentation de la mortalité et du risque de complications est observée pour une valeur supérieure à 2 points. Pour la prédiction de défaillance d'organe au seuil d'un score supérieur à 2, les scores de Ranson et d'Imrie ont respectivement une sensibilité de 82 et 64 %, une spécificité de 74 et 91 % et un pourcentage de patients bien classés de 75 et 88 % [13].

Scores généralistes

Les scores de gravité utilisés pour les patients de réanimation, IGS, IGS II et APACHE II présentent l'avantage de leur simplicité d'utilisation, car calculés avec des données de routine, sur des paramètres recueillis durant les 24 premières heures d'hospitalisation. Ils ont été validés dans l'évaluation de la gravité des PA [13]. Les scores de défaillances viscérales (SOFA, LOD, MOD) ont également été validés dans les PA sans montrer de supériorité d'un score par rapport à un autre [14].

L'usage de ces scores est recommandé par les consensus pour l'évaluation initiale des patients et leur admission éventuelle en réanimation [1, 4, 5, 7].

Scores radiologiques

Les signes TDM de gravité représentés par l'inflammation pancréatique et l'extension péripancréatique sont cotés en cinq grades de A à E. L'importance de la nécrose de la glande pancréatique est classée en quatre catégories selon son extension [8]. La quantification de l'inflammation et de la nécrose par l'addition de ces deux éléments permet d'établir un « index de sévérité TDM », bien corrélé à la morbidité et la mortalité [8]. Le site initial de la nécrose pourrait être un meilleur indicateur prédictif que son étendue. Les nécroses caudales entraîneraient moins de complications que les nécroses céphaliques ou les nécroses diffuses.

À côté des signes pancréatiques et péripancréatiques, les auteurs ont également souligné la valeur pronostique des épanchements pleuraux et péritonéaux [6].

Critères d'hospitalisation en réanimation

Un patient « à risque élevé de complications » devrait être orienté dans une structure où la surveillance serait accrue (type unité de soins continus), même si sa présentation clinique au moment du diagnostic est rassurante. Après élimination des diagnostics différentiels, les examens complémentaires permettent d'avoir un reflet direct biologique et iconographique de la sévérité de la PA.

La présence de signes de défaillances viscérales, un score de sévérité élevé ou l'absence d'amélioration des défaillances après 24-48 heures de prise en charge justifient le transfert en milieu de réanimation, sinon une hospitalisation classique sera effectuée (Figure 71-1). Quelques consensus ont donné une valeur seuil pour un transfert en réanimation (Tableau 71-I) [1, 4, 5]. La conférence internationale recommande la prudence chez les sujets âgés, les obèses, les patients nécessitant de gros volumes de réhydratation et les formes avec nécrose pancréatique étendue [7]. Les auteurs japonais recommandent ce transfert pour un score APACHE II ≥ 13 [15].

Tableau 71-I Critères de gravité conduisant à la prise en charge en milieu de réanimation.

D'après les recommandations britanniques [26]	*D'après les recommandations françaises [5]*
À l'admission	
Impression clinique de gravité	Survenue de défaillance d'organe(1)
IMC > 30	
Épanchement pleural à la radiographie	
APACHE II > 8	
24 heures après l'admission	
Impression clinique de gravité	Survenue de défaillance d'organe(1)
APACHE II > 8	
Score d'Imrie ≥ 3	
Défaillance d'organe persistante	
CRP > 150 mg/L	
48 heures après l'admission	
Impression clinique de gravité	Survenue de défaillance d'organe(1)
Score d'Imrie ≥ 3	Terrain particulier
Défaillance d'organe persistante > 48 h ou polyviscérale	Score de Ranson ou d'Imrie > 3
CRP > 150 mg/L	Index TDM > 4
	CRP > 150 mg/L

(1) État de choc cardiovasculaire (pression artérielle systolique < 90 mmHg), insuffisance respiratoire aiguë (PaO_2 ≤ 60 mmHg), défaillance rénale (créatininémie > 170 µmol/L après réhydratation), score de Glasgow < 13, thrombopénie < 80 G/L ou hémorragie digestive significative (> 500 cc/j).

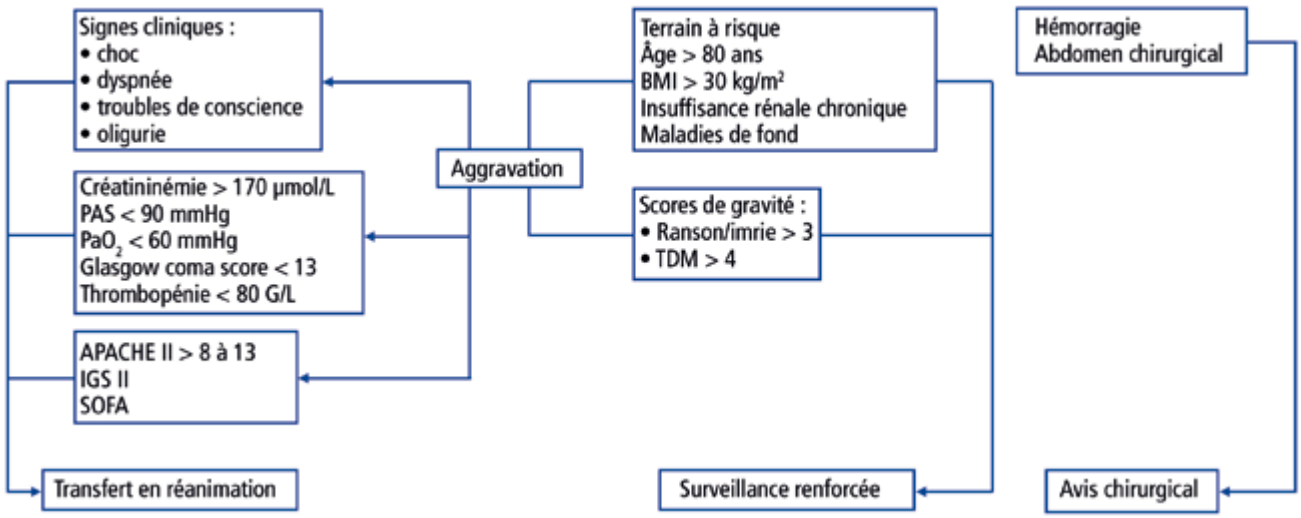


Figure 71-1 Orientation initiale des patients selon l'état clinique et l'aggravation éventuelle (d'après [5, 23, 26]).

Prise en charge thérapeutique initiale

Une surveillance étroite et des traitements conservateurs sont les meilleures garanties d'une évolution simple.

Monitorage

Dans tous les cas, le bilan clinique (pouls, pression artérielle, diurèse, température, échelle de douleur, saturation percutanée en oxygène), biologique (ionogramme sanguin, numération formule sanguine, gaz du sang artériel) et au besoin radiologique (radiographie thoracique et abdominale en cas de doute diagnostique) est indispensable à l'admission [4]. Une ré-évaluation régulière clinique (frissons, marbrures, examen abdominal) et biologique est nécessaire pour évaluer le résultat de la prise en charge initiale [1, 4, 7, 15].

Remplissage et correction électrolytique

La compensation des pertes hydro-électrolytiques et le rétablissement d'une volémie correcte doivent être effectués le plus rapidement possible [1, 4, 7, 15]. L'apport de cristalloïdes est généralement suffisant pour traiter les pertes en eau et en NaCl, guidé par la surveillance hémodynamique, de la diurèse (sondage urinaire selon la sévérité du tableau), de l'hématocrite et de la protidémie. Les macromolécules ne sont nécessaires qu'en cas d'état de choc. Chez un adulte sans antécédents, un volume de 35 mL/kg/j de cristalloïdes sert de base pour la réhydratation et sera à adapter en fonction des bilans entrée-sortie et des ionogrammes sanguins et des numérations effectués de manière au moins quotidienne. La tolérance glucidique est généralement mauvaise et nécessite un apport d'insuline [4]. Les transfusions sanguines sont indiquées en cas d'hématocrite inférieur à 25 %. Une surveillance régulière des gaz du sang à la recherche d'une acidose est recommandée comme premier signe d'une hypovolémie ou d'une nécrose [4].

Oxygénation

Des altérations initiales de la fonction respiratoire sont observées chez près de 40 % des patients [4]. Tout signe d'aggravation respiratoire impose la recherche d'une complication respiratoire (œdème pulmonaire, atélectasie, inhalation, infection, syndrome de détresse respiratoire aiguë...) [4].

Analgésie

Une analgésie efficace doit être débutée rapidement. Le paracétamol doit être utilisé avec prudence chez les patients alcooliques. La morphine et ses agonistes purs sont des antalgiques de choix pour les douleurs importantes qui permettent une analgésie suffisante [1]. L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués en raison de leurs effets secondaires (rénaux, hémostase...). La lidocaïne intraveineuse n'est pas recommandée. L'analgésie péridurale n'a pas sa place chez ces patients potentiellement hypovolémiques [1].

Nutrition

La pose d'une sonde nasogastrique en aspiration est justifiée lors de vomissements répétés [4]. Le jeûne est motivé par les douleurs et l'intolérance digestive. Dans les PA peu sévères, l'alimentation orale peut être reprise progressivement après une période de 48 heures sans douleurs et une normalisation de la lipasémie.

La PA sévère est responsable d'un état hypercatabolique justifiant un soutien nutritionnel. La nutrition entérale doit être privilégiée et débutée rapidement (dès 48 heures) [1]. Elle se fait préférentiellement à l'aide d'une sonde nasojéjunale du fait du reflux gastrique fréquent à ce stade. La mise en place d'une jéjunostomie doit être évitée et ne constitue pas en soit une

indication chirurgicale, sauf si le malade doit être opéré pour une autre raison [1]. La nutrition débute avec un volume de l'ordre de 30 mL/h qui peut être accru à 100 mL/h en 36 à 48 heures en cas de tolérance correcte [4]. L'alimentation est débutée par un mélange semi-élémentaire puis remplacée progressivement par une nutrition polymérique en cas de bonne tolérance [4]. Les lipides ne sont pas contre-indiqués sauf en cas d'hypertriglycéridémie importante. Les besoins azotés sont élevés, de l'ordre de 0,25 à 0,30 g/kg/j. Une supplémentation en micronutriments (vitamines A, C, E, sélénium) et en zinc est indiquée. Des études ont montré que la nutrition entérale est associée à une diminution significative de la mortalité et de la morbidité en comparaison à la nutrition parentérale totale [16]. De plus, la bonne tolérance de la nutrition entérale et son moindre coût la font préférer à la nutrition parentérale [1, 7, 15]. La nutrition parentérale ne reste indiquée qu'en cas d'intolérance de la voie entérale et selon les mêmes schémas calorico-azotés [1]. L'immunonutrition ne paraît pas avoir sa place dans ce contexte.

Antibiothérapie préventive

La surinfection de la nécrose est une des complications les fréquentes et les plus graves des formes sévères de PA. Pour prévenir ce risque, de multiples travaux ont tenté un traitement antibiotique préventif souvent qualifié d'antibioprophylaxie.

Un nombre très limité de molécules pénètre dans la nécrose pancréatique ou les tissus ischémiques [17]. Les seuls agents qui pourraient être efficaces du fait d'une pharmacocinétique et d'un spectre antimicrobien satisfaisants sont des molécules à large spectre : carbapénèmes (l'imipénème et le méropénème ont été plus spécifiquement étudiés), fluoroquinolones, imidazolés et fluconazole [17].

Une première série d'essais thérapeutiques très discutables au plan méthodologique a été réalisée dans les années 1990 [3]. Les publications suivantes ont rapporté l'émergence de germes résistants aux prophylaxies, des surinfections à levures et ont confirmé l'absence d'amélioration du pronostic. Sur la base des études disponibles, les conférences de consensus française et internationale n'ont pas recommandé l'antibiothérapie préventive systématique ni par voie systémique ni sous forme de décontamination digestive sélective [1, 7].

Deux travaux plus récents ont comparé une prophylaxie contre un placebo [18, 19]. Ces études n'ont pas retrouvé de différence significative et ont rapporté une mortalité faible (10 et 18 % respectivement) dans les groupes placebo [18, 19]. L'évolution de la mortalité dans ces travaux, comparée à la mortalité moyenne constatée dans les séries précédentes, témoigne de l'amélioration de la prise en charge de ces patients et fait discuter de l'utilité d'une prophylaxie dans ce contexte [20]. De plus, les dernières méta-analyses publiées ne montrent pas de diminution significative de la mortalité et de l'incidence d'infection de coulées de nécroses chez les patients ayant reçu une antibiothérapie préventive [21, 22].

Les probiotiques ne paraissent pas non plus avoir leur place dans ce contexte. À l'opposé, l'antibiothérapie curative est totalement justifiée en cas d'infection documentée, devant un choc septique, une angiocholite ou une infection nosocomiale (poumon, urines, cathéter...) [1]. Enfin, une authentique antibioprophylaxie doit encadrer les gestes invasifs selon les recommandations en vigueur [1].

Traitements physiopathologiques

De multiples traitements à visée physiopathologique ont été proposés (antisécrétoires gastriques, extraits pancréatiques, atropine, acétazolamide, isoprotérénol, glucagon, somatostatine ou octréotide, aprotinine, gabexate, antagonistes des cytokines ou des anti-PAF...) mais aucun n'a fait la preuve complète et convaincante de son efficacité. Les conférences de consensus ne recommandent aucun traitement physiopathologique [1, 4, 7].

Chirurgie de la pancréatite aiguë

Mis à part une perforation d'organe creux, un choc hémorragique ou une lithiase biliaire, il n'y a aucune indication opératoire dans la prise en charge initiale des PA. La chirurgie pourra être décidée secondairement en cas de surinfection de la nécrose [1, 5, 7, 15].

Caractéristiques évolutives

La grande majorité des PA évolue favorablement dans un délai de quelques jours. Les complications des PA peuvent être différentiées en complications précoces et tardives selon leur survenue dans la première semaine de la maladie ou les semaines suivantes.

Complications précoces

Les complications médicales et chirurgicales peuvent être intriquées. La survenue d'une ou de plusieurs défaillances viscérales impose de rechercher systématiquement une complication chirurgicale.

Défaillances multiviscérales

La PA peut se compliquer de défaillances viscérales dont la fréquence augmente parallèlement à la sévérité de la maladie, mais sans lien avec l'étendue de la nécrose. Ces défaillances présentent peu de caractéristiques particulières et ne sont pas traitées différemment de celles observées au cours de toute agression [1]. Les plus fréquentes sont respiratoires, rénales, hémodynamiques et hématologiques. Il existe une grande variabilité dans la fréquence de ces défaillances du fait de définitions différentes et du type de patients différents.

Le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte est la forme la plus sévère de l'atteinte respiratoire. Celle-ci peut aussi être secondaire aux épanchements pleuraux imposant le drainage [1] ou à une altération spécifique de la cinétique diaphragmatique.

Les défaillances circulatoires comportent le plus souvent une hypovolémie et fréquemment un état de choc hyperkinétique. Un remplissage vasculaire important permet de maintenir une perfusion viscérale correcte [1]. L'atteinte hépatique est souvent liée à une défaillance circulatoire sévère. L'insuffisance rénale est souvent de nature fonctionnelle, mais peut être liée à une nécrose tubulaire ou à une autre atteinte organique. Les troubles de l'hémostase, en particulier la coagulation intravasculaire disséminée, sont fréquents [1].

L'augmentation de la pression abdominale, observée lors d'un syndrome compartimental abdominal, peut contribuer à la survenue ou à l'aggravation de ces différentes défaillances et justifier la surveillance de la pression abdominale, une ponction d'ascite évacuatrice ou une laparotomie de décompression.

Complications chirurgicales précoces

Les complications chirurgicales précoces sont liées à la gravité de l'agression locale ou régionale. Les lésions sont de type hémorragique, ou perforative et touchent généralement le côlon, les artères spléniques ou mésentériques. Le tableau est alors celui d'une urgence chirurgicale ou d'un choc hémorragique chez un patient atteint d'un syndrome douloureux abdominal évoluant depuis quelques heures ou quelques jours. La révélation de la pancréatite par un tableau chirurgical aigu n'est pas exceptionnelle.

Complications tardives

Surinfection de la nécrose

L'évolution de la nécrose pancréatique est dominée par le risque d'infection secondaire. C'est la plus grave des complications locales et l'on estime que plus de 80 % des décès par PA sont dus aux complications septiques locorégionales [3].

L'infection se fait par translocation d'origine colique, par contiguïté ou par voie sanguine et touche la nécrose pancréatique ou péripancréatique ou l'ascite réactionnelle. L'apparition de l'infection peut survenir dès la première semaine. Ce risque initialement minime augmente progressivement jusqu'à la troisième semaine d'évolution pour atteindre un maximum de 60 à 70 % des patients puis décroître [3]. La probabilité de survenue d'une infection semble proportionnelle à l'étendue de la nécrose.

La flore rapportée est majoritairement digestive, fréquemment constituée de bactéries multirésistantes ou de levures, pour lesquelles l'administration d'antibiothérapie préventive pourrait jouer un rôle dans l'émergence de ces germes difficiles à traiter [3].

La démonstration de l'infection de la nécrose est indispensable à la prise en charge thérapeutique de la PA. Si les arguments cliniques, TDM et biologiques ont une valeur d'orientation, seule l'étude microbiologique des prélèvements obtenus par ponction percutanée guidée par imagerie permet d'affirmer le diagnostic d'infection et d'identifier le germe [23].

La ponction n'est indiquée que chez les malades suspects d'une infection de la nécrose (fièvre, hyperleucocytose, dégradation clinique ou apparition de défaillances viscérales...) [1, 5, 7]. La ponction est réalisée à l'aiguille fine (18 à 22 G), sous guidage TDM dans les lésions dont le remaniement TDM est le plus évocateur d'infection. La ponction doit être réalisée précocement et répétée chez les malades dont les troubles persistent ou se majorent après une première ponction négative [1, 5, 7]. Le prélèvement doit être immédiatement traité pour identification des germes et antibiogramme. Parfois, les caractéristiques macroscopiques du prélèvement permettent de transformer immédiatement le geste diagnostique en geste thérapeutique de drainage.

Certaines études suggèrent que le dosage de la procalcitonine pourrait aider au diagnostic d'infection de coulées de nécrose [24, 25]. Cependant, il y a une grande variabilité concernant les valeurs seuil retenus, rendant son dosage itératif peu utile en pratique clinique.

L'antibiothérapie probabiliste débutée dès le diagnostic de surinfection de nécrose doit prendre en compte la possibilité de germes nosocomiaux [26]. Si le patient n'a pas reçu d'antibiothérapie préalable, il est recommandé de mettre en place une antibiothérapie probabiliste par imipénème ou fluoroquinolone ou une association céfotaxime et métronidazole [5]. En cas d'antibiothérapie préalable, d'hospitalisation prolongée, de manœuvres endoscopiques ou de nécrosectomie antérieure, il est recommandé de débuter une association imipénème, vancomycine et fluconazole [5]. L'adaptation du traitement antibiotique après les résultats de l'antibiogramme est indispensable.

Seules la nécrose et les collections infectées, confirmées par ponction diagnostique, doivent être traitées par voie chirurgicale, percutanée ou mixte. Les buts du traitement sont l'évacuation des débris nécrotiques et le drainage des collections infectées, en respectant le pancréas restant [1, 5, 7].

Le drainage chirurgical est la technique la plus classique. Aucun argument scientifique ne justifie les résections pancréatiques réglées précoces. La technique doit être adaptée aux lésions anatomiques ; la nécrosectomie associée au lavage continu, après fermeture de la laparotomie, semble privilégiée. L'évolution oblige souvent à des interventions itératives. Les résultats du drainage percutané sont améliorés par l'emploi de drains de gros calibre. Le drainage percutané est généralement de durée prolongée et de gestion délicate.

Autres complications tardives

En l'absence de surinfection au-delà de la quatrième semaine, la nécrose évolue vers la résorption dans plus de la moitié des cas. Elle peut évoluer vers la constitution de pseudokystes ou d'abcès pancréatiques [1, 5, 7].

Cas des pancréatites aiguës biliaires

La recherche de l'origine biliaire d'une PA doit être effectuée même en l'absence de critères clinico-biologiques évocateurs. Elle peut s'envisager dans deux situations : en urgence si l'on envisage de traiter une éventuelle lithiase cholédocienne, à distance pour rechercher une lithiase vésiculaire et poser l'indication d'une cholécystectomie.

La chirurgie de désobstruction canalaire, pratiquée en urgence, surtout dans les PA graves, génère une surmortalité par rapport à l'intervention différée. La sphinctérotomie endoscopique (SE) a été proposée dans le but de traiter l'angiocholite, de prévenir la constitution de la nécrose ou sa surinfection [1]. En cas d'angiocholite et/ou d'ictère obstructif, la SE est indiquée quels que soient la durée d'évolution et le degré de gravité. Dans les PA graves, une SE ne pourrait être envisagée en urgence qu'au cours des 72 premières heures d'évolution sous réserve d'une équipe endoscopique et anesthésique entraînée et d'un plateau technique adapté [1]. Dans les PA bénignes d'évolution favorable, il n'y a pas d'indication à réaliser une SE en urgence. Dans les PA vues à un stade précoce (12 premières heures), aucune recommandation ne peut être faite. Dans les cas où une SE est envisagée en urgence, elle doit être réalisée le plus précocement possible [1].

Conclusion

La PA apparaît comme une pathologie difficile à cerner tant par sa présentation que par son pronostic. La meilleure approche est donc d'évoquer facilement cette hypothèse diagnostique et de rechercher soigneusement les facteurs de gravité pour permettre une prise en charge précoce avec un transfert en milieu de réanimation pour les formes les plus sévères. Les traitements sont purement symptomatiques en essayant de limiter les causes d'infection nosocomiale et les motifs d'antibiothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Conférence de consensus : pancréatite aiguë. Conclusion et recommandations du jury - Textes long et court. Gastroenterol Clin Biol. 2001;25:177-192.
2. Ruszniewski P. Pancréatite aiguë : le temps du consensus. Conférence de consensus : pancréatite aiguë. Gastroenterol Clin Biol. 2001;25:S1-S2.
3. Conférence de consensus : pancréatite aiguë. Textes des experts et du groupe bibliographique. Gastroenterol Clin Biol. 2001;25:S235-S246.
4. Toouli, J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2002;17:S15-S39.
5. Working Party of the British Society of gastroenterology, Association of surgeons of Great Britain and Ireland, Pancreatic Society of Great Britain. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. GUT. 2005;4:S3-S9.
6. Talamini, G, Uomo G, Pezzilli R, et al. Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. Am J Surg. 1999;177:7-14.
7. Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ, et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. Crit Care Med. 2004;32:2524-36.
8. Balthazar EJ, Robinson DL, Medibow AJ, Ranson JHC. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. Radiology. 1990;174:331-6.
9. Mofidi, R, Suttie SA, Patil PV, et al. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. Surgery, 2009,146:72-81.
10. Shafiq N, Malhotra S, Bhasin DK, et al. Estimating the diagnostic accuracy of procalcitonin as a marker of the severity of acute pancreatitis: a meta-analytic approach. JOP. 2005;6:231-7.
11. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, et al. Prognostic factors in acute pancreatitis. Gut. 1984;25:1340-6.
12. Ranson, JH, Rifkind KM, Roses DF, et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet. 1974;139:69-81.
13. Larvin, M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. Lancet. 1989;2:201-5.
14. Halonen KI, Pettila V, Leppaniemi AK, Kemppainen EA, et al. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. Crit Care Med. 2002;30:1274-9.
15. Mayumi T, Ura H, Arata S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for acute pancreatitis: proposals. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2002;9:413-22.
16. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. Cochrane Database Syst. 2010;Rev:CD002837.
17. Montravers P. Faut-il prescrire une antibiothérapie probabiliste ? Gastroenterol Clin Biol. 2001;25:1S92-1S106.
18. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ann Surg. 2007;245:674-83.
19. Isenmann, R, Runzi M, Kron M, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. Gastroenterology. 2004;126:997-1004.
20. Brown A. Prophylactic antibiotic use in severe acute pancreatitis: hemlock, help, or hype? Gastroenterology. 2004;126:1195-8.
21. Villatoro E,Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;CD002941.
22. Wittau M, Mayer B, Scheele J, et al. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. Scand J Gastroenterol. 2010;46:261-70.
23. Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, Johnson WC, et al. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. Gastroenterology. 1987;93:1315-20.
24. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, et al. The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. Intensive Care Med. 2000;26:S159-64.
25. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. Ann Surg. 2007;245:745-54.
26. Montravers P. Antibiothérapie probabiliste des pancréatites. In: Sfar. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. Conférence d'experts. Paris: Elsevier; 2004. p. 7-23.

PÉRITONITES SECONDAIRES 72

Matthieu BOISSON et Olivier MIMOZ

Les péritonites sont une inflammation aiguë du péritoine en réponse à une agression d'origine essentiellement infectieuse. Responsables d'une morbimortalité élevée, leur pronostic s'est considérablement amélioré ces dernières décennies grâce à une prise en charge précoce et pluridisciplinaire associant chirurgiens, anesthésistes-réanimateurs et microbiologistes. Compte tenu de leur fréquence très majoritaire, seules les péritonites dites secondaires sont détaillées.

Classification

Il existe plusieurs classifications des péritonites selon les circonstances de survenue, la localisation anatomique et la sévérité du tableau clinique. La plus utilisée est la classification de Hambourg qui différencie les péritonites primitives, secondaires et tertiaires (Tableau 72-I) [1].

Les péritonites primitives sont d'origine spontanée (médicale) ou iatrogène (dialyse péritonéale), la contamination bactérienne étant d'origine hématogène ou par translocation. Elles surviennent souvent dans un contexte d'immunosuppression et d'altération des mécanismes de défense antimicrobienne. À la différence des autres types de péritonites, elles sont principalement monimicrobiennes et ne nécessitent pas de prise en charge chirurgicale.

Les péritonites secondaires, de loin les plus fréquentes, sont consécutives à une pathologie digestive ou biliaire responsable d'une dissémination bactérienne dans la cavité péritonéale par contiguïté. Elles sont fréquemment plurimicrobiennes, les micro-organismes impliqués provenant de la flore digestive. Leur prise en charge impose une antibiothérapie adaptée précoce associée à un traitement chirurgical visant à traiter l'origine de la péritonite, diminuer l'inoculum bactérien intrapéritonéal et prévenir la récidive et l'abcédation [2].

Les péritonites tertiaires correspondent à des infections intra-abdominales persistantes dans les suites d'une péritonite secondaire le plus souvent à micro-organismes multirésistants. Le tableau évolue généralement vers un état de défaillance multiviscérale responsable d'un pronostic sombre bien que les micro-organismes impliqués soient considérés comme à faible pouvoir pathogène.

Tableau 72-I Classification de Hambourg (d'après [1]).

Péritonite primitive
Péritonite spontanée de l'enfant
Péritonite spontanée de l'adulte (pneumocoque, infection ascite…)
Péritonite au cours des dialyses péritonéales
Péritonite tuberculeuse
Péritonite secondaire
Péritonite intrapéritonéale (suppuration aiguë)
– perforation gastro-intestinale
– nécrose de la paroi intestinale
– pelvipéritonite
– péritonite après translocation bactérienne
Péritonite postopératoire
– lâchage d'anastomose
– lâchage de suture
– lâchage de moignon
– autres lâchages iatrogéniques
Péritonite post-traumatique
– péritonite après traumatisme fermé
– péritonite après plaie pénétrante abdominale
Péritonite tertiaire
Péritonite sans germes
Péritonite fongique
Péritonite avec germes à faible pouvoir pathogène

Physiopathologie

Physiologie du péritoine

Le péritoine est une membrane translucide tapissant l'ensemble de la cavité abdominale et des organes qu'elle contient. Il est constitué d'une couche de cellules polyédrales de 3 µm d'épaisseur capable de produire de nombreux médiateurs pro-inflammatoires en réponse à une agression [3]. Il constitue une membrane semi-perméable bidirectionnelle offrant chez l'adulte une surface d'échange d'environ 1 m^2 [4]. Sa vascularisation est assurée par des branches des artères circonflexes, iliaques, lombaires, intercostales et épigastriques pour sa partie pariétale et par des branches des artères mésentériques et cœliaques pour sa partie viscérale. Physiologiquement, la cavité péritonéale contient moins de 100 mL de liquide. La résorption liquidienne est principalement assurée, lors des mouvements du diaphragme, par les multiples pores (stomates) situés sur le péritoine diaphragmatique via le système lymphatique thoracique [3]. En cas d'infection, ces caractéristiques lui confèrent un rôle dans l'élimination des déchets et des bactéries se trouvant au sein de la cavité péritonéale.

L'épiploon, richement vascularisé, est constitué de deux feuillets de péritoine accolés reliant deux viscères entre eux. Il participe également à l'absorption des liquides et déchets présents dans la cavité péritonéale. Il joue aussi un rôle majeur dans le contrôle de l'infection en cloisonnant l'infection et en apportant des macrophages et des lymphocytes.

Défense péritonéale

En cas d'agression bactérienne, l'élimination des bactéries se fait majoritairement par les stomates diaphragmatiques et le système lymphatique, à l'origine d'une diffusion bactérienne systémique très rapide (Figure 72-1) [5]. L'épiploon participe également à la résorption bactérienne, mais aussi et surtout il permet de circonscrire l'infection via les adhérences et les fausses membranes qu'il génère. La génération locale de fibrine participe au cloisonnement de l'infection. Cette évolution en deux temps a été démontrée expérimentalement sur un modèle murin il y a plus de 30 ans. La première phase, systémique, est responsable de la mortalité. La deuxième phase, plus tardive, est responsable de la formation d'abcès chez la population survivante [6].

En parallèle à la défense mécanique, la défense humorale et cellulaire reproduit les cascades de l'inflammation habituelle auxquelles s'ajoutent quelques spécificités locales (*voir* Figure 72-1). Ainsi, l'activation du complément est très précoce et permet l'opsonisation des bactéries, l'augmentation de la réponse inflammatoire et l'élimination des complexes immuns et de la lyse cellulaire [3]. Les macrophages représentent le plus gros contingent du système immunitaire intrapéritonéal. Leur activation permet la phagocytose et surtout le relargage de cytokines pro-inflammatoires responsables de l'afflux de polynucléaires neutrophiles. Les mastocytes participent également à l'afflux des polynucléaires neutrophiles.

Microbiologie

Dans les péritonites secondaires, la flore est polymicrobienne et mixte, incluant des bactéries aérobies et anaérobies. Elle varie selon le niveau de la lésion et l'origine communautaire ou nosocomiale de l'infection. Au niveau de l'estomac, du fait de l'acidité gastrique, la concentration bactérienne est faible (10^2 unités formant colonies [ufc]/mL) pour croître progressivement et atteindre son maximum au niveau colique (10^{12} ufc/g de selles) en raison de l'alcalinisation du milieu par le liquide biliaire. De plus, la proportion de bactéries aérobies décroît progressivement le long du tube digestif au fur et à mesure de l'appauvrissement en oxygène du milieu pour atteindre des concentrations 1000 fois plus élevées en anaérobies au niveau colique (Figure 72-2).

Dans les péritonites communautaires, la flore aérobie retrouvée est largement dominée par les bactéries à Gram négatif et tout particulièrement *Escherichia coli*. Parmi les anaérobies, plus difficilement identifiables en culture, *Bacteroïdes fragilis* représente l'espèce la plus souvent incriminée (Tableau 72-II) [7, 8, 9]. La présence de levures en cas de lésion sus-mésocolique n'est pas exceptionnelle. Dans les péritonites postopératoires ou nosocomiales, on note une plus grande diversité des bactéries retrouvées. Bien évidemment les bacilles à Gram négatif hospitaliers ont une place de choix (*Acinetobacter*, *Pseudomonas*...). Néanmoins, la composition et le profil de résistance sont dépendants de l'écologie locale rendant la comparaison avec les séries publiées plus délicates (Tableau 72-III) [7, 8, 10].

Diagnostic

Généralement simple, le diagnostic des péritonites repose avant tout sur l'examen clinique. Il doit être évoqué devant un tableau associant des signes digestifs intenses et des signes généraux

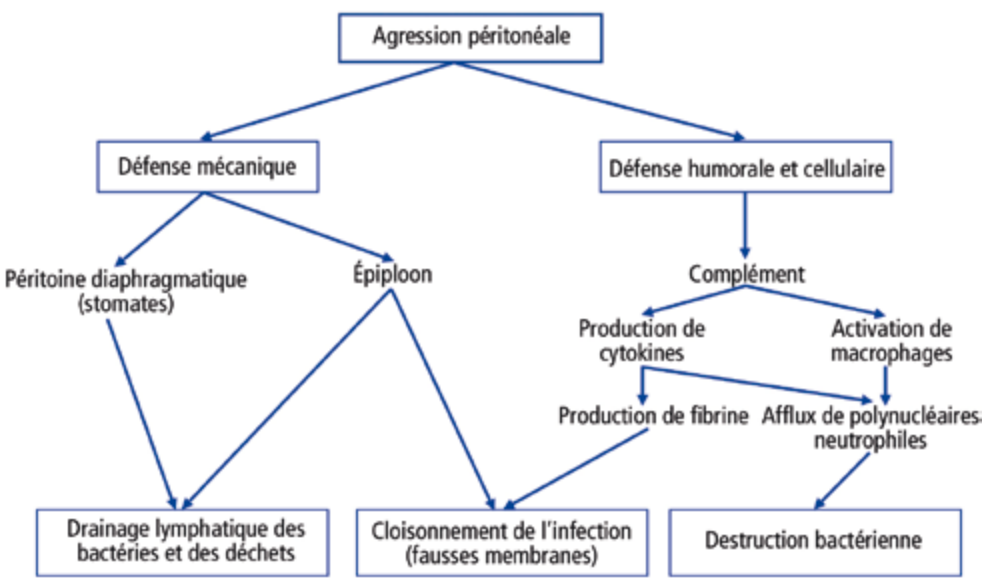


Figure 72-1 Mécanismes de défense péritonéale.

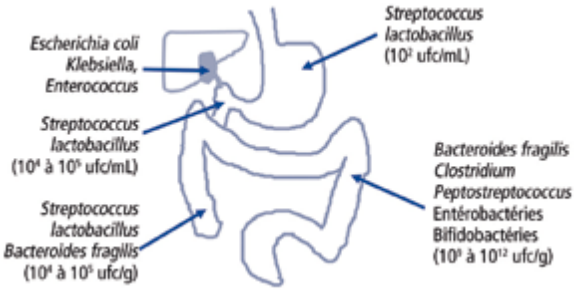


Figure 72-2 Profil infectieux en fonction de la localisation digestive.

d'infection. Dans le cas des péritonites postopératoires, le tableau clinique peut être moins évocateur, rendant alors indispensable la réalisation d'examens complémentaires.

Signes cliniques

Le diagnostic clinique repose sur l'association de signes généraux à un syndrome abdominal aigu associant douleurs abdominales intenses et généralement diffuses, mais pouvant prédominer dans un des quadrants selon l'étiologie, et un météorisme, une défense ou une contracture. Les touchers pelviens sont douloureux au niveau du cul-de-sac de Douglas. Il est fréquent que l'anamnèse retrouve des vomissements et un ralentissement voire un arrêt du transit.

Les signes généraux sont le reflet du syndrome infectieux. Leur intensité est fonction de l'état d'avancée du sepsis. Ainsi, on retrouve une hyperthermie pouvant être accompagnée de frissons. Il existe fréquemment une altération de l'état général ainsi que des signes de déshydratation. À un stade plus avancé, l'examen peut retrouver des signes de sepsis grave ou d'état de choc avec des marbrures, une hypotension, des troubles de la conscience et une atteinte des fonctions vitales.

Examens complémentaires

Biologie

La biologie retrouve une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles plus ou moins associée à des désordres hydro-électrolytiques dus à la déshydratation et aux vomissements. En cas de sepsis grave, la thrombopénie est fréquente. Enfin, dans les formes les plus graves, les examens biologiques identifient les défaillances d'organes associées.

Les hémocultures, systématiques avant toute nouvelle antibiothérapie, se révèlent positives chez seulement 10 à 15 % des patients [7]. La culture du liquide péritonéal doit être précautionneuse pour permettre la pousse des anaérobies et la recherche de levures ; sa réalisation est systématique pour les péritonites nosocomiales et postopératoires, optionnelle pour les péritonites communautaires.

Imagerie

L'imagerie n'a que peu d'intérêt devant un tableau de péritonite communautaire. L'abdomen sans préparation, longtemps examen de référence, est de rentabilité faible avec une concordance avec la clinique inférieure à 50 % des cas [11]. Néanmoins, si l'intérêt est limité dans la confirmation de la péritonite, l'imagerie a toute sa place pour le diagnostic étiologique ou différentiel. La tomodensitométrie, avec une sensibilité proche de 100 %, est alors l'examen de référence et dans tous les cas sa réalisation ne doit pas retarder la prise en charge médicochirurgicale.

Tableau 72-II Micro-organismes isolés dans les péritonites communautaires.

	Dupont [7]	*Roehrborn [8]*	*Solomkin [9]*
AÉROBIES n (%)			
Cocci à Gram positif	**66 (24)**	**29 (25)**	**221 (12)**
Enterococcus spp	30	6	102
Streptococcus spp	30	21	89
Bacilles à Gram négatif	**135 (49)**	**56 (47)**	**466 (28)**
Escherichia coli	93	42	279
Klebsiella spp	16	8	52
Enterobacter spp	10	4	20
Pseudomonas spp	5	2	51
ANAÉROBIES n (%)	**44 (16)**	**12 (10)**	**578 (35)**
Bacteroïdes spp	24	12	448
Clostridium spp	7	ND	130
LEVURES n (%)	**12 (4)**	**8 (7)**	**ND**

Tableau 72-III Micro-organismes isolés dans les péritonites nosocomiales ou postopératoires.

	Augustin [10]	*Dupont [7]*	*Roehrborn [8]*
AÉROBIES n (%)			
Cocci à Gram positif	**108 (40)**	**75 (29)**	**40 (36)**
Enterococcus spp	50	54	23
Streptococcus spp	30	11	4
Bacilles à Gram négatif	**119 (44)**	**112 (45)**	**49 (44)**
Escherichia coli	49	62	21
Klebsiella spp	13	12	8
Enterobacter spp	22	22	13
Pseudomonas spp	16	12	7
ANAÉROBIES n (%)	**36 (13)**	**22 (9)**	**8 (7)**
Bacteroïdes spp	20	18	8
Clostridium spp	ND	4	ND
LEVURES n (%)	**6 (2)**	**14 (5)**	**4 (4)**

Traitement

Le traitement des péritonites secondaires est une urgence médicochirurgicale imposant une réanimation précoce, un traitement chirurgical bien conduit et une antibiothérapie adaptée.

Traitement chirurgical

Incontournable, la chirurgie joue un rôle majeur dans le traitement des péritonites secondaires. Elle doit être la plus précoce possible et bien qu'indispensables, les mesures de réanimation ne doivent pas la retarder au-delà de quelques heures. Même si ses objectifs sont clairement identifiés (traiter la cause, faciliter l'adaptation de l'antibiothérapie par la réalisation de prélèvements bactériologiques, laver et drainer la cavité péritonéale) et qu'ils n'ont pas changé, les modalités de prise en charge ont considérablement évolué ces deux dernières décennies.

Le traitement de la source de l'infection repose sur un examen méticuleux de la cavité abdominale après vidange de la cavité péritonéale et réalisation des prélèvements bactériologiques. En dehors des cas de fistules anastomotiques, il est recommandé de réaliser l'exérèse de la zone perforée afin de prévenir la récidive du processus inflammatoire ou tumorale à l'origine de la perforation [12]. Bien que de plus en plus discutée aujourd'hui, la règle est de ne pas réaliser de suture en milieu septique. Néanmoins, du fait de l'amélioration des techniques chirurgicales et devant les difficultés secondaires de rétablissement de continuité, plusieurs équipes choisissent la résection-anastomose en un temps protégée ou non par une stomie d'amont, notamment dans le cas des péritonites secondaires à une perforation diverticulaire [13].

La toilette péritonéale est indispensable pour réduire l'inoculum bactérien et prévenir la survenue d'abcès. Elle est réalisée par du sérum physiologique tiède, de façon abondante, pouvant aller jusqu'à 20 litres. Malgré une méta-analyse plutôt favorable à l'adjonction d'antiseptique dans le liquide de lavage, aucune étude de qualité n'a démontré son intérêt [14]. Il en est de même pour les antibiotiques et l'ablation méticuleuse de l'ensemble des fausses membranes [12].

Le drainage, longtemps présenté comme indispensable, n'est aujourd'hui recommandé que pour les fistulisations dirigées, les évacuations d'abcès et les péritonites stercorales ou « vieillies ». Il est réalisé à l'aide de lames (drainage passif) dans les régions déclives (gouttières pariéticoliques, sous-phréniques, cul-de-sac de Douglas) ou par capillarité (Mikulicz).

L'abord chirurgical classiquement par laparotomie a également évolué avec le développement des techniques chirurgicales. Ainsi, la cœlioscopie a pris une place de plus en plus importante en raison d'une durée opératoire, de douleurs postopératoires et de complications pariétales moindres. Sa supériorité a bien été démontrée dans la prise en charge des péritonites appendiculaires [15] et le traitement de l'ulcère perforé notamment [16]. Néanmoins, les principales limites de cet abord sont liées au terrain du patient (instabilité hémodynamique, antécédents de chirurgies abdominales...) mais aussi au siège de la perforation (abord postérieur plus délicat).

Antibiothérapie

Principes généraux

Essentielle au traitement, l'antibiothérapie est systémique et précoce, débutée dès le diagnostic posé. Initialement probabiliste, elle doit impérativement prendre en compte le risque de bactéries résistantes qui dépend du terrain (immunodépression), du contexte (choc septique, péritonites postopératoires) et de l'écologie locale. Une antibiothérapie initiale inadaptée augmente la morbimortalité, la durée d'hospitalisation et donc le coût des péritonites [17].

Bien que cela repose sur un faible niveau de preuve, il est recommandé de choisir distinctement les molécules utilisées en antibioprophylaxie et en antibiothérapie curative [12]. De façon générale, l'ensemble des antibiotiques présente une bonne diffusion péritonéale, mais une dégradation locale conduisant à des concentrations au site de l'infection inférieures aux concentrations plasmatiques justifie le recours à des posologies élevées [18, 19]. Enfin, il est indispensable d'adapter l'antibiothérapie initiale aux résultats des prélèvements bactériologiques peropératoires à la 48-72^{e} heure.

Schémas thérapeutiques

Les schémas thérapeutiques retenus ont fait l'objet d'une conférence de consensus française en 2000 ainsi que des recommandations formalisées d'experts en 2004 [12, 20]. Bien que de nombreuses études aient porté sur le traitement des péritonites notamment communautaires, aucune d'entre elles n'a pu démontrer la supériorité d'un schéma thérapeutique sur un autre. Par ailleurs, les différences microbiologiques entre les sites, en particulier sus ou sous-mésocoliques, ne sont pas suffisantes, même en termes d'inoculum pour influencer le choix des antibiotiques. L'association de plusieurs molécules, classique dans les péritonites, doit avoir pour principal objectif de limiter la formation d'abcès par effet synergique et de réduire l'émergence des résistances. Néanmoins, compte tenu de la pression de sélection alors exercée sur la flore commensale, l'utilisation d'un traitement à large spectre doit être limitée aux formes les plus graves et aux infections nosocomiales [12].

La place des aminosides reste débattue. Leur rôle théorique est de renforcer l'activité bactéricide sur les entérobactéries notamment *E. coli* fréquemment intermédiaire ou résistant à l'association amoxicilline (ou ticarcilline)-acide clavulanique. Néanmoins, un travail comparant l'efficacité pipéracilline-tazobactam plus amikacine à la pipéracilline-tazobactam seule ne montre aucun bénéfice de l'adjonction des aminosides que ce soit pour des péritonites communautaires ou nosocomiales [7].

Les différents schémas thérapeutiques possibles en cas de péritonites communautaires et nosocomiales sont regroupés dans le Tableau 72-IV [20]. La durée du traitement est conditionnée par le délai entre la contamination péritonéale et l'acte chirurgical, l'importance des lésions viscérales, la nature de l'épanchement intrapéritonéal, et la gravité initiale du tableau clinique [21]. Le Tableau 72-V résume les différentes stratégies proposées par la conférence de consensus française [12].

Cas particuliers des entérocoques et des levures

L'isolement d'entérocoques ou de levures dans les péritonites est associé à une augmentation des complications et de la mortalité [22, 23]. Néanmoins, leur pouvoir pathogène propre et surtout

Tableau 72-IV Schémas thérapeutiques proposés par la conférence d'experts français dans le traitement empirique des péritonites communautaires et postopératoires [20].

Péritonites communautaires		
Amoxicilline-acide clavulanique (2 g × 3/j) + aminoside (gentamicine ou netilmicine 5 à 8 mg/kg)		
Ticarcilline-acide clavulanique (5 g × 3/j) + aminoside (gentamicine ou netilmicine 5 à 8 mg/kg)		
Céfotaxime ou ceftriaxone + imidazolé		
Péritonites nosocomiales ou postopératoires		
Pipéracilline-tazobactam (4,5 g × 4/j) + amikacine (20 à 30 mg/kg/j)	± vancomycine (15 mg/kg en dose de charge puis en continue pour concentration à l'équilibre à 20 mg/L)	± fluconazole (800 mg/j)
Imipénem ou méropénem (1 g × 3/j) + amikacine (20 à 30 mg/kg/j)		

Tableau 72-V Durée de l'antibiothérapie selon le type de la péritonite [12].

Plaies pénétrantes abdominales avec ouverture du tube digestif opérées dans les 12 h suivant le traumatisme	24 h
Péritonite localisée, ulcère gastrique ou duodénal perforé	48 h
Péritonite généralisée opérée rapidement	5 j
Péritonite généralisée stercorale ou vue tardivement quelle que soit sa localisation	7 à 10 j

la nécessité de les traiter restent controversés. Ainsi, bien que présente dans près 20 % des cas [23], l'utilisation de la pipéracilline-tazobactam (activité anti-entérocoques) ne permet de réduire la surmortalité qu'engendrent les entérocoques par rapport à l'ertapénem (absence d'activité anti-entérocoques) [24]. Par ailleurs, des modèles expérimentaux ont démontré la décroissance des concentrations d'entérocoques après l'administration d'une antibiothérapie inactive sur ses bactéries [25].

De façon similaire, les levures, particulièrement les *Candidas*, isolées dans moins de 5 % des péritonites, sont associées à une augmentation de la mortalité sans que l'adjonction d'un traitement antifongique n'ait fait preuve de son intérêt [22].

Ainsi, selon les dernières recommandations nord-américaines, le traitement des entérocoques est recommandé de façon probabiliste chez les patients immunodéprimés, dialysés, porteurs d'une valvulopathie ou d'une prothèse intravasculaire. Le traitement antifongique est recommandé, en cas de présence de levures dans les prélèvements, chez ces mêmes patients ainsi qu'en cas d'infection sévère d'origine nosocomiale [21].

Le succès thérapeutique des péritonites est d'origine multiple. Le contrôle de l'origine de l'infection est indispensable et passe par la chirurgie. Le choix de l'antibiothérapie et son délai d'instauration sont primordiaux dans le pronostic des péritonites. Dans les cas les plus graves, le recours à la réanimation s'impose.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wittmann DH. Intra-abdominal infections - introduction. World J Surg. 1990;14:145-7.
2. Bosscha K, van Vroonhoven TJMV, van der Werken C. Surgical management of severe secondary peritonitis. Br J Surg. 1999;86:1371-7.
3. Hall JC, Heel KA, Papadimitriou JM, et al. The pathobiology of peritonitis. Gastroenterology.1998;114:185-96.
4. Henderson LW, Nolph KD. Altered permeability of the peritoneal membrane after using hypertonic peritoneal dialysis fluid. J Clin Invest. 1969;48:992-1001.
5. Nakatani T, Ohtani O, Tanaka S. Lymphatic stomata in the murine diaphragmatic peritoneum: the timing of their appearance and a map of their distribution. Ana Rec. 1996;244:529-39.
6. Weinstein WM, Onderdonk AB, Bartlett JG, et al. Experimental intra-abdominal abscesses in rats: development of an experimental model. Infect Immun. 1974;10:1250-5.
7. Dupont H, Carbon C, Carlet J. Monotherapy with a broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. The severe generalized peritonitis study group. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44:2028-33.
8. Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, et al. The microbiology of postoperative peritonitis. Clin Infect Dis. 2001;33:1513-9.
9. Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. Ann Surg. 2003;237:235-45.
10. Augustin P, Kermarrec N, Muller-Serieys C, et al. Risk factors for multidrug resistant bacteria and optimization of empirical antibiotic therapy in postoperative peritonitis. Crit Care. 2010;14:R20-R20.
11. Fry DE. Noninvasive imaging tests in the diagnosis and treatment of intra-abdominal abscesses in the postoperative patient. Surg Clin North Am. 1994;74:693-709.
12. Conférence de consensus. Prise en charge des péritonites communautaires. Ann Fr Anesth Réanim. 2001;20:344s-472s.
13. Swank HA, Vermeulen J, Lange JF, et al. The ladies trial: laparoscopic peritoneal lavage or resection for purulent peritonitis and Hartmann's procedure or resection with primary anastomosis for purulent or faecal peritonitis in perforated diverticulitis (NTR2037). BMC Surg. 2010;10:29.
14. Fournel I, Tiv M, Soulias M, et al. Meta-analysis of intra-operative povidone-iodine application to prevent surgical site infection. Br J Surg. 2010;97:1603-13.
15. Mancini GJ, Mancini ML, Nelson HS Jr. Efficacy of laparoscopic appendectomy in appendicitis with peritonitis. Am Surg. 2005;71:1-4;discussion 4-5.
16. Seelig MH, Seelig SK, Behr C, et al. Comparison between open and laparoscopic technique in the management of perforated gastroduodenal ulcers. J Clin Gastroenterol. 2003;37:226-9.
17. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. Ann Surg. 1991;214:543-9.
18. Dahyot-Fizelier C, Lefeuvre S, Laksiri L, et al. Kinetics of imipenem distribution into the peritoneal fluid of patients with severe peritonitis studied by microdialysis. Clin Pharmacokinet. 2010;49:323-34.
19. Seguin P, Verdier MC, Chanavaz C, et al. Plasma and peritoneal concentration following continuous infusion of cefotaxime in patients with secondary peritonitis. J Antimicrob Chemother. 2009;63:564-7.
20. Veber B. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves : conférence d'experts. Paris: Elsevier Masson; 2004.
21. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical infection society and the Infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2010;50:133-64.
22. Sandven P, Qvist H, Skovlund E, et al. Significance of Candida recovered from intra-operative specimens in patients with intra-abdominal perforations. Crit Care Med. 2002;30:541-7.
23. Sitges-Serra A, López MJ, Girvent M, et al. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. Br J Surg. 2002;89:361-7.
24. Teppler H, McCarroll K, Gesser RM, et al. Surgical infections with enterococcus: outcome in patients treated with ertapenem versus piperacillin-tazobactam. Surg Infect (Larchmt). 2002;3:337-49.
25. Willey SH, Hindes RG, Eliopoulos GM, et al. Effects of clindamycin and gentamicin and other antimicrobial combinations against enterococci in an experimental model of intra-abdominal abscess. Surg

73 INSUFFISANCE HÉPATIQUE AIGUË GRAVE ET TECHNIQUES DE SUPPLÉANCES

Philippe ICHAI et Didier SAMUEL

La sévérité d'une hépatite est définie par le degré d'insuffisance hépatique (c'est-à-dire le taux de prothrombine ou l'INR) ainsi que l'existence de trouble neurologique. L'hépatite est qualifiée de sévère lorsque le taux de prothrombine est inférieur à 50 %. En cas d'apparition d'une encéphalopathie hépatique, on parle d'hépatite fulminante. En fonction du délai entre le début de l'ictère et l'apparition d'une encéphalopathie hépatique, on distingue les hépatites fulminantes (délai ictère-encéphalopathie inférieur à 15 jours) et les hépatites subfulminantes (délai ictère-encéphalopathie compris entre 15 jours et 3 mois) [1]. L'encéphalopathie hépatique est classée en plusieurs grades selon la classification de Trey et Davidson : ralentissement idéomoteur (grade 1), *flapping* (grade 2), confusion (grade 3) et coma (grade 4). Le degré de coma est classé en quatre stades : stade 1 : réactif à la stimulation vocale ; stade 2 : absence de réactivité aux stimuli vocaux mais réactions adaptées aux stimuli nociceptifs ; stade 3 : absence de réactions aux stimuli vocaux et réponse non adaptée aux stimuli nociceptifs ; stade 4 : mort encéphalique. La distinction entre hépatite aiguë sévère, fulminante et subfulminante dépasse la simple considération sémantique et se réfère surtout au pronostic de l'hépatite. L'hépatite sévère est de meilleur pronostic que l'hépatite fulminante ou subfulminante, mais il s'agit d'une notion dynamique. L'hépatite fulminante est une urgence car en quelques heures, on doit trouver la cause de l'hépatite (bien que dans 15 à 20 % des cas, aucune étiologie n'est retrouvée), éliminer une contre-indication à la transplantation hépatique, poser l'indication de transplantation, prévenir et/ou traiter les complications liées à la défaillance hépatique. En dehors de quelques exceptions (maladie de Wilson, hépatite auto-immune), aucun signe de maladie chronique du foie (fibrose) n'est retrouvé à l'histologie des foies des patients présentant une hépatite sévère. Le pronostic spontané des hépatites fulminantes est péjoratif (50 à 80 % de mortalité) et de nombreux facteurs pronostiques ont été proposés. Lorsque le patient réunit certains critères, l'indication de transplantation doit être posée sans tarder.

Épidémiologie (Tableau 73-I)

Le premier objectif de la prise en charge est de trouver rapidement la cause de l'hépatite, afin de débuter, s'il y a lieu, un traitement spécifique. Le contexte clinique, l'interrogatoire du patient ou de sa famille, l'examen physique sont des éléments importants d'orientation. À l'admission, les virus les plus fréquents doivent être systématiquement testés (IgM HAV, IgM HBc, AgHB), les principaux médicaments hépatotoxiques ou toxiques doivent être recherchés, une maladie chronique du foie doit être éliminée (cliniquement, échographiquement ou histologiquement en cas de doute). Ceci doit se faire dans un laps de temps relativement court, justifiant une organisation et une logistique spécialisées.

Causes fréquentes

Les virus (et en particulier les virus A et B), les médicaments et les toxiques sont les causes les plus fréquentes d'hépatite fulminante. Cependant, la proportion relative de chacune de ces causes varie d'un pays à l'autre. Le paracétamol est la cause la plus fréquente d'hépatite fulminante dans certains pays d'Europe et aux États-Unis. En effet, durant la période entre 1998 et 2008, les principales causes d'hépatites fulminantes aux États-Unis, rassemblant 1147 patients, étaient le paracétamol (46 %), suivi des causes indéterminées (14 %), les médicaments autres que le paracétamol (11 %), le virus B (7 %), les hépatites auto-immunes (5 %), l'hépatite hypoxique (4 %), le virus A (3 %), la maladie de Wilson (2 %). Les causes diverses représentaient 7 % des hépatites fulminantes. Le paracétamol est également la première cause d'hépatite en Angleterre (60,9 %) [2]. En France et en Europe, les causes d'hépatites aiguës ont changé ces dix dernières années. Dans notre série de 500 patients présentant une hépatite aiguë sévère ou fulminante, le paracétamol a pris la première place comme cause d'hépatite sévère après 1996, devant le virus B ($p < 0{,}0001$) [3].

Malgré une recherche étiologique exhaustive, les hépatites d'origine indéterminée restent fréquentes. Elles représentent 26 % au Portugal, 12 % en Autriche, 43 % dans les pays nordiques et 18 % en France [3].

Causes rares

En dehors de ces causes fréquentes, tout un groupe étiologique est rassemblé dans la littérature sous le nom de « autres causes ». Ce sont les virus rares : les *Herpes virus* HSV1 ou 2, virus de l'hépatite E (VHE), le Parvovirus B19, le virus de la varicelle et du zona (VVZ), la maladie de Wilson se révélant selon un mode fulminant, le syndrome de Budd-Chiari dans sa forme aiguë, le syndrome de Reyes, les hépatites auto-immunes, les infiltrations hépatiques néoplasiques (métastases hépatiques, leucémie, lymphome), l'hépatite hypoxique, le coup de chaleur, la stéatose aiguë gravidique, le HELLP syndrome. L'incidence de ces « autres causes » varie de 11 à 23 % en fonction des séries.

Tableau 73-I Causes d'hépatites fulminantes et diagnostic.

Causes d'hépatites	*Particularités cliniques*	*Diagnostic*
	Causes fréquentes	
Virus A (VHA) Virus B (VHB)		IgM HAV AgHBs, IgMHBc
Paracétamol		Paracétamolémie
Médicaments/toxiques		Dosage des amphétamines, antidépresseurs tricycliques, opiacés, benzodiazépine, acides salicyliques
	Causes rares	
Virus E (VHE)	Notion de voyage en pays endémique, mais cas d'hépatite virale E autochtone ; terrain (habituellement immunodéprimé)	IgM HVE, PCR HVE
Virus herpétique (HSV 1 et 2)	Terrain habituellement immunodéprimé (plus rarement, patient immunocompétent) ; douleurs abdominales ou dorsales, fièvre et frissons, lésions cutanées, élévation importante des transaminases	IgM HSV1 et 2, PCR HSV1, PCR HSV2, culture virale
Virus varicelle et zona (VVZ)	Régions tropicales ; syndrome grippal, syndrome hémorragique, atteinte hépatique, rénale, méningée, pulmonaire	IgM VZV, PCR VZV, culture virale
Leptospirose		Test de micro-agglutination
Maladie de Wilson	Jeune âge (enfant ou adulte jeune), antécédents médicaux, anémie hémolytique à Coombs négatif, faible activité des transaminases, présence d'un anneau de Kayser-Fleischer	Cuprémie, cuprurie, céruloplasmine, détermination génétique du gène ATP7B, examen ophtalmique à la lumière à fente
Hépatite auto-immune	Femme jeune, antécédent de maladie auto-immune	Augmentation des gammaglobulines > 20 g/L, anticorps antitissus positifs, infiltration plasmocytaire à l'histologie
Hépatite hypoxique	Insuffisance cardiaque, circulatoire et/ou pulmonaire ; trouble du rythme paroxystique	Augmentation importante des transaminases (ASAT > ALAT), insuffisance rénale souvent associée
Coup de chaleur	Fièvre > 40,5 °C, troubles digestifs, désorientation, coma ; dysfonctions cardiaque, respiratoire et rénale (rhabdomyolyse)	
Intoxication au champignon	Contexte clinique	
Budd-Chiari aigu		Thrombose des veines sus-hépatiques à l'échographie, ascite ; congestion centrolobulaire à l'histologie
HELLP syndrome	Multipare, âge > 30 ans, 27-32 SA, douleurs épigastriques, pré-éclampsie (non constant), syndrome hémorragique	Thrombopénie, cytolyse, hémolyse, CIVD, insuffisance rénale
Stéatose gravidique	Primipare, 3e trimestre de la grossesse, pré-éclampsie, nausée et vomissement, ictère, amaigrissement ; coma	CIVD, cytolyse modérée (< 10-15 normale) ; bilirubine normale
Syndrome de Reye	Nourrissons, enfant et adulte jeune ; notion de prise d'aspirine ; infection virale fébrile ; vomissement puis troubles neurologiques (irritation, confusion, coma)	Stéatose microvésiculaire à l'histologie
Infiltration néoplasique	Hépatomégalie, adénopathie	Pancytopénie, infiltration néoplasique à l'histologie

Histoire naturelle

La classification d'une hépatite dans le groupe des hépatites fulminantes et subfulminantes classe le patient dans un groupe où la mortalité spontanée est de l'ordre de 80 %. Le pronostic est variable selon l'étiologie : la mortalité est estimée à 75 % dans les hépatites fulminantes et subfulminantes dues au VHB, à 90 % dans les hépatites fulminantes et subfulminantes médicamenteuses, d'étiologie indéterminée. Le pronostic est meilleur dans les hépatites fulminantes et subfulminantes dues au paracétamol où la mortalité est estimée à 50 % et dans les hépatites fulminantes et subfulminantes dues au VHA où la mortalité est estimée à 40 %. Dans les cas extrêmes, l'évolution vers la mort peut se faire en moins de deux jours après les premiers symptômes. L'œdème cérébral est la cause principale de décès. Cependant, sa fréquence semble avoir diminué ces dernières années, pour laisser la place au sepsis et aux défaillances multiviscérales [4]. La plupart des patients qui ne vont pas décéder vont guérir spontanément. Ceci est le cas pour les hépatites virales A et B. Ainsi, les patients atteints d'hépatite B qui vont spontanément échapper à la mort vont éliminer le virus de l'hépatite B et vont évoluer vers une restitution ad integrum de leur fonction hépatique [1]. Les hépatites médicamenteuses qui s'améliorent spontanément peuvent garder une fibrose séquellaire, mais rarement évolutive.

Facteurs pronostiques

Certains éléments influent sur le pronostic : l'âge, l'insuffisance rénale associée, l'étiologie de l'hépatite, la profondeur de l'encéphalopathie ou du coma, l'importance de la baisse des facteurs de coagulation.

L'âge a une importance pronostique [5] : dans l'étude du groupe du King's College à Londres, la survie était de 32 % chez les patients entre 10 et 40 ans, de 10 % chez ceux âgés de moins de 10 ans et de 8 % chez ceux âgés de plus de 40 ans. L'âge était un élément indépendant prédictif de survie dans les hépatites fulminantes B [6].

L'étiologie de l'hépatite a une influence pronostique [7]. Ainsi, les hépatites fulminantes et subfulminantes dues au virus de l'hépatite A ont une espérance de survie de 50 à 60 % contre 25 à 30 % pour celles dues au VHB, et 10 à 15 % pour celles dues au virus de l'hépatite non A non B. L'hépatite fulminante ou subfulminante due à un surdosage en paracétamol a une espérance de survie de 50 à 60 % alors qu'elle est de 10 à 15 % dans les hépatites d'origine médicamenteuse ou indéterminée [1, 7, 8].

Pour la plupart des équipes, les facteurs de coagulation sont le reflet de la sévérité de l'hépatite. Dans une étude française, le taux du facteur V était le meilleur facteur prédictif indépendant de survie des hépatites fulminantes B [6] et dans une étude de Londres, l'allongement du temps de prothrombine était le meilleur indice pronostique de survie des hépatites fulminantes et subfulminantes non dues au paracétamol [8].

La gravité de l'encéphalopathie au cours de l'évolution est un indice pronostique de survie [6, 8].

Il faut définir les patients qui vont survivre spontanément (c'est-à-dire avec les mesures de réanimation classique) et ceux qui vont mourir. Il est donc nécessaire d'avoir des critères permettant de distinguer ces deux groupes de patients. Ces critères doivent être déterminés précocement pour que la décision thérapeutique puisse intervenir à temps. Dans notre expérience, les patients ayant les deux critères associés suivants : apparition d'une confusion ou d'un coma (encéphalopathie stade 3 ou 4) associé à une diminution du facteur V à moins de 30 % chez un patient de plus de 30 ans ou apparition d'une confusion ou d'un coma associé à une diminution du facteur V à moins de 20 % chez un patient de moins de 30 ans ont une mortalité spontanée supérieure à 90 % quelle que soit l'étiologie (Tableau 73-II) [8-10]. D'autres critères de pronostic défavorable ont été proposés par d'autres équipes et sont résumés dans le Tableau 73-III.

Tableau 73-II Facteurs pronostiques pour l'hépatite.

Critères de Clichy – Paul Brousse [6, 10]
Confusion ou coma (encéphalopathie stade 3 ou 4) et Facteur V < 20 % si âge < 30 ans ou facteur V < 30 % si âge > 30 ans
Critères du King's College [2]
Hépatite fulminante due au paracétamol pH < 7,30 à 24 heures ou plus de l'ingestion, après correction de l'hypovolémie ou Présence simultanée d'une créatinine sérique > 300 µmol/L, encéphalopathie de stade III ou IV et temps de prothrombine > 100 secondes (INR : 6,7) ou Lactate artériel [50]
Hépatite fulminante d'autre origine Temps de prothrombine > 100 secondes ou Présence de trois critères parmi les suivants : – temps de prothrombine > 50 secondes – délai entre ictère et encéphalopathie > 7 jours – hépatite non A, non B ou hépatite médicamenteuse (sauf paracétamol) – âge < 10 ans ou > 40 ans – bilirubine sérique > 300 µmol/L

Prise en charge des complications des hépatites fulminantes

Troubles hydro-électrolytiques

Les troubles ioniques sont fréquents en cas d'insuffisance hépatique sévère. L'hypoglycémie est prévenue par l'administration d'une dose journalière de 200 g d'hydrates de carbone (glucose 10 %/6 heures). Une surveillance stricte de la glycémie doit être réalisée. L'hypophosphorémie doit être recherchée systématiquement et supplée en cas de déficit. L'hyponatrémie peut majorer les troubles neurologiques et doit être corrigée.

Œdème cérébral

C'est la principale préoccupation. Plusieurs hypothèses ont été avancées afin d'expliquer la survenue d'œdème cérébral au cours des hépatites fulminantes [11] : l'hypothèse glutamine fondée sur le fait que l'ammoniaque est détoxifié dans le cerveau sous forme de glutamine, lequel a un effet osmotique au niveau des astrocytes et qui entre en compte dans le développement d'œdème. La deuxième hypothèse suggère que l'œdème cérébral soit la conséquence d'une vasodilatation cérébrale ou d'une dysrégulation du flux cérébral. En fait, la survenue d'œdème cérébral est la conjonction de ces deux phénomènes [11]. L'œdème cérébral

Tableau 73-III Autres facteurs pronostiques.

Facteurs pronostiques	*Auteur (année)*
Critères du King's College	O'Grady (1989)
Critères de Beaujon-Clichy	Bernuau (1986)
Gc globuline	Schiodt (1996)
Ammoniémie artérielle	Clemmensen (1999)
Phosphorémie	Schmidt (2002)
Lactate artériel	Bernal (2002)
Bilirubine et charge virale du VHA	Rezende (2003)
APACHE II	Larson (2005)
α-fœtoprotéine	Schmidt (2005)
Caspase	Volkmann (2008)
MELD score	Yantorno (2007)
CD163 soluble	Moller (2007)

est caractérisé par un gonflement de la masse cérébrale (par gonflement des astrocytes), sans augmentation du volume du LCR.

L'œdème cérébral peut être détecté cliniquement par un ensemble de signes hémodynamiques ou respiratoires (hyperventilation, bradycardie, hypertension artérielle, collapsus, arrêt cardiaque) ou des signes neurologiques (agitation, contraction musculaire, rigidité de décérébration, myoclonies, convulsions, modification des réflexes photomoteurs). La pression intracrânienne (PIC) peut être monitorée par la mise en place d'un capteur de pression intracrânienne. La principale complication de ces systèmes est l'hémorragie, en sachant que ce risque est moins important lorsque ces capteurs sont implantés en épidural (3,8 %), que lorsqu'ils sont placés en sous-dural (20 %) ou en intraparenchymateux (22 %) (12). Dans une série récente (1998-2004), le risque hémorragique était estimé à 10,3 %. La PIC doit être maintenue au-dessous de 20 à 25 mmHg. La mesure de la PIC permet surtout de monitorer la pression de perfusion cérébrale (PIC – pression artérielle moyenne) qui doit être maintenue au-dessus de 50 à 60 mmHg afin d'éviter la survenue d'une ischémie cérébrale ou d'un engagement herniaire [13]. Ce monitorage de la PIC et de la PPC permet de réagir plus vite et de débuter plus précocement un traitement anti-œdémateux (mannitol, barbituriques, vasopresseurs) [14]. En effet, il existe un décalage entre les signes cliniques et le degré de pression intracrânienne. De plus, durant l'intervention, sous anesthésie, il n'y a pas de signes cliniques évoquant une élévation de la PIC et les mesures de PIC peropératoire ont montré de grandes variations ; des cas de mort cérébrale ont été observés après la transplantation témoignant de la nécessité de maintenir une surveillance neurologique jusqu'au réveil du patient [15]. Cependant, ce monitorage n'influence pas la survie [14].

Le Doppler transcrânien permet également de monitorer la PIC par la mesure de la vélocité moyenne de l'artère cérébrale moyenne (diminuée en cas d'œdème cérébral).

Contrairement au capteur de pression intracrânienne et au Doppler transcrânien, le scanner cérébral ne constitue pas un moyen de monitorage de l'œdème mais permet d'éliminer un processus hémorragique ou un engagement cérébral. Cependant, il peut montrer la présence d'œdème cérébral (hypodensité diffuse, diminution ou disparition des sillons corticaux).

Afin de minimiser le risque d'hypertension intracrânienne, plusieurs moyens peuvent être employés :

1) maintenir la tête entre 10 et 20° ;

2) éviter certains facteurs pouvant augmenter transitoirement la pression intracrânienne : fièvre, convulsion, hypertension artérielle, agitation, manœuvre de Valsalva, compression des veines jugulaires, flexion ou rotation de la tête, aspiration trachéale ;

3) éviter le surremplissage. Le remplissage vasculaire pourra être guidé par l'utilisation d'une sonde de Swan-Ganz, de l'échographie cardiaque transthoracique et surtout transœsophagienne ;

4) éviter tout médicament pouvant aggraver l'HTIC (exemple : vasodilatateur type nitroprussiate et préférer les bêtabloquants pour traiter une hypertension artérielle si celle-ci est majeure) ;

5) sédater le patient par propofol ou fentanyl en cas de ventilation mécanique [16]. L'inconvénient est de ne plus pouvoir évaluer l'état neurologique du patient et notamment démasquer une amélioration ou au contraire une aggravation (convulsion) ;

6) maintenir une natrémie entre 145 et 155 mEq/L. Dans une étude contrôlée et randomisée incluant des patients présentant une hépatite fulminante et un haut grade d'encéphalopathie hépatique mais une pression intracrânienne normale, l'administration de sérum salé hypertonique (30 %) permettait de prévenir de façon efficace l'apparition d'une HTIC. En effet, les patients ayant une natrémie entre 145 et 155 mEq/L avaient une PIC significativement moins élevée que les patients normonatrémiques (135-145 mEq/L) et une fréquence cumulée moins importante de poussée d'HTIC [17].

En cas d'augmentation de la pression intracrânienne, se manifestant par des signes cliniques décrits ci-dessus ou une augmentation de la PIC, plusieurs traitements peuvent être mis en route :

1) le mannitol est un diurétique osmotique utilisé en première intention en cas d'augmentation de la PIC (supérieure à 20 mmHg) ou en cas de signes cliniques d'œdème (bolus de 0,5-1 g/kg en 30 minutes de mannitol 20 %, à renouveler éventuellement toutes les 4 heures) ; il peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale anurique lorsqu'une épuration extrarénale est instituée [18] ;

2) l'hyperventilation réduit la $PaCO_2$. L'hypocapnie résultante de cette hyperventilation entraîne une vasoconstriction cérébrale et par conséquent une diminution de la pression intracrânienne. Cependant, l'efficacité de l'hyperventilation est controversée mais pourrait avoir un rôle dans le management à court terme de l'œdème cérébral, guidée par la saturation veineuse jugulaire ;

3) les barbituriques peuvent être une alternative en cas d'augmentation de la pression intracrânienne malgré l'hyperventilation et les perfusions de mannitol. Ils peuvent diminuer la PIC en diminuant le métabolisme cérébral, en réduisant le débit sanguin cérébral ainsi que le volume sanguin cérébral. L'inconvénient est la survenue de chute tensionnelle qu'ils peuvent induire. La posologie est de 3 à 5 mg/kg (maximum : 500 mg) en 15 minutes puis en continu (0,5-2 mg/kg/h) ;

4) l'hypothermie modérée provoquée à 33-34 °C semble avoir un intérêt dans le contrôle de l'hypertension intracrânienne en diminuant le débit sanguin cérébral. En effet, dans une petite série de 7 patients présentant une hépatite fulminante, l'hypothermie modérée faisait diminuer la PIC mais de façon transitoire [19]. Ceci n'a pas été confirmé dans une étude contrôlée, randomisée, multicentrique incluant 21 patients traités par hypothermie et traitement standard et 33 patients recevant un traitement standard. Il n'existait pas de différence significative ni sur l'apparition d'une HTIC (12/21 versus 13/33), ni sur la survie (48 % versus 58 %) entre les deux groupes [20]. Jusqu'à la confirmation de ces résultats, nous continuons de traiter les patients graves par hypothermie (par couverture réfrigérante) ou de ne pas utiliser de réchauffeur lorsqu'ils sont en hémodiafiltration continue afin de les laisser sur le versant hypothermique ;

5) l'indométacine agirait en tant que vasoconstricteur et inhibiteur de la cyclo-oxygénase au niveau de l'endothélium cérébral. Cette prostaglandine (bolus de 25 mg en 1 minute, éventuellement renouvelable) pourrait entraîner une diminution du débit cérébral ainsi que du volume sanguin cérébral et par conséquent diminuer la pression intracrânienne. Ceci reste cependant à confirmer [21] ;

6) plusieurs cas d'amélioration neurologique ont été rapportés chez des patients présentant une hépatite fulminante et traités par des systèmes d'épuration extrarénale (dialyse intermittente, hémofiltration continue veinoveineuse conventionnelle ou haut débit, associées ou non à une plasmaphérèse) mais aucun de ces systèmes n'a montré une amélioration significative de la survie [22] ;

7) les systèmes de foies bio-artificiels et artificiels pourraient avoir un effet sur l'œdème cérébral dans l'insuffisance hépatique sévère. Ceci cependant reste à être démontré ;

8) le clonazépam peut être utilisé en cas de survenue de crises convulsives. Elles sont certainement sous-évaluées du fait que les patients présentant une encéphalopathie de grade 4 sont souvent sédatés, curarisés et sont sous ventilation artificielle. La répétition d'électro-encéphalogrammes trouve ici son intérêt. Récemment, une étude contrôlée a montré l'intérêt d'administrer de façon systématique de la phénytoïne (15 mg/kg en IV lent sans dépasser 50 mg/min) suivie de 100 mg/8 heures sur la survenue de convulsion infraclinique ainsi que sur la pression intracrânienne [23]. Cependant, une autre étude contrôlée et randomisée réalisée quatre ans plus tard ne montrait pas de bénéfice de la phénytoïne dans la prévention de l'œdème cérébral et sur la survie [24] ;

9) les corticoïdes sont considérés comme inefficaces dans l'œdème cérébral des hépatites fulminantes et potentiellement délétères en raison du risque infectieux.

Infection

L'infection doit être recherchée systématiquement. Il est en effet montré que les patients avec hépatite fulminante ou subfulminante sont plus sensibles aux infections avec un risque élevé de survenue de bactériémies, de choc septique et d'infections fungiques [25]. Ce risque septique augmente avec la durée de l'insuffisance hépatocellulaire. L'infection est une des causes les plus fréquentes de décès et est le point de départ d'une défaillance multiviscérale. De plus, elle a été impliquée dans l'apparition ou l'aggravation d'un œdème cérébral et de l'hypertension intracrânienne [26]. Les différents sites concernés sont les poumons, les urines, les infections liées au cathéter et les bactériémies [27]. Les germes les plus fréquents sont les bacilles Gram négatif, les cocci Gram positif et les *Candida*. La décontamination digestive associée à l'antibiothérapie IV chez les patients présentant une hépatite fulminante n'augmente pas la survie [27] et n'apporte pas de bénéfice par rapport à l'antibiothérapie préventive IV seule.

Troubles hémodynamiques et oxymétriques

Au cours des insuffisance hépatiques aiguës, il existe une perte de l'autorégulation du tonus vasculaire et une diminution des résistances vasculaires systémiques par vasodilatation. Ceci peut être responsable d'une hypotension artérielle systémique et d'une augmentation du débit cardiaque. La diminution du ratio extraction d'oxygène/consommation d'oxygène au cours des hépatites fulminantes (HF) est responsable d'une hypoxie tissulaire, de l'augmentation du métabolisme anaérobie et de l'accumulation de l'acide lactique. Cette mauvaise perfusion tissulaire aggrave les lésions hépatiques, active les cellules de Kupffer qui relarguent des cytokines, des radicaux libres et des substances d'oxygènes réactives.

Là encore, le monitorage hémodynamique est important. L'objectif est de maintenir une pression veineuse centrale aux alentours de 8 à 10 cmH_2O. Il n'y a pas d'étude ayant montré la supériorité de l'albumine comme solution de remplissage. Ainsi, d'autres colloïdes peuvent être utilisés en association ou non aux cristalloïdes. Afin de maintenir une PAM supérieure ou égale à 65 à 70 mmHg, la noradrénaline apparaît comme l'inotrope le plus efficace. Cependant, la noradrénaline pourrait augmenter la vasoconstriction artériolaire et par conséquent réduire la microcirculation et l'utilisation de l'oxygène. C'est la raison pour laquelle la dopexamine pourrait être une alternative par son activité dopaminergique et bêta-2-adrénergique [28].

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale est fréquente au cours des hépatites fulminantes. Elle varie de 40 à 80 %. La cause est multifactorielle. Elle peut être d'origine fonctionnelle, ischémique ou due à une nécrose tubulaire aiguë ou à un syndrome hépatorénal. Selon la cause de l'hépatite, le pronostic de l'insuffisance rénale varie. En cas d'intoxication au paracétamol associée ou non à une insuffisance hépatique aiguë, le pronostic est favorable et le plus souvent, l'insuffisance rénale est réversible. En cas d'hépatite fulminante non due au paracétamol, l'apparition d'une insuffisance rénale est concomitante à l'aggravation neurologique et est habituellement de plus mauvais pronostic.

En cas d'insuffisance rénale anurique ou de troubles électrolytiques ou d'acidose, une épuration extrarénale peut être nécessaire. L'hémofiltration ou l'hémodiafiltration veinoveineuse est mieux supportée que la dialyse conventionnelle au niveau hémodynamique et surtout permet une épuration plus progressive des anomalies métaboliques.

Hémorragie

Malgré les troubles de l'hémostase, le risque hémorragique est faible chez les patients présentant une hépatite fulminante en dehors de tout geste invasif (cathéters centraux, capteur de pression intracrânienne, biopsie hépatique par voie transjugulaire). Dans ce dernier cas, la procédure doit être précédée de transfusion de plasma ou de plaquettes afin de diminuer ce risque. Le taux de plaquettes est déterminant dans la décision de transfusion. En l'absence de saignement, il n'y a pas lieu de corriger prophylactiquement les troubles de la coagulation et aucune étude n'a montré leur intérêt [29]. Le principal inconvénient en cas de transfusion de plasma est de fausser les critères d'indication de transplantation où intervient le taux de prothrombine.

En cas de saignement, différents produits sanguins peuvent être administrés : plasma, cryoprécipités, facteur VII recombiné, plaquettes, fibrinogène.

Complications pulmonaires

Elles peuvent être de plusieurs natures : infectieuse (pneumopathie bactérienne ou d'inhalation) ou hémodynamique (œdème pulmonaire). Dans certain cas, il peut se développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA) responsable d'une hypoxie réfractaire et pouvant contre-indiquer la transplantation hépatique.

N-acétyl-cystéine (NAC)

En dehors des hépatites fulminantes au paracétamol, le NAC fait partie actuellement du traitement des hépatites fulminantes non dues au paracétamol. En plus de ses effets sur la recharge des réserves en glutathion, le NAC améliorerait les anomalies de la microcirculation et le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) [30]. Dans une étude contrôlée, randomisée incluant 81 patients recevant de la NAC et 92 patients recevant un placebo, la survie globale à 21 jours (critère principal de jugement) ne différait pas dans les deux groupes (70 % versus 67 %, p = 0,57). Cependant, la survie spontanée sans transplantation hépatique des patients présentant une encéphalopathie hépatique de grade 1 ou 2 était significativement plus élevée dans le groupe NAC (52 % versus 30 % ; p = 0,021). Chez les patients présentant une encéphalopathie de grade 3 ou 4 au moment de la randomisation, la survie spontanée sans transplantation hépatique était la même dans les deux groupes (9 % versus 22 % ; p = 0,177) [31].

Traitement spécifique des hépatites fulminantes

(Tableau 73-IV)

Dans l'hépatite au paracétamol, il existe un antidote la N-acétyl-cystéine. Cet antidote est efficace et prévient l'aggravation de l'hépatite s'il est administré suffisamment tôt après l'intoxication. On considère que l'administration de N-acétyl-cystéine doit être effectuée avant la dixième heure, mais des travaux plus récents recommandent de l'administrer dans tous les cas d'hépatite au paracétamol, quel que soit le délai par rapport à l'ingestion. La dose d'attaque IV est de 150 mg/kg administrée en 60 minutes, puis 50 mg/kg en 4 heures, suivie d'une dose d'entretien de 100 mg/kg/j. Cette dernière dose est à renouveler tous les jours jusqu'à réascension du TP.

L'hépatite herpétique doit être traitée par l'acyclovir. Le traitement doit être débuté le plus précocement possible, en cas de négativité des principales causes d'hépatite (HAV, HBV, paracétamol, médicaments) et si aucune autre cause n'est évoquée. La biopsie hépatique avec étude immuno-histochimique peut faire le diagnostic. Mais c'est la PCR qui fera le diagnostic définitif [32].

En cas d'hépatite auto-immune sévère ou fulminante (hypergammaglobulinémie, présence d'auto-anticorps antimuscle lisse), une corticothérapie (1 mg/kg de prednisolone) peut être tentée. L'état neurologique doit cependant être régulièrement évalué ; en cas d'aggravation, l'indication de transplantation ne doit pas être retardée [33].

Particularités de la réanimation pendant la transplantation hépatique

En début d'intervention, du plasma frais congelé est administré dans le but de corriger les troubles de la coagulation. Le type de monitorage des paramètres hémodynamiques varie d'un centre à l'autre [34]. Le cathétérisme droit (Swan-Ganz) reste la méthode la plus utilisée, suivie du Doppler œsophagien, de l'échographie transœsophagienne et du PiCCO™. Cependant, le monitorage par cathétérisme cardiaque droit (sonde de Swan-Ganz) tend à diminuer ces dernières années. La transfusion en plaquettes et globules rouges doit être réduite au maximum, d'autant plus que plusieurs études récentes ont montré qu'elle pouvait être délétère sur la survie. L'antibioprophylaxie de référence comporte une bêtalactamine, associée parfois à un glycopeptide.

Tableau 73-IV Traitement spécifique des hépatites aiguës et fulminantes en fonction de l'étiologie.

Étiologie de l'hépatite	*Principe du traitement*
Paracétamol	N-acétyl-cystéine : 150 mg/kg en intraveineux en 30-45 min dans 250 cc de G5 %, puis 50 mg/kg en 4 h dans 500 cc de G5 %, puis 100 mg/kg dans 1 L de G5 % en 16 h. Dernière dose renouvelée toutes les 24 h jusqu'à amélioration de la fonction hépatique
Virus B	Pas d'indication d'un traitement antiviral en cas de primo-infection virale B Efficacité rapportée en cas de réactivation virale B : lamivudine 100 mg/j
Herpes Varicelle-zona	Acyclovir : 10 mg/kg × 3 par jour, IV Peut être efficace si débuter très précocement (absence d'insuffisance hépatique sévère ou d'encéphalopathie). Sinon, peu efficace…
Auto-immune	Si insuffisance hépatique modérée : prednisolone 1 mg/kg/j. Efficacité rapportée Si insuffisance hépatique sévère, présence d'une encéphalopathie hépatique, efficacité controversée
Hypoxique	Oxygénothérapie, maintien d'un bon état hémodynamique, inotrope positif (dobutamine, adrénaline, noradrénaline) Correction de trouble du rythme
Leptospirose	Traitement antibiotique : amoxicilline, céphalosporine ou cycline Vaccination ciblée (égoutiers, éboueurs)
Wilson aigu	Pas de traitement efficace au stade fulminant Si forme peu sévère ou modérément sévère : D-pénicillamine
Pathologie néoplasique	Chimiothérapie d'urgence (fonction de la nature du cancer)
HELLP syndrome	Traitement anti-hypertenseur (nicardipine, labétalol) ; transfusion de plaquette (si < 40 000/mm^3 et saignement actif) ; administration de facteurs de coagulation et de plasma si troubles de la coagulation ; interruption urgente de la grossesse
Stéatose aiguë gravidique	Traitement anti-hypertenseur (nicardipine, labétalol) ; interruption urgente de la grossesse

Avant le clampage des vaisseaux pour l'ablation du foie, un shunt veinoveineux extracorporel a été mis en place chez tous nos patients, en raison d'une part de la mauvaise tolérance de ces patients au clampage de la veine porte et de la veine cave et d'autre part de la nécessité de maintenir ces patients dans l'état hémodynamique le plus stable possible. Nous évitons de placer le retour veineux en veine jugulaire afin d'éviter toute augmentation de la pression intracrânienne. Il faut éviter toute surcharge liquidienne peropératoire afin de ne pas majorer l'œdème cérébral : les augmentations de la pression intracrânienne sont traitées soit par injections de mannitol, soit par usage de barbituriques, soit par hémofiltration veinoveineuse peropératoire.

Quant au choix entre une transplantation totale ou une transplantation hépatique partielle ou auxiliaire, il doit être guidé par l'état neurologique du patient au moment de la transplantation. En effet, plus l'état neurologique du patient est grave (coma 2-3), plus il sera nécessaire d'apporter une masse hépatique fonctionnelle importante pour agir le plus rapidement possible sur l'œdème cérébral.

La plupart des patients transplantés ont une transplantation orthotopique avec ablation du foie natif. Dans certains cas, le greffon a été réduit en cas d'incompatibilité de taille entre le donneur et le receveur et plus récemment des greffons partiels ont été mis en place (1 greffon pour 2 receveurs). Pour des raisons techniques et peut-être en raison d'une masse fonctionnelle hépatique insuffisante, les résultats de ces deux techniques de transplantation ont eu de moins bons résultats dans le contexte de l'urgence [15]. Récemment s'est développée la technique de la transplantation hépatique auxiliaire orthotopique [35], laissant une partie du foie natif en place et plaçant une partie du foie du donneur en position orthotopique. Ceci réalise une hépatectomie sur le foie natif et une hépatectomie sur le greffon. Le but est de permettre au greffon de passer la phase aiguë et d'attendre la régénération du foie natif avec, en cas de succès, la possibilité d'enlever ultérieurement le greffon et d'arrêter l'immunosuppression. Les premiers résultats sont encourageants car une régénération complète est observée dans la moitié des cas et l'immunosuppression a pu être arrêtée dans certains cas. Cependant, la régénération quand elle survient peut prendre plusieurs mois et elle n'est pas prédictible, on ne sait donc pas quels patients vont développer une régénération de leur foie natif.

La place de la transplantation orthotopique auxiliaire reste à déterminer : en cas de succès, cela permet d'arrêter toute immunosuppression, mais la morbidité de cette intervention peut se révéler plus lourde, et la masse de parenchyme hépatique apportée peut être insuffisante. Les bons candidats à la transplantation hépatique auxiliaire semblent être les patients jeunes dont l'hépatite a une évolution fulminante plutôt que subfulminante, atteints d'une hépatite virale A ou au paracétamol. Les patients ayant une évolution prolongée, un grade avancé de coma ne sont probablement pas les candidats idéals à la transplantation orthotopique auxiliaire.

Autres thérapeutiques que la transplantation hépatique

Ces vingt dernières années et avant l'ère de la transplantation hépatique, de nombreux traitements ont été tentés sans que l'on note une amélioration de la survie. Le but de ces traitements était de prolonger la survie dans l'attente d'une éventuelle régénération hépatique en épurant l'organisme des toxines secrétées ou non métabolisées par le foie et en diminuant la sévérité de l'œdème cérébral. Il est possible que l'absence d'effet de ces traitements soit due à l'absence de régénération hépatique dans la plupart des cas et au fait qu'aucun de ces « supports hépatiques artificiels » n'était capable de remplacer la fonction synthétique du foie. Ainsi, les circulations croisées avec un homme ou un animal, les corticoïdes [36], l'hémodialyse et l'hémofiltration sur membrane de poly-acrylonitrile [37], les plasmaphérèses et l'hémoperfusion sur colonne de charbon [5] n'ont pas entraîné d'amélioration de la survie. Il semble cependant que certains de ces traitements aient permis de réduire la prévalence et la sévérité de l'œdème cérébral. Récemment, l'utilisation de prostaglandine E1 a été proposée comme traitement de l'hépatite fulminante et subfulminante, des résultats prometteurs avaient été annoncés sur une série de 17 patients [38]. Dans deux études ultérieures, ces résultats n'avaient pas été confirmés.

Développement des systèmes de foie bio-artificiels

Il existe deux grands types de systèmes de suppléances hépatiques : les supports hépatiques bio-artificiels et artificiels. Le dispositif bio-artificiel le plus connu (HepatAssist™ 2000 System) utilise un bioréacteur constitué de fibres creuses contenant des hépatocytes de porc, deux colonnes de charbons actifs, un oxygénateur à membrane et une pompe. Ce matériel est utilisé en association avec un appareil de plasmaphérèse. Il est le plus étudié en clinique humaine. Il a fait l'objet d'une étude de phase I réalisée dans notre centre qui a montré un effet bénéfique sur l'encéphalopathie et une bonne tolérance du système dans le traitement des hépatites fulminantes en attente d'une transplantation hépatique [39]. Une étude internationale multicentrique randomisée de phase III a évalué chez 171 patients l'efficacité du foie bio-artificiel (BAL) dans le traitement des hépatites fulminantes et des non-fonctionnements primaires du greffon après transplantation hépatique, suivi ou non d'une transplantation hépatique [40]. La survie à 30 jours était de 71 % dans le groupe BAL et 62 % dans le groupe contrôle ($p = 0,26$). La survie était significativement meilleure dans un sous-groupe de patients atteints d'hépatite fulminante d'étiologie connue (virale et médicamenteuse) et traité par le BAL. En conclusion, les systèmes de support hépatiques bio-artificiels sont en cours de développement dans le traitement de l'hépatite fulminante. Leur but actuel n'est pas de remplacer la transplantation mais d'attendre un greffon dans de meilleures conditions et d'améliorer la survie des patients après transplantation. Cependant, la fonction de synthèse hépatocytaire attendue reste insuffisante. Actuellement, le développement de systèmes à base de cellules porcines est limité pour le risque théorique de transmission d'agents pathogènes du porc à l'homme, et notamment du rétrovirus porcin endogène. Il n'y a cependant à ce jour aucun cas de transmission de ce rétrovirus.

Un autre procédé d'assistance hépatique est la dialyse hépatique à l'albumine. Elle permet d'éliminer les toxines de moyens et bas poids moléculaires, libres ou fixées à l'albumine (principale

protéine de transport) chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Plusieurs systèmes utilisant ce procédé de dialyse à l'albumine (Prometheus™, SPAD™) sont disponibles mais le système actuellement le plus utilisé est le système MARS™ (*molecular adsorbent re-circulating system*) [41, 42].

Dans une étude prospective, contrôlée et randomisée multicentrique (FULMAR), ce système a été évalué chez des patients atteints d'une hépatite fulminante dans l'attente d'un greffon. D'août 2004 à décembre 2007, 102 patients avec une moyenne d'âge de 40,4 ± 13 ans, ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter. Quarante-neuf patients recevaient un traitement conventionnel et 53 patients étaient traités par le système MARS™, en plus du traitement conventionnel. Les patients étaient stratifiés selon l'étiologie liée ou non au paracétamol. Le traitement par le MARS™ devait débuter dans les 12 heures suivant la randomisation. Des séances de 8 heures devaient être réalisées jusqu'à la disponibilité d'un greffon hépatique. Le critère principal de l'étude était la survie des patients à 6 mois et un cocritère était la survie sans transplantation à 6 mois. D'août 2004 à décembre 2007, 102 patients (49 CONV, 53 MARS™ ; 57 % femmes) avec une moyenne d'âge de 40,4 ± 13 ans, ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter. La cause principale de l'HF était une intoxication au paracétamol (38 %, 19 CONV, 20 MARS™). À l'inclusion, 32 patients étaient sous ventilation mécanique (13 CONV, 19 MARS™), le stade de l'encéphalopathie et les valeurs moyennes des ALAT, bilirubine totale, INR, facteur V et de la créatinine n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. Les résultats ont montré une amélioration mais non significative de la survie à 6 mois dans le groupe MARS™ (84,9 % versus 75,5 %) et particulièrement dans le groupe d'HF due au paracétamol (85 % versus 68,5 %). Au total, 66/102 patients ont été transplantés avec un délai médian randomisation-transplantation de 16 heures. Le taux de survie à 6 mois sans transplantation (ITT : 71,4 % versus 59,1 %) était supérieur dans le groupe MARS™ comparé au groupe conventionnel sans atteindre le degré de significativité. En revanche, dans l'analyse en fonction du nombre de séances de traitement, la survie sans transplantation était significativement meilleure (p = 0,0004) chez les patients ayant eu 3 séances ou plus (57,1 %) comparée à ceux ayant eu 0, 1 ou 2 séances (7,7 %). Les effets secondaires indésirables graves analysés par un comité scientifique indépendant étaient comparables. Certes, les supports artificiels ne pourront pas rivaliser la transplantation hépatique qui demeure le traitement de référence. En revanche, cette étude suggère que le MARS™ peut améliorer la survie sans transplantation des patients présentant une hépatite fulminante due au paracétamol avec une très bonne tolérance. Ceci nécessite néanmoins d'être évalué à plus grande échelle [43].

Place de la transplantation hépatique

La transplantation hépatique en urgence a transformé le pronostic des hépatites fulminantes [11]. La survie est passée de 10 à 20 % (survie spontanée) à 80 % à un an (avec transplantation) [10, 13]. Lorsque le patient présente les critères de transplantation, il est inscrit en « superurgence » sur une liste nationale prioritaire, gérée par l'agence de biomédecine (ABM). Le greffon doit être de compatibilité ABO. Dans certains cas rares, en l'absence de greffon compatible et en cas d'aggravation majeure du patient, une dérogation de groupe peut lui être accordée par l'ABM. Cette transplantation hépatique incompatible expose le patient à un risque de rejet hyperaigu, à la « perte du greffon » et parfois au décès du patient. Cette transplantation incompatible nécessite une immunosuppression plus lourde et donc accroît le risque infectieux.

Indications de la transplantation hépatique

Les principaux critères de transplantation hépatique utilisés dans le monde sont ceux de Clichy-Villejuif et du King's College. Les critères de Clichy-Villejuif sont essentiellement appliqués en France et dans certain pays d'Europe. Les patients ayant les deux critères associés suivants : apparition d'une confusion ou d'un coma (encéphalopathie de stade 3 ou 4) associé à une diminution du facteur V à moins de 30 % chez un patient de plus de 30 ans ou apparition d'une confusion ou d'un coma associé à une diminution du facteur V à moins de 20 % chez un patient de moins de 30 ans, ont une mortalité spontanée supérieure à 90 % quelle que soit l'étiologie [6, 44]. Lorsque ces deux critères étaient réunis, l'indication de transplantation était posée (critères de Clichy-Villejuif).

Le groupe du King's College de Londres considère l'étiologie de l'hépatite comme l'un des facteurs les plus importants : les critères d'indication de la transplantation hépatique sont différents selon que l'hépatite est due au paracétamol ou n'est pas due au paracétamol [8]. Dans le groupe des hépatites fulminantes et subfulminantes non dues au paracétamol, le groupe de Londres considère que l'étiologie non A non B non C ou médicamenteuse est une indication de transplantation, indépendamment de la profondeur de l'encéphalopathie [8]. Les critères utilisés par les équipes de Clichy-Villejuif et Londres ne sont pas prédictifs à 100 % de la survie ou de la mort, mais sont probablement ce qui se rapproche le plus des meilleurs critères pronostiques.

Récemment, dans une méta-analyse rassemblant 18 études contrôlées et 1105 patients présentant une hépatite fulminante non due au paracétamol, la sensibilité des critères du King's College était de 68 % (95 %, CI : 59-77 %), la spécificité de 82 % (75-88 %) et l'odds ratio de 12,6 (6,5-26,1). Lorsque étaient exclus les patients transplantés, la sensibilité, la spécificité et l'odds ratio passaient à 68 %, 81 % et 12,2. La sensibilité était plus basse dans les études après 2005 qu'avant 2005 (58 % versus 85 %) [45].

En pratique, la plupart des centres en France utilisent les critères du KCH en cas d'hépatite fulminante au paracétamol alors que ceux de Clichy-Villejuif sont appliqués en cas d'hépatite fulminante non due au paracétamol. De nombreux autres facteurs pronostiques ont été proposés, mais la plupart ne sont pas disponibles en pratique quotidienne.

Contre-indication à la transplantation hépatique

Certains centres considèrent que les patients les plus à risques ne doivent pas être transplantés en raison de la mortalité

post-transplantation et du fait que le greffon risque d'être perdu pour un receveur « à froid » [46]. Ce débat est purement éthique. En effet, des guérisons complètes sans séquelles peuvent être observées chez les patients avec un coma profond et chez des patients en instabilité hémodynamique sévère [13, 47]. Il semble que la limite neurologique à la transplantation hépatique ne puisse pas être déterminée par les moyens actuels d'investigation de la fonction cérébrale. La seule contre-indication logique est bien sûr la constatation d'une mort cérébrale. L'existence d'un sepsis sévère prétransplantation peut être considérée comme une contre-indication à la greffe, mais des cas de transplantation hépatique réalisés avec succès chez des patients ayant des hémocultures positives ont été rapportés [15].

Résultats après la transplantation

Survie et mortalité

La survie après transplantation pour hépatite fulminante se situe entre 50 % et 75 % selon les séries de la littérature [10, 13]. La mortalité est surtout importante dans la phase postopératoire immédiate [44]. Cette survie s'est encore améliorée ces dernières années. Elle est de 74 % et 76 % à 1 et 3 ans. Cette amélioration est observée malgré l'utilisation plus fréquente de support hémodynamique et l'utilisation plus fréquente de greffon à risque [48].

Dans la série de l'hôpital Paul-Brousse de Villejuif, la survie après transplantation est de 86 % à un an et de 81 % à 3 ans après 1996, versus 66 % et 61 % avant 1996 [49]. Si l'on considère l'ensemble des patients chez qui l'indication de transplantation a été posée et en incluant ceux qui sont décédés avant transplantation, leur survie a été de 60 % à un an. Ce chiffre doit donc être com-paré à la survie de 10 % escomptée chez ces patients en l'absence de transplantation. Il s'agit donc d'une amélioration considérable de la survie de ces patients. La principale cause de mort pendant et après la transplantation dans la série de l'hôpital Paul-Brousse était la mort cérébrale [44]. Le sepsis est habituellement la seconde cause de décès. Cependant, ces dernières années, les pre-mières causes de décès semblent être le sepsis et les défaillances multiviscérales.

La qualité de vie des patients après transplantation est comparable à celle des patients transplantés pour hépatopathie chronique. Le taux de réinsertion professionnelle chez les jeunes est proche de 100 %. Cependant, ces patients transplantés en urgence dans le coma n'ont pas été préparés à la transplantation et une prise en charge psychologique dans les premières semaines peut être nécessaire.

En conclusion, le pronostic de l'hépatite fulminante et subfulminante a été transformé par la transplantation hépatique. Les difficultés de l'indication de la transplantation hépatique et le contexte d'urgence justifient un transfert dans les délais les plus brefs des patients atteints d'insuffisance hépatique grave dans un centre spécialisé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. Semin Liver Dis. 1986;6:97-106.
2. Williams R, Wendon J. Indications for orthotopic liver transplantation in fulminant liver failure. Hepatology. 1994;20:S5-S10.
3. Faria L, Ichai P, Saliba F, Azoulay D, Antonini T, Ben Hamida S, et al. Etiology, outcome and early causes of death in 500 patients with acute liver failure: 20 year single center experience. In: Hepatology; 2006. p. 370A.
4. Larsen FS, Hansen BA, Blei AT. Intensive care management of patients with acute liver failure with emphasis on systemic hemodynamic instability and cerebral edema: a critical appraisal of pathophysiology. Can J Gastroenterol. 2000;14(Suppl D):105D-11D.
5. O'Grady JG, Gimson AE, O'Brien CJ, Pucknell A, Hughes RD, Williams R. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. Gastroenterology. 1988;94:1186-92.
6. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. Hepatology. 1986;6:648-51.
7. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med. 2002;137:947-54.
8. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology. 1989;97:439-45.
9. Bernuau J, Samuel D, Durand F. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V below 50% of normal: a prospective study. Hepatology. 1991;14:49A.
10. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Adam R, Saliba F, Johann M, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul-Brousse experience. Ann Surg. 1995;222:109-19.
11. Blei AT, Larsen FS. Pathophysiology of cerebral edema in fulminant hepatic failure. J Hepatol. 1999;31:771-6.
12. Blei AT, Olafsson S, Webster S, Levy R. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. Lancet. 1993;341:157-8.
13. Emond JC, Aran PP, Whitington PF, Broelsch CE, Baker AL. Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. Gastroenterology. 1989;96:1583-8.
14. Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, Bass NM, Davern TJ, Shakil AO, et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. Liver Transpl. 2005;11:1581-9.
15. Bismuth H, Samuel D, Gugenheim J, Castaing D, Bernuau J, Rueff B, et al. Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. Ann Intern Med. 1987;107:337-41.
16. Wijdicks EF, Nyberg SL. Propofol to control intracranial pressure in fulminant hepatic failure. Transplant Proc. 2002;34:1220-2.
17. Murphy N, Auzinger G, Bernel W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. Hepatology. 2004;39:464-70.
18. Wendon JA, Harrison PM, Keays R, Williams R. Cerebral blood flow and metabolism in fulminant liver failure. Hepatology. 1994;19:1407-13.
19. Jalan R, SW OD, Deutz NE, Lee A, Hayes PC. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. Lancet. 1999;354:1164-8.
20. Larsen F, Murphy N, Bernal W, Bjerring P, Hauerberg J. The prophylactive effect of mild hypothermia to prevent brain edema in patients with acute liver failure: results of a multicenter, randomized, controlled trial. J Hepatol. 2011;54:S25-S44.
21. Clemmesen JO, Hansen BA, Larsen FS. Indomethacin normalizes intracranial pressure in acute liver failure: a twenty-three-year-old woman treated with indomethacin. Hepatology. 1997;26:1423-5.
22. Samuel D, Idier I, Mimoz O. Hemodialysis (HD) and continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) in liver transplantation of patients with fulminant hepatitis. J Hepatol. 1991;13:S68.

23. Ellis AJ, Wendon JA, Williams R. Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure : a controlled clinical trial. Hepatology. 2000;32:536-41.
24. Bhatia V, Batra Y, Acharya SK. Prophylactic phenytoin does not improve cerebral edema or survival in acute liver failure--a controlled clinical trial. J Hepatol. 2004;41:89-96.
25. Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Gimson A, et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. Hepatology. 1990;11:49-53.
26. Vaquero J, Polson J, Chung C, Helenowski I, Schiodt FV, Reisch J, et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. Gastroenterology. 2003;125:755-64.
27. Rolando N, Gimson A, Wade J, Philpott-Howard J, Casewell M, Williams R. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. Hepatology. 1993;17:196-201.
28. Tighe D, Moss R, Haywood G, Webb A, al-Saady N, Heath F, et al. Dopexamine hydrochloride maintains portal blood flow and attenuates hepatic ultrastructural changes in a porcine peritonitis model of multiple system organ failure. Circ Shock. 1993;39:199-206.
29. Lisman T, Leebeek FW. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. Dig Surg. 2007;24:250-8.
30. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, Alexander GJ, Williams R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. N Engl J Med. 1991;324:1852-7.
31. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. Gastroenterology. 2009;137:856-864, 864 e851.
32. Ichai P, Roque Afonso AM, Sebagh M, Gonzalez ME, Codes L, Azoulay D, et al. Herpes simplex virus-associated acute liver failure: a difficult diagnosis with a poor prognosis. Liver Transpl. 2005;11:1550-5.
33. Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. Liver Transpl. 2007;13:996-1003.
34. Paugam-Burtz C, Chatelon J, Follin A, Rossel N, Chanques G, Jaber S. Perioperative anaesthetic practices in liver transplantation in France: evolution between 2004 and 2008. Ann Fr Anesth Réanim. 2010;29:419-24.
35. Boudjema K, Cherqui D, Jaeck D, Chenard-Neu MP, Steib A, Freis G, et al. Auxiliary liver transplantation for fulminant and subfulminant hepatic failure. Transplantation. 1995;59:218-23.
36. Canalese J, Gimson AE, Davis C, Mellon PJ, Davis M, Williams R. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. Gut. 1982;23:625-9.
37. Denis J, Opolon P. Traitement de l'encéphalopathie aiguë au cours des hépatites par hémofiltration continue. Résultats d'une étude contrôlée. In: Gauthier A, editor. Soins intensifs en hépato-gastro-entérologie. Paris: Masson; 1983. p. 5-12.
38. Sheiner PA. Prostaglandins in liver transplantation. Hepatology. 1995;21:592-3.
39. Samuel D, Ichai P, Feray C, Saliba F, Azoulay D, Arulnaden JL, et al. Neurological improvement during bioartificial liver sessions in patients with acute liver failure awaiting transplantation. Transplantation. 2002;73:257-64.
40. Demetriou AA, Brown RS, Jr, Busuttil RW, Fair J, McGuire BM, Rosenthal P, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. Ann Surg. 2004;239:660-7; discussion 667-70.
41. Mitzner S, Klammt S, Stange J, Schmidt R. Albumin regeneration in liver support-comparison of different methods. Ther Apher Dial. 2006;10:108-17.
42. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Bahr MJ, Schneider A, Hafer C, et al. Prometheus--a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. J Hepatol. 2003;39:984-90.
43. Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Delafosse B, Barange K, et al. Randomized controlled multicenter trial evaluing the efficacy and safety of albumin dialysis with MARS® in patients with fulminant and subfulminant hepatic failure. Hepatology. 2008;48:LB1 377A.
44. Bismuth H, Samuel D. Liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. In: Morris P, Tilney N, editors. Transplantation Reviews. WB Saunders Company; 1989. p. 47-58.
45. McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of Kings's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. J Hepatol. 2010;53:492-9.
46. Keays R, Potter D, O'Grady J, Peachey T, Alexander G, Williams R. Intracranial and cerebral perfusion pressure changes before, during and immediately after orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure. Q J Med. 1991;79:425-33.
47. Larsen FS, Ejlersen E, Hansen BA, Knudsen GM, Tygstrup N, Secher NH. Functional loss of cerebral blood flow autoregulation in patients with fulminant hepatic failure. J Hepatol. 1995;23:212-7.
48. Bernal W, Cross TJ, Auzinger G, Sizer E, Heneghan MA, Bowles M, et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure : a single centre experience. J Hepatol. 2009;50:306-13.
49. Ichai P, Faria L, Saliba F, Azoulay D, Antonini T, Karam V, et al. Improvement of survival in fulminant hepatitis in the recent years. Hepatology. 2006;44:371A.
50. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. Lancet. 2002;359:558-63.

74 LE PATIENT CIRRHOTIQUE EN RÉANIMATION

Marie-Angèle ROBIC, Jean-Marie PÉRON
et Christophe BUREAU

La cirrhose est responsable d'environ 8000 décès par an en France. Une décompensation aiguë chez un patient atteint d'une cirrhose se manifeste souvent par une défaillance de plusieurs organes et nécessite une admission en unité de soins intensifs ou de réanimation. Les facteurs déclenchants sont nombreux comme une poussée aiguë de la maladie (alcoolique, virale, auto-immune...), une infection, une toxicité médicamenteuse, une hémorragie digestive, une intervention chirurgicale... Quel que soit le motif d'admission, l'existence d'une cirrhose chez un patient hospitalisé en réanimation est associée à une surmortalité.

L'organe le plus souvent atteint avec le foie reste le rein. Le sepsis est associé à une aggravation de l'insuffisance hépatique. La prise en charge de ces patients requiert une approche multidisciplinaire avec une expertise en réanimation et en hépatologie. Le traitement a pour objectifs de prévenir l'insuffisance hépatique terminale, de traiter la cause de la décompensation et de suppléer les défaillances d'organe associées. Chez certains patients, le traitement est futile mais ces patients restent très difficiles à identifier a priori. La mortalité hospitalière était constamment supérieure à 50 % et reste d'autant plus élevée qu'il existe plusieurs défaillances d'organe [1-4]. Les derniers chiffres disponibles sont plus optimistes. L'analyse du sous-groupe des patients atteints d'une cirrhose de l'étude EPIC II a montré que la mortalité, en réanimation et hospitalière, de ces patients est de 33 % et 41 % contre 18 % et 24 % chez les patients sans cirrhose [5]. Néanmoins, les chiffres de mortalité varient entre 50 % et 100 % selon les études. Cela marque une hétérogénéité des patients étudiés et soulève la difficulté à préciser les facteurs pronostiques déterminants pour la décision de la mise en œuvre des mesures intensives de réanimation.

Rappels physiopathologiques sur la cirrhose et les défaillances d'organe associées

Foie

La cirrhose combine un risque lié à l'insuffisance des fonctions de synthèse hépatique et un risque lié aux complications de l'hypertension portale. L'hypertension portale procède de deux mécanismes indissociables : une augmentation de la résistance intrahépatique et une hyperkinésie circulatoire. La diminution de la résistance vasculaire systémique induit une activation des systèmes vasoconstricteurs et d'épargne hydrosodée ; la volémie et l'index cardiaque augmentent. Ces mécanismes régulateurs finissent par être dépassés : la pression artérielle moyenne s'abaisse tandis que le sel et l'eau retenus en excès s'épanchent dans la cavité péritonéale [6]. L'hypertension portale est responsable d'une dysfonction circulatoire qui, non seulement prédispose à une défaillance de plusieurs organes (poumon, cœur, rein, cerveau) et aux infections sévères, mais aussi diminue la réponse aux drogues vaso-actives. Ces particularités nécessitent une prise en charge adaptée. La décompensation d'une cirrhose est souvent associée à une défaillance de un ou plusieurs organes. De nombreux facteurs peuvent précipiter une décompensation de la cirrhose au premier rang desquels l'infection. Le sepsis et la réponse inflammatoire systémique peuvent décompenser les fonctions hépatiques, en particulier chez les patients atteints d'une hépatopathie chronique. La présence de TNF-α, d'interleukine 6 et d'autres marqueurs d'activation joue un rôle dans la dysfonction de la microcirculation hépatique observée au cours du sepsis. La dysfonction circulatoire est responsable d'une aggravation de l'hypertension portale et d'une diminution du débit sanguin hépatique qui aggravent les fonctions hépatiques.

Rein

C'est la défaillance d'organe la plus souvent observée au cours de la cirrhose. La survie des patients atteints d'une cirrhose avec insuffisance rénale est moins bonne qu'en l'absence d'insuffisance rénale [7]. On distingue plusieurs types d'insuffisance rénale au cours de la cirrhose : le syndrome hépatorénal (SHR), l'insuffisance rénale liée à une hypovolémie, l'insuffisance rénale liée à une atteinte parenchymateuse et enfin les insuffisances rénales iatrogènes [8]. La physiopathologie du SHR n'est pas encore clairement élucidée. À côté d'un probable réflexe hépatorénal, la vasodilatation splanchnique est responsable d'une baisse des résistances artérielles périphériques. La pression artérielle est maintenue grâce à l'activation du système orthosympathique, rénine-angiotensine-aldostérone et à la sécrétion de l'hormone antidiurétique qui ont tous des actions vasoconstrictrices et participent à la rétention hydrosodée. À mesure que la maladie s'aggrave, ces mécanismes de compensation sont dépassés, malgré l'activation maximale des systèmes vasoconstricteurs, il survient une diminution de la pression artérielle moyenne et une altération de la fonction rénale, réalisant un syndrome hépatorénal.

Les infections sont la première cause de décompensation rénale quel qu'en soit le type. Les insuffisances rénales liées à une hypovolémie sont principalement observées au cours d'une hémorragie, avec l'utilisation des diurétiques, ou en cas de pertes gastro-intestinales abondantes. De nombreux médicaments sont particulièrement toxiques pour le rein du patient cirrhotique notamment : les aminosides, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'injection d'iode, etc.

Poumon

Les interactions poumon-foie sont multiples chez le patient cirrhotique en réanimation. On distingue les insuffisances respiratoires aiguës principalement liées à une infection pulmonaire et les atteintes respiratoires associées à la cirrhose : le syndrome hépatopulmonaire et l'hypertension portopulmonaire [9]. Le syndrome hépatopulmonaire est lié à la présence de shunts intrapulmonaires qui conduisent à une hypoxémie. L'hypertension portopulmonaire est liée à un déséquilibre entre les systèmes vasoconstricteurs et vasodilatateurs de la microcirculation pulmonaire en faveur d'une vasoconstriction.

Les patients atteints d'une cirrhose ont une susceptibilité accrue aux infections pulmonaires en raison d'un état d'immunosuppression d'une part (altération de la perméabilité capillaire, diminution de l'activité antimicrobienne des macrophages, cytopénies...) et de fréquentes hospitalisations d'autre part. De plus, le risque de pneumopathie d'inhalation est élevé en raison de la fréquence des hémorragies digestives, des troubles de la déglutition ou des vomissements répétés associés à des troubles de la conscience (encéphalopathie spontanée ou sédation). Enfin, de nombreux patients atteints d'une cirrhose sont également porteurs de pathologies respiratoires chroniques (bronchopneumopathie chronique obstructive, emphysème, syndrome d'apnée du sommeil...).

Des anomalies mécaniques peuvent également être observées, en particulier une diminution de la compliance thoracique en cas d'ascite volumineuse ou d'hydrothorax. Des atélectasies basales sont fréquentes. La diminution de la force musculaire notamment du diaphragme, est aussi l'un des facteurs mécaniques qui influencent la capacité pulmonaire totale. Ainsi, près de 30 % des patients sur liste d'attente de transplantation hépatique ont une compliance pulmonaire inférieure à 80 % de la théorique.

Cœur

Au cours de la cirrhose avec hypertension portale, il existe un état hyperkinétique qui associe une augmentation du débit cardiaque et une baisse des résistances artérielles périphériques (liée à la vasodilatation splanchnique). Une cardiomyopathie peut être associée. On observe alors un débit cardiaque anormalement bas, une dysfonction diastolique et des troubles de la repolarisation avec un allongement du QTc [10]. La cardiomyopathie du patient atteint d'une cirrhose n'est pas propre à l'alcoolisme chronique mais est observée au cours des autres causes d'hépatopathie chronique. Cette cardiomyopathie pourrait également participer à la physiopathologie de l'ascite réfractaire et précipiter un syndrome hépatorénal.

Cerveau

La manifestation la plus fréquente est la confusion avec diverses formes de gravité qui peut évoluer jusqu'au coma. Contrairement à l'hépatite fulminante, l'œdème cérébral ne joue pas un rôle majeur au cours des hépatopathies chroniques. La physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique n'est pas parfaitement comprise. On admet que deux phénomènes participent à la survenue de l'encéphalopathie : l'insuffisance hépatocellulaire et la présence de shunts portosystémiques. Plusieurs mécanismes sont intriqués au cours desquels l'hyperammoniémie et l'inflammation jouent un rôle important. L'activation de médiateurs de l'inflammation et l'accumulation de toxiques ont probablement un rôle synergique. Les médiateurs de l'inflammation augmentent la perméabilité de la barrière hématoméningée et créent un œdème astrocytaire. Une perte de l'autorégulation et une altération de la neurotransmission participent également aux manifestations neurologiques.

Anomalies de la coagulation

Les tests standard de coagulation sont le plus souvent anormaux et le témoin d'une diminution des facteurs de la coagulation du fait d'une baisse de synthèse hépatique et d'une augmentation de leur consommation. Néanmoins, il existe probablement au cours de la cirrhose un état d'hypercoagulabilité [11]. En effet, l'insuffisance hépatique entraîne également un défaut de synthèse de facteurs anticoagulants (protéine C, protéine S, antithrombine III). La dysfonction endothéliale et certains facteurs rhéologiques locaux pourraient participer également à la constitution d'une thrombose. C'est particulièrement vrai pour la thrombose de la veine porte. La prévalence de la thrombose porte varie de 5 % en cas de cirrhose compensée à 25 % en cas d'insuffisance hépatique sévère (patients sur liste de greffe). Pour ces raisons, le risque de développer une thrombose chez les patients atteints d'une cirrhose pourrait être augmenté par rapport à celui observé chez les patients sans cirrhose [12].

Évaluation du pronostic

De manière grossière, on admettait que la présence de deux défaillances d'organe augmente la mortalité hospitalière à 55 % et que la présence d'au moins trois défaillances d'organe est associée à une mortalité hospitalière proche de 100 %. Récemment, l'équipe du CHU de Saint-Antoine a montré que la mortalité hospitalière n'était pas supérieure à 70 % malgré la présence de plusieurs défaillances d'organes à l'admission, mais proche de 90 % quand la défaillance de plusieurs organes était toujours présente au troisième jour [13]. Cette étude, comme les autres, a montré que les scores pronostiques spécifiques hépatologiques, comme le score de Child-Pugh, le MELD (*model for end-stage liver disease*) ou le MELD-Na (inclusion de la natrémie dans le score), étaient peu adaptés pour évaluer le pronostic des patients atteints d'une cirrhose admis en réanimation. À l'inverse, les scores « généralistes » de réanimation, notamment les scores de défaillance d'organes, s'avéraient les plus discriminants. Dans l'étude de Das et al. [13], la sévérité des défaillances d'organe, appréciée au mieux après trois jours d'hospitalisation en réanimation, était le meilleur outil prédictif de mortalité. C'est donc le score de SOFA modifié (excluant la défaillance hématologique, normalement estimée par

le taux de plaquettes, non applicable en cas de cirrhose) qui s'avère le meilleur paramètre associé à la mortalité en analyse multivariée.

Une autre étude française a confirmé que les scores pronostiques hépatologiques étaient moins performants que le score SOFA ou Apache II pour prédire la mortalité en réanimation ou hospitalière [14]. Néanmoins, les valeurs prédictives positives restent insuffisantes pour prédire, à l'admission, la mortalité et décider ou non la mise en œuvre des mesures de réanimation. Cela plaide pour l'utilisation d'un score dynamique. En attendant un score plus performant, on pourrait proposer une limitation des soins dans le groupe de patients chez qui il persiste au moins trois défaillances d'organe après trois jours de réanimation [15].

En raison du mauvais pronostic général, l'hospitalisation d'un patient avec cirrhose en réanimation mérite une discussion de principe avec les membres d'un centre de greffe pour évaluer la possibilité ou non, à court ou moyen terme, d'une transplantation.

Hémorragie digestive

Le pronostic de l'hémorragie digestive chez le patient atteint d'une cirrhose s'est considérablement amélioré ces trente dernières années. La mortalité est passée de près de 50 % dans les années 1980 à 15 % actuellement [16]. Les principaux facteurs associés à un mauvais pronostic sont : la sévérité de la cirrhose (MELD > 20 ou Child C), un état de choc à l'admission, un saignement actif au moment de l'endoscopie et l'absence de contrôle de l'hémorragie.

On distingue les mesures spécifiques et non spécifiques [17]. L'examen clef est l'endoscopie œsogastroduodénale qui va permettre de préciser l'origine du saignement, de participer à l'évaluation du pronostic (selon le type de lésion et l'existence d'un saignement actif au moment de l'endoscopie) et d'effectuer un traitement d'hémostase spécifique. Cet examen doit être réalisé le plus tôt possible (6-12 heures), dans les meilleures conditions, chez un malade réanimé, et dans l'idéal intubé [18]. Le propofol est l'agent qui doit être préféré pour la sédation [19].

Mesures non spécifiques

La gravité de l'hémorragie est principalement appréciée sur le retentissement hémodynamique, la sévérité de la cirrhose et sur l'existence d'un saignement actif à l'endoscopie.

Il est nécessaire de rétablir la volémie pour restaurer la perfusion tissulaire [20]. Néanmoins, un « sur-remplissage » est associé à un risque de non-contrôle de l'hémorragie ou de récidive précoce [21, 22]. Pour cela, la recommandation est de maintenir une pression artérielle moyenne supérieure à 65 à 70 mmHg et de transfuser pour maintenir une hémoglobine entre 7 et 8 g/dL [18]. Dès l'admission, une antibioprophylaxie, par quinolones orales ou céphalosporine de troisième génération (en cas de cirrhose Child C ou de forte prévalence de résistance aux quinolones) est recommandée en cas de cirrhose et d'hémorragie digestive [18, 23, 24]. L'utilisation de facteurs de coagulation n'est pas recommandée [18].

Traitement spécifique (Figure 74-1)

Dès qu'une hémorragie digestive haute survient chez un patient atteint ou suspect d'être atteint d'une cirrhose, un traitement vasoconstricteur (terlipressine 1-2 mg toutes les 4 heures,

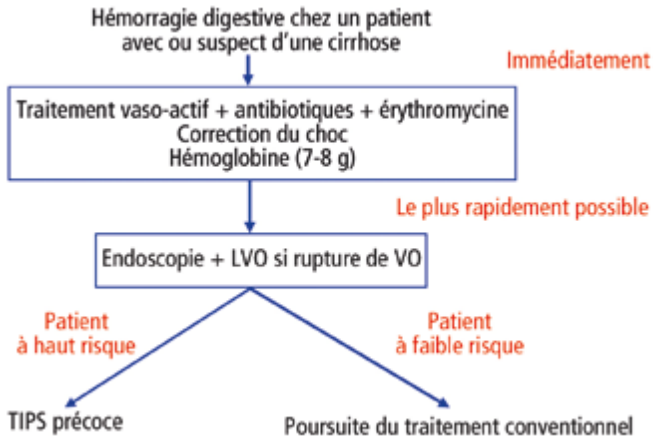


Figure 74-1 Prise en charge d'une hémorragie digestive par rupture de varice œsophagienne.
LVO : ligature de varices œsophagiennes.
Traitement conventionnel : poursuite du traitement vaso-actif pendant 2 à 5 jours puis prévention de la récidive par l'association de bêtabloquant et de LVO.
Selon l'essai *early TIPS* du New Engl J Med. [30], les patients à haut risque de non-contrôle de l'hémorragie ou de récidive précoce étaient les patients Child-Pugh score C10-11-12-13 et les patients Child-Pugh B + un saignement actif au moment de l'endoscopie.

somatostatine bolus de 0,250 mg puis 6 mg/24 h en perfusion continue ou octréotide bolus de 50 µg puis 25-50 µg/h) doit être débuté [18, 25]. Ce traitement est poursuivi pendant 48 heures et peut être maintenu jusqu'à 5 jours.

L'endoscopie diagnostique doit être réalisée le plus tôt possible. Elle peut être précédée 30 minutes avant l'injection de 250 mg d'érythromycine intraveineuse qui faciliterait, par la vidange gastrique, les conditions d'examen et permettrait une meilleure visualisation voire un geste d'hémostase plus efficace [26].

Un geste d'hémostase est réalisé systématiquement en cas d'hémorragie liée à l'hypertension portale [18]. Si c'est une rupture de varices œsophagiennes, la ligature élastique est le traitement de référence [27, 28]. La ligature élastique ou l'injection de colle peuvent être utilisées pour les varices gastriques GOV1 (Figure 74-2). L'injection de colle biologique (N-butyl-cyanoacrylate) est le traitement de référence des varices gastriques IGV1 et GOV2 [29]. Le TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) réalisé avec une prothèse couverte doit être discuté de manière précoce (dans les 24 heures idéalement, et avant 72 heures) chez les patients à haut risque d'échec de l'hémostase ou à haut risque de récidive (Classe B de la classification de Child-Pugh + un saignement actif au moment de l'endoscopie ou patients Child-Pugh C) [30].

Une sonde de tamponnement est à réserver aux patients qui présentent une hémorragie réfractaire aux traitements endoscopique et vaso-actif et en attente d'un traitement définitif (TIPS principalement) [17, 18]. Dans cette situation, l'intérêt des prothèses couvertes œsophagiennes expansibles reste à évaluer [31].

Près de 15 % des patients vont présenter un échec du contrôle de l'hémorragie ou une récidive précoce. En l'absence de contrôle de l'hémostase, le TIPS réalisé avec une prothèse couverte est

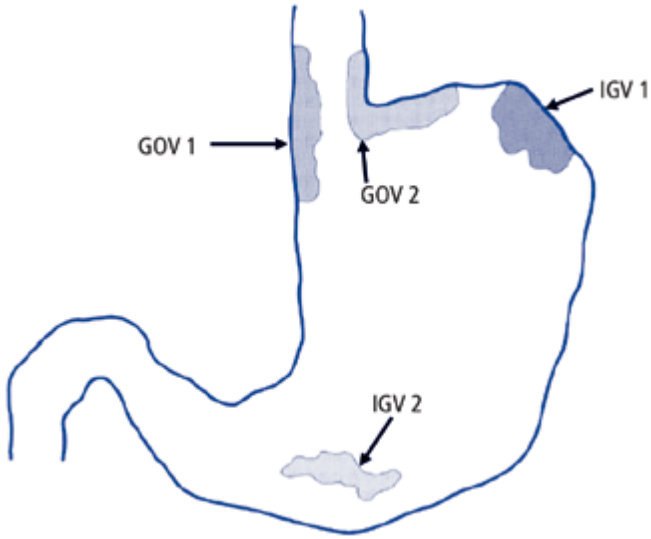


Figure 74-2 Localisation des varices.
GOV 1 : *gastro-œsophageal varices* de type 1 en continuité des varices de l'œsophage le long de la petite courbure de l'estomac.
GOV 2 : *gastro-œsophageal varices* de type 2 en continuité des varices de l'œsophage le long de la grande courbure de l'estomac.
IGV 1 : *intragastric varices* de type 1 localisées au niveau du fundus.
IGV 2 : *intragastric varices* de type 2 au niveau de l'antre.

probablement la meilleure option. En cas de récidive pendant les 5 premiers jours après un contrôle initial de l'hémorragie, un deuxième traitement endoscopique peut être tenté. Si la récidive est sévère, le TIPS réalisé avec une prothèse couverte est probablement la meilleure option [18].

Insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale est une complication fréquente de la cirrhose évoluée. L'incidence de l'insuffisance rénale chez les patients hospitalisés atteints d'une cirrhose est proche de 25 % et peut atteindre 40 à 60 % en réanimation [32]. La fonction rénale doit être surveillée quotidiennement chez le patient atteint d'une cirrhose en réanimation. La créatinine n'est pas un marqueur très fiable du débit de filtration glomérulaire mais reste le paramètre le plus utile en pratique clinique. On retient le seuil de 133 µmol/L pour définir une insuffisance rénale. Cette définition est insuffisante et une augmentation de la créatininémie devrait dans les prochaines années être ajoutée à cette définition. La survenue d'une insuffisance rénale est un facteur de mauvais pronostic et est associée à une surmortalité [32, 33].

Les causes d'atteinte rénale associée à la cirrhose sont nombreuses et de pronostic différent [33]. L'une d'entre elles est spécifique à la cirrhose : le syndrome hépatorénal.

Chez le patient cirrhotique, l'insuffisance rénale aiguë peut être d'origine fonctionnelle (ou prérénale), due à une obstruction des voies urinaires (postrénale), ou intrinsèque par nécrose tubulaire aiguë, glomérulonéphrite ou néphrite interstitielle. Dans plus de 90 % des cas, l'insuffisance rénale aiguë est due à une insuffisance rénale fonctionnelle ou à une nécrose tubulaire ischémique, conséquence d'une hypoperfusion rénale.

Insuffisance rénale fonctionnelle

Elle résulte d'une hypoperfusion rénale sans lésion cellulaire intrarénale. Il s'agit d'un état pré-ischémique qui peut conduire à une nécrose tubulaire ischémique quand la diminution du débit sanguin est suffisante pour provoquer une mort des cellules tubulaires rénales.

L'insuffisance rénale fonctionnelle se développe le plus souvent chez les patients avec une ascite. Ces malades ont déjà des anomalies circulatoires significatives : vasodilatation splanchnique et hypertension portale, vasodilatation systémique avec hypotension et hypovolémie efficace, vasoconstriction et hypoperfusion rénales. Ces anomalies rénales sont en fait une réponse réflexe à l'hypotension et à l'hypovolémie efficace. À ce stade, le débit de filtration glomérulaire (DFG) est en général conservé. C'est dans un second temps que les causes d'insuffisance rénale fonctionnelle accentuent la diminution de la perfusion rénale et induisent une diminution du DFG. La capacité du tubule à réabsorber le sodium et concentrer les urines est conservée ; la natriurèse est alors basse (< 30 mmol/L) et l'osmolalité urinaire élevée (> 500 mOsm/kg).

Par définition, l'insuffisance rénale fonctionnelle est rapidement réversible si une perfusion rénale satisfaisante est restaurée par une prise en charge appropriée. La correction d'une insuffisance rénale par le remplissage signe son caractère fonctionnel et a une valeur diagnostique [34].

Les causes les plus fréquentes d'hypovolémie vraie sont l'hémorragie digestive (notamment liée à l'hypertension portale), les pertes liquidiennes digestives (vomissements, diarrhée) et les fuites urinaires le plus souvent induites par les traitements diurétiques. L'hypovolémie vraie est responsable d'une hypotension artérielle voire d'un état de choc.

Une vasoconstriction rénale joue un rôle important dans l'insuffisance rénale fonctionnelle associée au sepsis. Chez les malades atteints d'une cirrhose, l'insuffisance rénale fonctionnelle est fréquente en cas d'infection bactérienne, notamment en cas d'infection du liquide d'ascite. On dispose de très peu d'informations sur le mécanisme de cette insuffisance rénale. Si l'insuffisance rénale survient au cours d'un sepsis sans choc, alors elle est considérée comme une forme de syndrome hépatorénal.

Le syndrome hépatorénal peut compliquer une hémorragie digestive par hypertension portale, une hépatite alcoolique aiguë sévère ou une infection spontanée du liquide d'ascite. Il faut rappeler qu'en cas d'infection spontanée du liquide d'ascite (définie par la présence de plus 250 polynucléaires neutrophiles/mm^3 dans le liquide d'ascite) une perfusion d'albumine (1,5 g/kg le premier jour et 1 g/kg à 48 heures) diminue le risque de survenue d'un SHR et améliore la survie. Le SHR peut également faire suite à des paracentèses de grand volume (> 5 L) non compensées par la perfusion d'albumine.

Une vasoconstriction rénale intense, conséquence de la vasodilatation splanchnique, joue un rôle important dans la physiopathologie du SHR. Selon l'*International Ascites Club*, six critères majeurs sont requis pour porter le diagnostic de SHR (Tableua 74-I). La présence d'une infection bactérienne sans choc ni pertes liquidiennes digestives n'exclu plus le diagnostic de SHR depuis la mise à jour des critères en 2007 [35].

Le meilleur traitement du SHR est la transplantation hépatique. Dans l'attente, les traitements vasoconstricteurs splanchniques, comme la terlipressine (0,5-1 mg toutes les 4 à 6 heures jusqu'à un maximum de 2 mg en l'absence de réponse après 48 heures) ou la

Tableau 74-I Critères diagnostiques du SHR selon l'*International Ascites Club* [35].

1	Cirrhose avec ascite
2	Créatininémie > 133 µmol/L (1,5 mg/dL)
3	Pas d'amélioration de la créatininémie (diminution à un taux < 133 µmol/L) après au moins 2 jours d'arrêt des diurétiques et un remplissage vasculaire par albumine. La dose recommandée d'albumine est de 1 g/kg/ jour avec un maximum de 100 g/ jour
4	Absence d'état de choc
5	Pas d'utilisation actuelle ou récente de médicaments néphrotoxiques
6	Absence de néphropathie parenchymateuse sous-jacente définie par une protéinurie > 500 mg/ jour, une hématurie microscopique (> 50 hématies / champ) et / ou une morphologie rénale anormale à l'échographie

noradrénaline (0,5-3 mg/h), associés à la perfusion d'albumine permettent d'obtenir une amélioration de la fonction rénale chez 50 à 60 % des malades [36, 37]. La réponse complète est définie par la diminution de la créatininémie en dessous de 133 µmol/L entre le 7 et le 10e jour et s'accompagne d'une augmentation de la pression artérielle sanguine, du volume de la diurèse et d'une amélioration de la natrémie. Le principal effet secondaire de la terlipressine est l'ischémie (extrémités, myocarde) réversible à l'arrêt du traitement. La suppléance rénale est parfois nécessaire pour traiter les troubles hydro-électrolytiques ou le déséquilibre acidobasique mais n'est pas associée à une amélioration pronostique du syndrome hépatorénal. Les données qui concernent d'autres systèmes de suppléance rénale comme le système MARS™ (*molecular adsorbent recirculating system*) ou hépatique comme Prometheus sont encore insuffisantes pour des recommandations formelles.

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle due à une vasoconstriction rénale.

Un certain nombre de médicaments peuvent induire une insuffisance rénale fonctionnelle par vasoconstriction rénale. La régression de ces anomalies à l'arrêt du médicament confirme le caractère fonctionnel. Les médicaments pouvant être en cause sont : les dérivés nitrés, les substances inhibant l'action de l'angiotensine II et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Insuffisance rénale intrinsèque

Nécrose tubulaire aiguë

Les cellules tubulaires du patient atteint d'une cirrhose sont particulièrement sensibles à l'hypoxie. La nécrose tubulaire peut être d'origine ischémique ou toxique. Le tubule perd alors sa capacité à concentrer les urines et la natriurèse n'est plus verrouillée. Il existe souvent une acidose métabolique et une protéinurie modérée (< 1 g/24 h). Toutes les causes d'insuffisance rénale fonctionnelle peuvent conduire à une nécrose tubulaire ischémique. L'administration d'antibiotiques de type aminoglycosides peut conduire à une nécrose tubulaire par toxicité directe. Chez le patient en réanimation, les causes ischémiques et toxiques peuvent s'associer. Un remplissage précoce, des antibiotiques adaptés et une justification des examens avec produit de contraste iodé doivent permettre d'éviter le plus souvent possible la survenue de cette nécrose tubulaire aiguë.

Glomérulonéphrite aiguë

Quelques cas de glomérulonéphrite aiguë infectieuse ont été rapportés. En cas de cirrhose virale C, la glomérulonéphrite membranoproliférative cryoglobulinémique se révèle rarement par une insuffisance rénale aiguë. Dans la cirrhose alcoolique, une insuffisance rénale aiguë avec hématurie macroscopique peut faire découvrir une glomérulopathie à dépôts d'IgA.

Infection, sepsis et choc septique

Les infections sont plus fréquentes chez le patient cirrhotique que dans la population générale et sont plus souvent observées au cours de la cirrhose décompensée qu'au cours de la cirrhose compensée. Pour mémoire, dans l'étude EPIC II, une infection était documentée ou suspectée chez près de 60 % des patients atteints d'une cirrhose. L'infection était dans cette étude significativement associée au risque de défaillance hémodynamique et d'insuffisance rénale [5]. Les sites d'infections les plus fréquents sont l'ascite, les urines, le poumon et les bactériémies spontanées ou secondaires à une procédure (endoscopie thérapeutique par exemple). Le sepsis sévère est le plus souvent secondaire à des bactéries à Gram négatif quand l'infection est communautaire (*E. coli* dans 60 % des cas). Les cocci à Gram positif sont retrouvés dans près de 30 % des cas. Dans près d'un tiers des cas, les cultures sont stériles. En cas d'infection nosocomiale, les proportions entre Gram positif et Gram négatif sont inversées.

Le sepsis est la conséquence de la réponse de l'hôte à une infection et est caractérisé par la libération de cytokines pro- et anti-inflammatoires et de substances pro- et anticoagulantes. Cette réponse systémique est plus marquée chez le patient atteint d'une cirrhose [38] et augmente le risque de développer un sepsis sévère, un choc septique et une défaillance multiple [2].

La mortalité hospitalière du sepsis sévère (40 %) et du choc septique (80 %) est plus élevée chez les patients atteints d'une cirrhose que celle observée chez les patients qui n'ont pas de cirrhose (30 à 60 %). Cette gravité du choc septique chez les patients cirrhotiques est en grande partie liée au fait que ces patients ont très rapidement une aggravation des fonctions hépatiques (alors que chez le non-cirrhotique, la défaillance hépatique est tardive). Or, contrairement aux défaillances rénale ou respiratoire, on ne dispose pas actuellement de technique approuvée de suppléance.

Il n'y a pas eu d'études spécifiques chez le patient atteint d'une cirrhose pour la prise en charge du sepsis. Par analogie, les recommandations sont celles appliquées à la population générale : « traitement ciblé précoce » [39] avec une identification rapide du site de l'infection, une antibiothérapie probabiliste dès les premières heures (céphalosporine de 3e génération pour les affections communautaires). Les objectifs sont de maintenir une PAM supérieure à 65 mmHg, une pression veineuse centrale entre 8 et 12 mmHg, une saturation veineuse centrale en oxygène supérieure à 70 %, un hématocrite supérieur à 30 % et une diurèse horaire supérieure à 0,5 mL/kg. Néanmoins, si la prise en charge doit être rapide quel que soit le patient, les seuils ou cibles sont probablement différents dans la mesure où de nombreux paramètres sont modifiés au cours de la cirrhose : PAM, pression veineuse centrale et diurèse plus basses, saturation centrale en oxygène plus haute, lactates plus élevés, hématocrite plus bas, etc.

Des objectifs spécifiques au patient cirrhotique manquent et mériteraient d'être évalués. À la lumière de ce qui a été montré pour l'infection spontanée du liquide d'ascite, il est possible que le meilleur soluté de remplissage chez le patient atteint d'une cirrhose soit l'albumine à 20 %.

Il faut se rappeler que le patient atteint d'une cirrhose a une sensibilité diminuée aux agents vaso-actifs. Comme pour la population générale, la noradrénaline est le premier choix. La vasopressine peut être utilisée en deuxième intention. Le recours à la dobutamine (en cas de dysfonction cardiaque induite par le sepsis) est plus rare en raison de la préexistence du syndrome hyperkinétique chez le patient cirrhotique [15].

La mortalité des patients cirrhotiques sous ventilation mécanique est de l'ordre de 75 % [40]. Le motif de recours à l'intubation ne semble pas influencer le pronostic, contrairement à la présence d'un sepsis sévère. L'utilisation de la ventilation à bas volumes est considérée comme la technique de référence pour le syndrome de détresse respiratoire aiguë. Les particularités de la prise en charge de la ventilation des patients cirrhotiques sont difficiles à établir précisément, puisque ces patients ont été exclus de la grande majorité des études qui ont comparé les différentes techniques. La PEEP (*positive end-expiratory pressure*) ne semble en tout cas pas avoir de conséquence délétère sur la circulation splanchnique [41]. Il est recommandé d'évacuer totalement une ascite quand elle est de grand volume afin d'améliorer la compliance pulmonaire. La paracentèse a montré son effet bénéfique sur la PaO_2 chez des patients cirrhotiques en décubitus dorsal [42]. L'utilisation de sédatifs risque de retarder une extubation (aggravation de l'encéphalopathie) et il faut privilégier l'administration intermittente de narcotiques pour permettre une extubation rapide. La cirrhose avec coagulopathie n'est pas une contre-indication à la trachéotomie.

Au cours de l'hospitalisation, des prélèvements hebdomadaires doivent être effectués à la recherche de l'émergence de pathogènes résistants et une attention particulière doit être apportée à la détection de l'infection à *Clostridium difficile*.

La prévalence de l'insuffisance surrénale chez ces patients est fréquente mais l'utilisation d'hydrocortisone est controversée. Une étude randomisée européenne est en cours pour répondre à cette question.

Il n'existe pas de données suffisantes chez les patients atteints d'une cirrhose pour faire des recommandations différentes de celles pour la population générale concernant la ventilation quand elle est nécessaire, la suppléance rénale, le contrôle glycémique, l'utilisation de protéine C recombinante… Si une sédation ou une analgésie est nécessaire, il faut préférer les produits à demi-vie courte comme le propofol ou le rémifentanil.

Encéphalopathie

L'encéphalopathie hépatique est un syndrome neuropsychiatrique qui survient le plus souvent dans un contexte de dysfonction hépatique. On distingue deux entités : l'encéphalopathie hépatique clinique (EHC) et l'encéphalopathie hépatique minimale (EHM).

L'encéphalopathie hépatique est divisée en trois catégories (Tableau 74-II).

Les critères de West-Haven sont utilisés pour quantifier la sévérité de l'encéphalopathie hépatique (Tableau 74-III). Les signes cliniques de l'encéphalopathie hépatique habituellement recherchés en pratique clinique sont des troubles de la vigilance qui vont d'une simple obnubilation avec désorientation temporospatiale jusqu'au coma. Des signes neurologiques objectifs peuvent s'y associer : l'astérixis, l'hypertonie extrapyramidale et l'hyperréflexie ostéotendineuse. Ces signes cliniques sont habituellement retrouvés lorsque le stade de l'encéphalopathie hépatique est supérieur ou égal à 2 selon les critères de West-Haven.

Récemment, la classification de la sévérité de l'encéphalopathie a été modifiée lors d'une conférence de consensus (*voir* Tableau 74-III). L'existence d'un astérixis ou d'une désorientation temporospatiale définit l'*Overt* encéphalopathie ou EHC.

L'existence de perturbations des tests psychométriques sans astérixis ni désorientation temporospatiale définit la *Covert* encéphalopathie ou EHM. L'encéphalopathie de type *Covert* regroupe l'ancien stade 1 de West-Haven et l'EHM. L'encéphalopathie hépatique de type *Overt* regroupe les stades 2, 3 et 4 de West-Haven. Cette classification est plus simple et plus facile à utiliser en pratique clinique courante et pour la réalisation d'essais cliniques (Tableau 74-IV).

Type	*Description*	*Catégorie*	*Sous-catégorie*
A	Encéphalopathie hépatique associée à l'insuffisance hépatique aiguë sans cirrhose	-	-
B	Encéphalopathie hépatique associée à la présence de shunts portosystémiques sans cirrhose	-	-
C	Encéphalopathie hépatique associée à la cirrhose	Épisodique	Précipitée Spontanée Récurrente
		Persistante	Modérée Sévère Traitement-dépendante
		Minimale	

Tableau 74-III Les critères de West-Haven.

Stade	*Conscience*	*Comportement*	*Examen neurologique*
0	Normale	Normal	Pas de signes cliniques et tests psychométriques normaux
1	Discrets troubles de conscience	Troubles de l'attention, erreurs de calcul	Astérixis mineur ou absent
2	Léthargie	Désorientation modérée, comportement inapproprié	Astérixis évident
3	Somnolence	Désorientation majeure	Hypertonie extrapyramidale, hyperréflexie
4	Coma	Coma	Posture de décérébration

Tableau 74-IV Nouvelle classification de l'encéphalopathie hépatique (d'après [43]).

	Normal	*Encéphalopathie hépatique latente (EHM)*	*Encéphalopathie hépatique déclarée (EHC)*
Comportement	Normal	Normal	Désorientation au coma
Tests spécialisés	Normaux	Anormaux	Pas nécessaires, mais seraient anormaux
Astérixis	Absent	Absent	Présent (sauf coma)

En l'absence de signes spécifiques, tous les autres désordres neurologiques doivent être écartés. En cas de signes de localisation ou un coma d'installation très rapide, une tomodensitométrie cérébrale et éventuellement une ponction lombaire devront être réalisées. Le dosage de l'ammoniémie n'a pas montré d'intérêt diagnostique ni de valeur pronostique.

Les principes du traitement de l'encéphalopathie reposent sur le traitement de la cause ou du facteur déclenchant (hémorragie, infection, insuffisance rénale, médicaments...) et la protection des voies aériennes en cas de troubles sévères de la conscience. Malgré l'absence de données scientifiques formelles ayant montré la supériorité des disaccharides non absorbables (lactulose) sur le placebo, ils sont régulièrement utilisés pour le traitement de l'encéphalopathie à la dose de 40 à 60 g/j. Ils sont responsables parfois d'inconfort digestif et doivent être arrêtés en cas de diarrhée. Récemment, une étude randomisée en double aveugle a comparé l'efficacité de la rifaximine, un antibiotique non absorbable appartenant au groupe des rifamycines, contre placebo dans la prévention de la récidive d'épisodes d'EHC chez les patients atteints d'une cirrhose. Cette étude a montré une diminution significative du risque de récidive chez les patients traités par rifaximine (22 % contre 46 % dans le groupe placebo) sur une période de suivi de 6 mois [44]. La rifaximine pourrait diminuer la production d'ammoniac mais aussi diminuer la translocation bactérienne qui participerait à l'inflammation au cours de l'encéphalopathie. Il a été suggéré que la décontamination intestinale avec la rifaximine pouvait améliorer l'hémodynamique systémique chez les patients atteints d'une cirrhose en limitant les phénomènes d'endotoxinémie. Son intérêt chez le patient hospitalisé en réanimation n'a pas encore été étudié. Le système de dialyse à l'albumine (MARS™) est également prometteur dans les stades sévères d'encéphalopathie (3 et 4) [45]. Enfin, le flumazénil n'est utilisé que chez les patients en encéphalopathie sévère liée à une prise de benzodiazépines.

Poumon et cirrhose

Les atteintes pulmonaires propres à la cirrhose sont l'hydrothorax, le syndrome hépatopulmonaire et l'hypertension portopulmonaire.

Une dyspnée est présente chez près de 70 % des patients inscrits sur liste de transplantation et les échanges gazeux sont perturbés dans la moitié des cas. L'hydrothorax lié à la cirrhose est le plus souvent localisé à droite, il peut être isolé (sans ascite) et localisé à gauche dans 20 % des cas. Les critères diagnostiques et le principe de la prise en charge sont les mêmes que pour les épanchements de la cavité péritonéale. En cas de doute diagnostique, une scintigraphie péritonéale peut être utile (passage du produit de contraste de la cavité abdominale vers la cavité pleurale). Une ponction évacuatrice doit être réalisée quand l'épanchement est mal toléré. En cas d'hydrothorax réfractaire au traitement médical (régime sans sel et diurétiques), la mise en place d'un TIPS et la transplantation doivent être discutées.

Le diagnostic du syndrome hépatopulmonaire repose principalement sur les résultats des échanges gazeux (PaO_2 < 80 mmHg – gradient alvéolo-artériel ≥ 15 mmHg) et l'échocardiographie avec épreuve de contraste (apparition des microbulles dans les cavités gauches entre la 3e et la 6e contraction en cas de shunts intrapulmonaires) [9]. Le seul traitement curatif est la transplantation hépatique.

Le diagnostic de l'hypertension portopulmonaire requiert un cathétérisme cardiaque droit. Des résultats prometteurs mais parcellaires ont été obtenus avec le traitement médical par antagoniste des récepteurs de l'endothéline. La transplantation hépatique est contre-indiquée quand l'hypertension portopulmonaire est sévère (PAPm > 50 mmHg), envisageable quand la PAPm est inférieure à 35 mmHg ou entre 35 et 50 mmHg avec des RVS inférieurs à 250 dyn/s/cm^5.

Un support nutritionnel est indispensable. Il faut proscrire le régime pauvre en protides (pas d'amélioration de l'encéphalopathie mais aggravation de la dénutrition). Un apport protéique normal est recommandé (0,8-1,2 g/kg). Si un apport moyen de 35 kcal/kg/j permet de maintenir la balance énergétique chez les patients cirrhotiques stables, cet apport doit passer à environ 40 kcal/kg/j en présence d'une dénutrition ou d'une complication. L'énergie doit provenir des glucides et des lipides, selon un rapport habituel de calories glucidiques et lipidiques respectivement de 50 à 65 % et 35 à 50 %. La glycémie doit être particulièrement surveillée en raison de la coexistence fréquente d'une insulinorésistance. Les déficits en thiamine, zinc et sélénium sont fréquents au cours de la cirrhose et doivent probablement être corrigés (par voie veineuse pour la vitamine B_1). La voie entérale doit être préférée à la voie parentérale. En effet, elle est plus physiologique et préserve mieux la trophicité intestinale, prévenant ainsi d'éventuels phénomènes de translocation bactérienne. De plus, il a été clairement établi que la morbidité, en particulier infectieuse, était plus faible avec la voie entérale qu'avec la voie parentérale. La présence de varices œsophagiennes ne contre-indique probablement pas la pose d'une sonde nasogastrique quand elle est utile. Il semble que l'utilisation de sondes en silicone ou en polyuréthane de petit calibre (8 à 12F) soit préférable.

Conclusion

Le pronostic d'un patient atteint d'une cirrhose admis en réanimation est moins bon que celui observé dans la population générale. Il est actuellement illusoire de manière individuelle de prédire le pronostic à l'admission. L'évolution sur les premiers jours et les perspectives pour le traitement de la maladie de fond seront déterminantes pour la poursuite de la mise en œuvre des mesures invasives de réanimation. Quel que soit le motif d'admission, la prise en charge de ces patients requiert une approche multidisciplinaire (réanimateurs, hépatologues, centre de greffe). Enfin, le sepsis est souvent présent à l'admission, très souvent au cours de l'hospitalisation et est un élément pronostique prépondérant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest. 1991;100:1619-36.
2. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National hospital discharge survey. Chest. 2003;124:1016-20
3. Arabi Y, Ahmed QA, Haddad S, Aljumah A, Al-Shimemeri A. Outcome predictors of cirrhosis patients admitted to the intensive care unit. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004;16:333-9.
4. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, et al. Risk factors, sequential organ failure assessment and model for end-stage liver disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:883-93.
5. Gustot T, Velissaris D, Njimi H, Taccone FS, Moreno C, Vincent JL. Enhanced sepsis-associated mortality of patients with cirrhosis in ICU: results from the international EPIC II study. Hepatology. 2011;54 (Suppl):476A.
6. Bureau C, Vinel JP. Hypertension portale : étiologies et physiopathologie. In: Hépatologie. Encycl Med Chir. Paris: Eselvier; 1998. 7-034-D-10, 6 p.
7. Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. Gastroenterology. 2005;129:1944-53.
8. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. Gastroenterology. 2011;140:488-96.
9. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome - a liver-induced lung vascular disorder. N Engl J Med. 2008;358:2378-87.
10. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. J Hepatol. 2010;53:179-90.
11. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. N Engl J Med. 2011;365:147-56.
12. Lippi G, Targher G, Favaloro EJ, Franchini M. Venous thromboembolism in chronic liver disease. Semin Thromb Hemost. 2011;37:66-76.
13. Das V, Boelle PY, Galbois A, Guidet B, Maury E, Carbonell N, et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. Crit Care Med. 2010;38:2108-16.
14. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Ichaï P, Habouchi H, Castaing D, et al. Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit. J Hepatol. 2012;56:95-102.
15. Ginès P, Fernández J, Durand F, Saliba F. Management of critically-ill cirrhotic patients. J Hepatol. 2012;56(Suppl):S13-24.
16. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. Hepatology. 2004;40:652-9.
17. Bureau C, Vinel JP. Traitement d'hémostase des hémorragies digestives liées à l'hypertension portale. In: Hépatologie. Encycl Med Chir. Paris: Eselvier; 2005. 7-034-D-10.
18. de Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol. 2010;53:762-8.
19. Khamaysi I, William N, Olga A, Alex I, Vladimir M, Kamal D, et al. Sub-clinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients is not aggravated by sedation with propofol compared to midazolam: a randomized controlled study. J Hepatol. 2011;54:72-7.
20. Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, Bessa X, Salmerón JM, Mas A, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. Hepatology. 2001;34:671-6.
21. Boyer JL, Chatterjee C, Iber FL, Basu AK. Effect of plasma-volume expansion on portal hypertension. N Engl J Med. 1966;275:750-5.
22. Kravetz D, Sikuler E, Groszmann RJ. Splanchnic and systemic hemodynamics in portal hypertensive rats during hemorrhage and blood volume restitution. Gastroenterology. 1986;90:1232-40.
23. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. Gastroenterology. 2006;131:1049-56.
24. Bernard B, Grangé JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. Hepatology. 1999;29:1655-61.
25. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, Blaise M, Lapandry C, Pourriat JL. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. Lancet. 1995;346:865-8.
26. Altraif I, Handoo FA, Aljumah A, Alalwan A, Dafalla M, Saeed AM, et al. Effect of erythromycin before endoscopy in patients presenting with variceal bleeding: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastrointest Endosc. 2011;73:245-50.
27. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Huang JS, Hsu PI, et al. Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. Hepatology. 1997;25:1101-4.
28. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, Gómez C, López-Balaguer JM, Gonzalez B, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. J Hepatol. 2006;45:560-7.
29. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. Hepatology. 2001;33:1060-4.
30. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) Cooperative Study Group. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. N Engl J Med. 2010;362:2370-9.
31. Hubmann R, Bodlaj G, Czompo M, Benkö L, Pichler P, Al-Kathib S, et al. The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding. Endoscopy. 2006;38:896-901.
32. Cholongitas E, Calvaruso V, Senzolo M, Patch D, Shaw S, O'Beirne J, et al. RIFLE classification as predictive factor of mortality in patients with cirrhosis admitted to intensive care unit. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24:1639-47.
33. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. N Engl J Med. 2009;361:1279-90.
34. Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis. Perspectives in the age of MELD. Hepatology. 2003;37:233-43.
35. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Gut. 2007;56:1310-8.
36. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. Terlipressin study group. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. Gastroenterology. 2008;134:1360-8.
37. Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. Hepatology. 2002;36:374-80.
38. Ramírez MJ, Titos E, Clària J, Navasa M, Fernández J, Rodés J. Increased apoptosis dependent on caspase-3 activity in polymorphonuclear leukocytes from patients with cirrhosis and ascites. J Hepatol. 2004;41:44-8.
39. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008;36:296-327.
40. Rabe C, Schmitz V, Paashaus M, Musch A, Zickermann H, Dumoulin FL, et al. Does intubation really equal death in cirrhotic patients? Factors influencing outcome in patients with liver

cirrhosis requiring mechanical ventilation. Intensive Care Med. 2004;30:1564-71.
41. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Expiratory pressure (Express) study group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;299:646-55.
42. Rouby JJ, Constantin JM, Roberto De A Girardi C, Zhang M, Lu Q. Mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. Anesthesiology. 2004;101:228-34.
43. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. International society for hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism (ISHEN). Review article: The design of clinical trials in hepatic encephalopathy - an International society for hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism (ISHEN) consensus statement. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33:739-47.
44. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med. 2010;362:1071-81.
45. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, McGuire B, Lynch P, Mehta R, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. Hepatology. 2007;46:1853-62.

HÉMORRAGIES DIGESTIVES 75

Dominique PATERON et Oriane GARDY

L'hémorragie digestive aiguë est une des principales urgences digestives. La prise en charge doit être coordonnée entre urgentistes, réanimateurs, gastro-entérologues, radiologues et chirurgiens. La première phase d'analyse de la situation et de mise en condition du patient doit déboucher sur une endoscopie diagnostique et parfois thérapeutique. L'orientation du patient dépend de facteurs pronostiques qui sont désormais bien identifiés.

Épidémiologie

Incidence

Les études épidémiologiques évaluent l'incidence annuelle de l'hémorragie digestive haute à environ 150 cas pour 100 000 habitants [1]. On estime à 30 cas pour 100 000 habitants celle des hémorragies digestives basses. L'incidence globale diminue depuis quinze ans, mais reste élevée. Elle n'a été influencée, que récemment, par les progrès thérapeutiques de la maladie ulcéreuse. Ce fait s'explique probablement par le vieillissement de la population ayant une hémorragie digestive et l'utilisation plus importante des AINS qui influencent la morbidité de ces hémorragies.

Pronostic

Pronostic global

La mortalité diminue depuis dix ans du fait des progrès thérapeutiques et de leur mise en œuvre précoce [2]. Les facteurs liés au terrain, notamment les pathologies associées, sont les facteurs pronostiques les plus importants des hémorragies digestives aiguës. Ces facteurs sont l'âge, les comorbidités associées et les traitements en cours, notamment les antithrombotiques. Le taux de mortalité des hémorragies digestives hautes est d'environ 5 à 10 %, mais le décès n'est directement imputable à la spoliation sanguine que dans un quart des cas. Quatre-vingts pour cent des hémorragies s'arrêtent spontanément. En revanche, pour les malades qui continuent de saigner ou présentent une récidive hémorragique, le taux de mortalité est de l'ordre de 40 %. La mortalité est le plus souvent due à la décompensation de pathologies préexistantes telles qu'une cardiopathie ischémique, une insuffisance hépatocellulaire, une insuffisance rénale ou une insuffisance respiratoire chronique. La récidive hémorragique est un facteur de gravité indépendant. La mortalité varie en fonction de la cause de l'hémorragie. La mortalité de l'hémorragie ulcéreuse est de l'ordre de 5 % alors que les hémorragies liées à l'hypertension portale ont une mortalité de l'ordre de 15 % qui dépend essentiellement du degré d'insuffisance hépatique.

Pronostic de l'hémorragie ulcéreuse

L'analyse des facteurs pronostiques concernant l'hémorragie par ulcère gastroduodénal permet d'individualiser les facteurs suivants : l'âge élevé des malades, l'importance du saignement initial, en particulier s'il a été marqué par un état de choc, la récidive hémorragique et les critères endoscopiques de l'ulcère ainsi que sa taille et sa situation [3].

Pronostic des hémorragies liées à l'hypertension portale

Le devenir des malades atteints de cirrhose dans les mois qui suivent un épisode d'hémorragie digestive dépend avant tout de la gravité de la maladie hépatique au moment du saignement. Si le taux de mortalité des hémorragies chez les malades atteints de cirrhose est de l'ordre de 15 %, le taux atteint 30 % parmi les malades appartenant au groupe C de la classification de Child. La mortalité des hémorragies liées à l'hypertension portale a diminué ces dernières années, quel que soit le degré de gravité de la cirrhose, probablement grâce à une meilleure prise en charge. En cas de cirrhose, la perte sanguine est rarement directement responsable du décès, mais elle s'accompagne de complications telles que les infections, l'insuffisance hépatique, l'encéphalopathie et l'insuffisance rénale qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Une méta-analyse a montré que l'infection était un facteur pronostique indépendant pour le décès en cas d'hémorragie chez le malade atteint de cirrhose [4]. Au-delà du troisième mois, la courbe de survie rejoint celle des malades atteints de cirrhose qui n'ont pas saigné. La récidive hémorragique est un élément pronostique important. Cependant, la gravité de l'atteinte hépatique est le facteur pronostique majeur de la survie à court terme. L'âge et la fonction rénale auraient une valeur pronostique propre. Les antécédents hémorragiques, le nombre de culots transfusés et la cause de la cirrhose ne paraissent pas être des facteurs pronostiques indépendants.

Scores pronostiques

Deux scores sont principalement utilisés pour prévoir l'évolution des hémorragies digestives. Le score de Rockall est le plus

anciennement utilisé et intègre des données endoscopiques pour prédire la mortalité, le besoin transfusionnel et la récidive hémorragique (Tableau 75-Ia). Un score de Rockall modifié a été développé sans données endoscopiques. Il est plus pertinent au moment de l'accueil initial du malade, mais semble moins performant que le score princeps. Plus récemment, le score de Blatchford a été décrit et n'inclut que des paramètres colligés à l'admission et comprenant des paramètres biologiques (Tableau 75-Ib). Ce score a été validé dans plusieurs études et semble avoir une valeur pronostique supérieure au score de Rockall. Les patients ayant un score de Blatchford supérieur à 8, classés à haut risque, devraient être admis en soins intensifs. Tout comme les patients ayant un saignement persistant.

Étiologie des hémorragies digestives

Les ulcères gastroduodénaux et les ulcérations gastroduodénales peptiques sont les principales causes d'hémorragie digestive haute et représentent la moitié des causes d'hémorragie digestive. Les lésions liées à l'hypertension portale concernent un quart des hémorragies en France et environ 15 % dans la plupart des pays (Tableau 75-IIa).

Les hémorragies digestives basses sont plus fréquentes chez le sujet de plus de soixante ans et chez l'homme. La diverticulose colique et l'angiodysplasie sont les deux causes les plus fréquentes d'hémorragie digestive basse abondante (Tableau 75-IIb).

Prise en charge initiale d'une hémorragie digestive

La prise en charge des hémorragies digestives nécessite la compensation de l'hypovolémie induite par l'hémorragie quelle qu'en soit l'origine, la mise en route de certaines mesures spécifiques en cas de cirrhose et un traitement hémostatique essentiellement réalisé par l'endoscopie.

Appréciation de la gravité

Les éléments d'appréciation de la gravité d'une hémorragie digestive aiguë sont l'abondance de l'hémorragie, son caractère actif et les pathologies associées, en particulier l'existence d'une insuffisance hépatique et l'ischémie coronarienne.

Abondance de l'hémorragie

Les meilleurs critères d'évaluation de l'abondance d'une hémorragie sont cliniques et ont été largement analysés par des recommandations pour la pratique clinique sur le remplissage en cas d'hypovolémie relative ou absolue (Tableau 75-III).

Activité de l'hémorragie

L'évolution des paramètres hémodynamiques et le débit de solutés de remplissage vasculaire nécessaire au maintien d'une hémodynamique stable permettent d'évaluer le caractère actif de l'hémorragie.

Comorbidité

Des facteurs de comorbidité au premier rang desquels l'insuffisance hépatique, l'insuffisance coronarienne, l'insuffisance respiratoire et rénale influencent la gravité de l'hémorragie. La reconnaissance d'une cirrhose est particulièrement importante car elle a, de plus, des implications thérapeutiques précoces, y compris pré-hospitalières.

Tableau 75-I Calcul des scores pronostiques des hémorragies digestives.

a. Score de Rockall

Variable	*Score 0*	*Score 1*	*Score 2*	*Score 3*
Âge (ans)	< 60	60-79	> 80	
Choc	Pas de choc	Pouls > 100/min	Pression artérielle systolique < 100 mmHg	
Comorbidité	Absence		Insuffisance coronarienne, insuffisance cardiaque, majeure	Insuffisance rénale, insuffisance hépatique, métastase
Diagnostic	Mallory Weiss	Autres pathologies	Cancer digestif	
Stigmate de saignement	Aucun		Caillot adhérent, vaisseau visible Saignement actif	

b. Score de Blachtford

	Score
Urée sanguine (mg/dL)	
39-48	2
49-60	3
61-150	4
> 150	6
Hémoglobinémie homme (g/dL)	
12-12,9	1
10-11,9	3
< 10	6
Hémoglobinémie femme (g/dL)	
10-11,9	1
< 10	6
Pression artérielle systolique (mmHg)	
100-109	1
90-99	2
< 90	3
Autres paramètres	
Pouls > 100/min	1
Méléna	1
Syncope	2
hépatopathie	2
Insuffisance cardiaque	2
Total	**Risque faible = 0** **Risque élevé > 0** **Réanimation > 8**

Tableau 75-II Principales causes (%) d'hémorragies digestives aiguës observées en France.

a. Hémorragies digestives hautes	
Lésions observées	*(%)*
Ulcères/érosions gastroduodénales	50
Varices œsogastriques	10-15
Œsophagites	10
Syndrome de Mallory-Weiss	5
Cancers	5
Autres lésions	10
Pas de lésion	5

b. Hémorragies digestives basses	
Siège	*Lésions*
Anus	Hémorroïdes Fissures
Rectum	Ulcération traumatique Rectite radique, ischémique, inflammatoire Polype ou cancer
Côlon	Diverticulose colique endométriose Angiodysplasie Polype ou cancer Polypectomie endoscopique Entérites inflammatoires, à AINS Colite ischémique, médicamenteuse, radique Ulcère colique aigu Ulcère infectieux (amibien, à CMV) Varices (hypertension portale)
Grêle	Diverticule de Meckel Ulcère du grêle (médicamenteux, infectieux) Angiodysplasie Tumeur bénigne ou maligne (lymphome) Entérites inflammatoires, radiques, à AINS

Remplissage vasculaire et transfusion

Remplissage vasculaire

La pose d'une voie d'abord veineuse périphérique par un ou deux cathéters, de bon calibre en cas d'hémorragie abondante, est la mesure la plus urgente. Une tachycardie supérieure à 100 par minute, une baisse de la pression artérielle systolique inférieure à 100 mmHg ou une augmentation des lactates nécessitent un remplissage vasculaire initial.

Chez les patients sans cirrhose, un remplissage est réalisé par cristalloïde. Pour les malades atteints de cirrhose, l'albumine à 5 % a été proposée mais son administration n'est pas validée dans la conférence de consensus de Baveno [5]. Chez les malades ayant une hypotension persistante (PAM supérieure à 65 mmHg) pendant plus de trente minutes malgré un remplissage actif, l'utilisation d'un vasopresseur est justifiée [6]. Le vasopresseur de choix est la noradrénaline. En cas de cirrhose, la terlipressine est une alternative proposée par certaines équipes. La reconnaissance précoce d'une cirrhose sur des critères cliniques est essentielle car elle détermine un certains nombres de mesures spécifiques dont le remplissage vasculaire. Les conférences de consensus recommandent une compensation prudente des pertes sanguines [5, 7]. Pour respecter cet objectif, le remplissage doit tendre à rétablir une pression artérielle moyenne de 70 mmHg.

Transfusion

L'indication d'une transfusion de globules rouges est posée en cas d'hémoglobinémie inférieure à 8 g/100 mL. En cas de pathologie cardiorespiratoire ou cérébrale associée, l'objectif est le maintien d'une hémoglobinémie supérieure à 9-10 g/100 mL [8].

Oxygénothérapie et protection des voies aériennes

Une oxygénothérapie doit être administrée en cas d'hémorragie abondante, chez les sujets très âgés ou lorsqu'il existe une pathologie cardiorespiratoire préexistante. En ce qui concerne les indications de l'intubation, les études sont rétrospectives et hétérogènes ; elles suggèrent qu'une intubation préalable à l'endoscopie ne modifie ni la mortalité, ni la survenue de complications cardiovasculaires et d'inhalations [9]. Cependant, il paraît licite de préconiser une intubation endotrachéale en cas d'hématémèse active, d'agitation ou de troubles de la conscience.

Pose d'une sonde gastrique et lavages

La pose d'une sonde gastrique doit être réservée à certaines situations particulières comme l'absence d'extériorisation de l'hémorragie afin d'affirmer le diagnostic ou, à l'inverse, lors des hémorragies abondantes dont on veut suivre l'activité par des lavages répétés. Il s'agit d'un des gestes considérés comme les plus désagréables qui peut être évité dans la majorité des cas. En revanche, il n'y a pas d'argument en faveur d'un effet délétère sur les varices œsophagiennes. Plusieurs travaux ont montré l'intérêt potentiel de l'administration d'érythromycine intraveineuse à la dose de 250 mg en trente minutes, une demi-heure avant l'endoscopie, pour entraîner une vidange gastrique [10, 11]. L'érythromycine ne doit être employée qu'après s'être assuré de l'absence d'allongement du QT. Une étude récente comparant érythromycine, lavage gastrique et les deux en association montre que l'érythromycine permet d'éviter la pose d'une sonde gastrique [12]. La conférence de consensus sur les hémorragies du malade atteint de cirrhose conseille son utilisation en dehors des contre-indications [7].

Prise en charge d'une hémorragie digestive sous antithrombotique

L'hémorragie sous antithrombotique est fréquente (acide acétylsalicylique, clopidogrel, ticlopidine, inhibiteurs des glycoprotéines IIb/IIIa...). La décision d'arrêter l'antithrombotique relève d'une analyse bénéfice/risque [13]. *L'American Society of Gastroenterology* propose une classification du risque de thrombose qui permet de faciliter l'appréciation de la balance bénéfice/risque [14]. En cas de traitement par AVK, le risque hémorragique est étroitement lié au niveau de l'INR qui doit être maintenu inférieur à 2,5. Pour les patients ayant une hémorragie sévère et un INR élevé, l'administration de 10 mg de vitamine K par voie IV lente et l'administration de facteurs de coagulation sont indiquées.

Tableau 75-III Estimation de la perte sanguine en fonction des signes cliniques.

	I	*II*	*III*	*IV*
Pertes sanguines (mL)	< 750	750-1500	1500-2000	> 2000
PAS	Inchangée	Inchangée	Diminuée	Imprenable
PAD	Inchangée	Augmentée	Diminuée	Imprenable
FC (b/min)	< 100	≥ 100	> 120	≥ 140
Pouls capillaire (s)	< 2	> 2	> 2	> 2
FR (c/min)	14-29	20-30	30-40	> 40
État neurologique	Anxiété modérée	Anxiété prononcée	Anxiété Confusion	Anxiété Obnubilation

FC : fréquence cardiaque ; FR : fréquence respiratoire ; PAD : pression artérielle diastolique ; PAS : pression artérielle systolique.

En cas de risque thrombotique et hémorragique élevé, l'utilisation de l'héparine fractionnée est préférée pour maintenir une anticoagulation du fait de sa demi-vie courte. Lorsqu'un malade saigne sous anti-agrégants plaquettaires, il n'y a pas de recommandations claires, et même si son intérêt n'est pas prouvé, leur arrêt jusqu'à la réalisation de l'hémostase est habituel. En l'absence d'essai randomisé, les experts recommandent la transfusion plaquettaire en cas de numération inférieure à 30 000/µL. Pour les patients atteints de cirrhose, il n'y a pas de consensus pour indiquer un traitement spécifique des troubles de la coagulation [5]. L'administration de plasma frais et de plaquettes peut aboutir à une surcharge volémique qui augmente la pression portale et favorise la récidive hémorragique. En ce qui concerne le traitement d'une fibrinolyse, plusieurs essais randomisés sur l'acide tranexamique versus placebo ont été publiés. L'analyse globale de ces essais ne montre pas d'intérêt à l'utilisation des agents antifibrinolytiques, quelle que soit l'origine de l'hémorragie, variqueuse ou non [15].

Inhibiteurs de la pompe à protons

Si 80 % des hémorragies ulcéreuses cèdent spontanément, les hémorragies d'origine artériolaire persistent ou récidivent dans plus de 90 % des cas. Une étude Cochrane recommande d'instituer rapidement un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à forte dose (un bolus de 80 mg d'oméprazole, puis 8 mg/h en continu pendant soixante-douze heures) en cas d'hémorragie ulcéreuse active ou lorsqu'il existe un caillot adhérent [16]. L'intérêt physiopathologique repose sur le fait que la fibrinolyse du caillot est ralentie à pH gastrique neutre. Leur utilisation précoce améliore les conditions de réalisation de l'endoscopie diagnostique et thérapeutique. Ce traitement réduit la durée de l'hémorragie active et le recours à l'hémostase endoscopique. Une méta-analyse récente montre qu'un traitement à plus faible dose (2 × 40 mg/ j) est également efficace pour les ulcères avec hémorragie active [17]. Il n'y a pas d'argument pour mettre en route des IPP à forte dose en cas de rupture de varices œsophagiennes.

Vasopresseurs

L'utilisation des vasopresseurs est essentielle dans la prise en charge initiale des hémorragies digestives aiguës liées à la cirrhose. Ils doivent être débutés le plus précocement possible, dès que l'HTP est suspectée cliniquement, y compris dès la phase de prise en charge pré-hospitalière et ce, jusqu'au cinquième jour. Ces médicaments appartiennent à deux classes principales, la vasopressine et son dérivé synthétique, la terlipressine, et la somatostatine et ses dérivés synthétiques comme l'octréotide ou le vapréotide. Les médicaments vaso-actifs entraînent une vasoconstriction du territoire splanchnique qui diminue le débit sanguin portal, induisant une baisse de la pression portale en particulier dans les varices œsogastriques. L'utilisation des vasopresseurs permet l'arrêt de l'hémorragie dans 75 à 80 % des cas et une diminution du risque de récidive hémorragique [5].

Terlipressine

La terlipressine est un vasoconstricteur artériel splanchnique dérivé vasopressine ayant moins d'effets délétères sur le système cardiovasculaire. Les contre-indications de la terlipressine sont l'insuffisance coronarienne ou des antécédents d'infarctus du myocarde, l'hypertension artérielle mal contrôlée, l'insuffisance vasculaire cérébrale ou périphérique, les troubles du rythme cardiaque et l'asthme. La terlipressine a une efficacité avérée par rapport à un placebo, y compris sur la mortalité, comparable à celle de la sclérothérapie endoscopique ou de la sonde de tamponnement [18].

Somatostatine

La somatostatine est une hormone peptidique d'une demi-vie de quelques minutes. Elle augmente les résistances artériolaires splanchniques. Les effets secondaires sont rares et il n'y a pas de contre-indication majeure. La somatostatine a une efficacité avérée, supérieure à celle d'un placebo pour l'hémostase primaire et comparable à celle de la terlipressine, de la sclérothérapie ou de la sonde de tamponnement [19].

Octréotide

L'octréotide est un octapeptide issu de la somatostatine ayant une demi-vie moyenne plus longue. Plusieurs études cliniques contrôlées, où l'octréotide est utilisée en association avec un traitement endoscopique, ont montré une diminution significative des récidives précoces. Les études comparatives avec d'autres médicaments vaso-actifs ont montré une supériorité vis-à-vis de la vasopressine et une équivalence avec la terlipressine [20], renforçant l'idée que l'octréotide a un intérêt clinique.

L'administration des vasopresseurs (Tableau 75-IV) doit être maintenue jusqu'à la réalisation de l'endoscopie. Elle améliore la qualité du transport pré-hospitalier et la qualité de l'endoscopie initiale. Le choix du médicament dépend de plusieurs facteurs : disponibilité locale du produit, coût, efficacité.

Tableau 75-IV Utilisation des vasopresseurs dans les hémorragies liées à l'hypertension portale.

Vasopresseur	*Dose*	*Bolus*	*Voie*
Terlipressine	1 mg si < 50 kg 1,5 mg si 50-70 kg 2 mg si > 70 kg	/4 h /4 h /4 h	IV IV IV
Somatostatine	250 µg/h	250 µg	IV continue
Octréotide	25-50 µg/h		IV continue

Tableau 75-V Fréquence des lésions constatées en cas d'hémorragie ulcéreuse et association au risque de récidive hémorragique et à la mortalité.

	Fréquence (%)	*Récidive (%)*	*Mortalité (%)*
Ulcère à cratère propre	40	< 5	< 5
Taches hémorragiques	20	10	0-10
Caillot adhérent	15	20	5-10
Vaisseau visible	15	45	10
Saignement actif	15	55	10

Vasopresseurs en dehors de l'hypertension portale

L'étude de l'intérêt clinique des traitements vaso-actifs pour la prise en charge des hémorragies digestives non liées à l'hypertension portale a fait l'objet d'une méta-analyse incluant 1829 patients traités par somatostatine ou octréotide [21]. Actuellement, il n'y a pas suffisamment d'éléments pour recommander l'utilisation de la somatostatine ni d'autres substances vaso-actives dans le traitement précoce de ces hémorragies.

Antibiothérapie préventive

Une antibiothérapie préventive est indiquée en cas d'hémorragie associée à une cirrhose [4]. En tout état de cause, il faut rechercher une infection (hémoculture, urines, ascite). Dans le cadre de la prophylaxie, les antibiotiques recommandés en première intention sont les quinolones. On utilise une céphalosporine de troisième génération lorsqu'il y a la notion de résistance potentielle (patient déjà sous quinolone ou ayant une cirrhose grave). La prophylaxie ne doit pas être poursuivie plus de sept jours [5].

Endoscopie

Généralités

En cas d'hémorragie digestive haute, l'endoscopie œsogastroduodénale doit être pratiquée le plus précocement possible dès que l'état hémodynamique le permet. Les recommandations conseillent de pratiquer l'endoscopie dans les vingt-quatre premières heures de prise en charge. Cet examen permet de diagnostiquer, de localiser la lésion responsable du saignement, d'établir, pour les ulcères, un pronostic et éventuellement de réaliser un geste d'hémostase.

Ulcères

Les aspects de l'ulcère hémorragiques ont été regroupés dans la classification de Forrest, qui associe à l'aspect de l'ulcère un risque de récidive hémorragique et de mortalité (Tableau 75-V). Le risque maximal de récidive hémorragique se situe dans les trois premiers jours. En cas de caillot adhérent, de vaisseau visible ou de saignement actif, la réalimentation s'effectue au troisième jour afin de permettre un geste endoscopique ou chirurgical en urgence en cas de récidive hémorragique [22].

Hypertension portale

Varices œsophagiennes

En cas d'hypertension portale, l'endoscopie digestive haute doit être réalisée au mieux dans les douze premières heures qui suivent le début de l'hémorragie [5]. La rupture de varices œsophagiennes dans les cinq derniers centimètres de l'œsophage est la principale cause d'hémorragie digestive chez le malade ayant une hypertension portale. La présence d'une hémorragie active et les varices de grande taille sont associées à un risque de récidive de l'hémorragie. La rupture de varices sous-cardiales est à l'origine de moins de 10 % des hémorragies. Leur pronostic est moins bon et l'hémostase est souvent difficile. La gastropathie congestive d'hypertension portale peut être à l'origine de lésions gastriques hémorragiques. Les varices ectopiques colorectales sont responsables de 1 % des hémorragies digestives par hypertension portale. La ligature élastique est le traitement de choix des ruptures de varices œsophagiennes [23]. Lorsque la ligature n'est pas réalisable pour des raisons de disponibilité ou d'échec, une sclérothérapie peut être effectuée. L'efficacité de la ligature ou de la sclérothérapie hémostatique dans les essais contrôlés est de 80 à 90 %. L'agent sclérosant le plus utilisé en Europe est le polidocanol (Aetoxisclérol®). La sclérothérapie permet d'obtenir l'hémostase dans plus de 90 % des cas en période d'hémorragie active [24]. L'incidence des complications liées à la sclérothérapie est évaluée entre 10 et 30 %, avec un taux de mortalité de 0,5 à 2 %. Les complications sont réduites par l'administration de sucralfate ou un inhibiteur de la pompe à protons. La ligature paraît particulièrement intéressante pour les varices de grande taille qui s'observent chez les patients les plus graves. Les complications observées avec cette technique sont plus rares.

Varices gastriques

L'injection endoscopique de colle biologique paraît utile dans les varices sous-cardiales dont l'hémostase par sclérothérapie classique est souvent un échec. Dans cette indication, les études, dont aucune n'était contrôlée, ont montré une hémostase efficace dans 90 % des cas [25].

Sonde de tamponnement

Les sondes de tamponnement, Sengstaken-Blakemore ou Linton, ont une bonne efficacité hémostatique. La fréquence des complications pulmonaires et œsophagiennes est de 10 à 40 %. Ainsi, la sonde de tamponnement doit être limitée aux situations où l'hémorragie non contrôlée est immédiatement menaçante sur le plan vital [5].

Radiologie

Radiologie diagnostique

Des examens radiologiques complémentaires sont envisagés lorsque l'endoscopie digestive haute n'a pas permis d'identifier la cause de l'hémorragie. La tomodensitométrie recherche un saignement actif, une fistule aortodigestive ou une anomalie du carrefour biliopancréatique [6, 26].

Radiologie interventionnelle

En cas d'hémorragie abondante non accessible à un traitement endoscopique, une artériographie du tronc cœliaque peut permettre de localiser le saignement et faire une embolisation sélective de la branche artérielle en cause.

L'embolisation transhépatique ou transjugulaire est efficace pour obtenir l'hémostase précoce, mais le geste est difficile à réaliser. Le shunt portosystémique intrahépatique utilise des prothèses expansibles afin de créer un chenal persistant entre la veine sus-hépatique et la veine porte. Son indication est l'échec initial du traitement endoscopique ou lors de la récidive hémorragique [27]. Cette technique a également été proposée dans l'attente d'une transplantation hépatique lorsque le problème hémorragique est au premier plan.

Traitement chirurgical

Chirurgie de l'ulcère

Le recours à la chirurgie pour le traitement de l'hémorragie ulcéreuse a nettement diminué au cours des dix dernières années avec l'avènement de l'hémostase endoscopique en urgence et l'utilisation des antisécrétoires en ce qui concerne la chirurgie à distance. La mortalité opératoire dans les situations d'urgences est de l'ordre de 10 %, due à la sélection de patients à haut risque [28]. Le traitement chirurgical de l'ulcère gastroduodénal hémorragique est nécessaire en cas d'hémorragie massive et lorsque l'endoscopie n'a pas permis d'obtenir un arrêt de l'hémorragie. Les facteurs prédictifs d'un recours à la chirurgie sont : les ulcères larges, notamment de la face postérieure du bulbe, les ulcères avec un saignement initialement actif ou un vaisseau visible, surtout si le sujet est âgé. L'hémostase endoscopique est alors considérée comme un traitement d'attente permettant d'amener le malade à l'intervention dans les meilleures conditions possibles. Deux types de traitement chirurgical peuvent être proposés en urgence : une intervention associant la suture de l'ulcère et la vagotomie ; un traitement plus radical associant une gastrectomie partielle emportant l'ulcère. Ce dernier obtient de meilleurs résultats en termes d'hémostase, mais il a des conséquences fonctionnelles à long terme plus importantes.

Chirurgie de l'hypertension portale

Le traitement chirurgical de l'hypertension portale permet d'assurer l'hémostase en cas d'hémorragie digestive par rupture de varices. L'anastomose portocave en urgence est contre-indiquée dans le cas des hémorragies survenant chez les malades ayant une insuffisance hépatique sévère, appartenant à la classe C de Child-Pugh du fait d'une mortalité très élevée. La transplantation hépatique présente l'avantage de traiter l'insuffisance hépatique et l'hypertension portale, mais n'est pas facilement réalisable dans ces cas.

Hémorragies digestives basses

Spécificités des hémorragies digestives basses

Le problème principal posé par la prise en charge des hémorragies digestives basses est de reconnaître la lésion responsable du saignement [29]. Celle-ci reste méconnue dans près de 20 % des cas. Les hémorragies digestives basses proviennent du jéjunum, de l'iléon, du côlon, du rectum ou de l'anus. Les motifs de recours aux urgences sont une rectorragie, une diarrhée sanglante associée à des caillots, une hématochézie ou lorsque l'hémorragie n'est pas extériorisée, un malaise isolé voire un état de choc.

Prise en charge des hémorragies digestives basses

La prise en charge initiale est identique à celle de toutes les hémorragies et la démarche est ensuite guidée par la recherche de la cause. Lorsque l'hémorragie s'extériorise par voie basse, la prise en charge initiale est proche de celle d'une hémorragie digestive haute. L'examen proctologique éventuellement complété par une rectosigmoïdoscopie élimine une origine recto-anale de ce saignement. Un des principaux problèmes en urgence est de ne pas méconnaître une cause haute devant un méléna avec caillots ou des rectorragies qui orientent vers une cause basse. Ceci justifie la pratique d'une endoscopie œsogastroduodénale rapide devant une hémorragie grave, même si l'extériorisation oriente initialement vers une cause basse, ou un scanner abdominal, notamment si on suspecte une fistule aortodigestive. L'endoscopie digestive haute permet ainsi de poser un diagnostic dans 10 % des hémorragies apparemment basses. Lorsque ces examens n'apportent pas d'explication à l'hémorragie, la stratégie diagnostique repose sur la coloscopie, le scanner et l'artériographie.

Explorations des hémorragies digestives basses

Endoscopie

L'endoscopie doit toujours être précédée par une préparation préalable du tube digestif par technique du *wash-out* utilisant le plus souvent du polyéthylène glycol (PEG). La coloscopie est l'examen de référence pour le diagnostic et permet un éventuel geste hémostatique. La rentabilité diagnostique dans ces conditions est de 75 % [30]. Lorsque la coloscopie ne permet pas un diagnostic lésionnel, elle peut permettre de repérer une limite supérieure à la présence de sang.

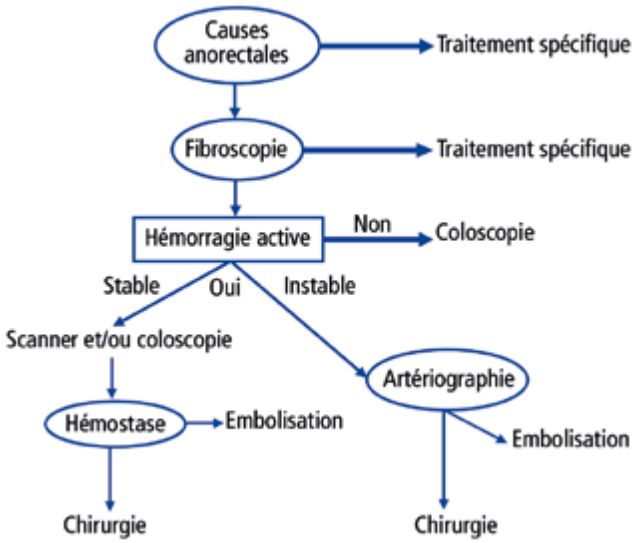


Figure 75-1 Stratégie diagnostique et thérapeutique des hémorragies digestives.

Scanner

Le développement de scanner multibarettes prend de plus en plus d'importance dans la démarche diagnostique de ces hémorragies digestives basses. Lorsque le diagnostic de la cause n'a pu être effectué par la coloscopie, le scanner doit être privilégié.

Artériographie

L'artériographie à la recherche d'une lésion colique peut être couplée à un geste d'hémostase par embolisation. Elle est associée à une morbimortalité élevée dont la prévalence augmente avec l'âge des patients [31]. Cette technique doit être réservée aux échecs de la coloscopie en cas d'hémorragie active dont le débit est supérieur à 1 mL/min. L'exploration artériographique peut être facilitée par un scanner préalable qui a permis de repérer l'artère dont une branche est à l'origine du saignement. La rentabilité diagnostique globale de cet examen dans l'exploration d'une hémorragie digestive basse a été évaluée à 70 %.

Laparotomie exploratrice

En cas d'hémorragie abondante et d'absence de diagnostic précis, une laparotomie exploratrice peut être indiquée ; l'endoscopie peropératoire et surtout le scanner préalable peuvent aider au diagnostic et à la localisation de la lésion hémorragique.

La stratégie diagnostique est basée sur le scanner spiralé, la colonoscopie et /ou l'artériographie et elle dépend de l'activité de l'hémorragie (Figure 75-1).

Conclusion

Le traitement médical a permis d'améliorer le pronostic des hémorragies digestives qui comme pour toute hémorragie grave est conditionné par l'arrêt du saignement, le plus souvent endoscopique, même si le terrain joue un rôle majeur dans le pronostic. Quelle que soit l'origine de l'hémorragie digestive aiguë, cette urgence nécessite une collaboration étroite entre les différents intervenants, urgentistes, gastro-entérologues, anesthésistes-réanimateurs, chirurgiens et radiologues.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hochain P. Épidémiologie des hémorragies digestives aiguës. In: Pateron D. Prise en charge des hémorragies digestives. Monographie de la Société francophone de médecine d'urgence. Paris: Masson (ed); 2002.
2. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. Hepatology. 2004; 40:652-9.
3. Pateron D, Pourriat JL, Carbonell N. Hémorragies digestives non traumatiques de l'adulte. Paris: EMC. Médecine d'urgence; 2011. 25-050-B-20.
4. Bernard B, Grange JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. Hepatology. 1999;29:1655-61.
5. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol. 2010;53:762-8.
6. Colle I, Wilmer A, Le Moine O, et al. Upper gastrointestinal tract bleeding management: Belgian guidelines for adults and children. Acta Gastro-Enterologica Belgica. 2011;74:45-66.
7. Pateron D. Complications de l'hypertension portale de l'adulte. Hémorragies digestives. Évaluation et prise en charge non spécifique. Gastroenterol Clin Biol. 2004;28:B179-85.
8. Recommandations pour la pratique clinique. Remplissage vasculaire au cours des hypovolémies relatives ou absolues. Réa Urg. 1997;6:331-425.
9. Waye JD. Intubation and sedation in patients who have emergency upper GI endoscopy for GI bleeding. Gastrointest Endosc. 2000;51:768-71.
10. Carbonnel N, Pauwels A, Serfaty L, Boelle PY, Becquemont L, Poupon R. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. Am J Gastroenterol. 2006;101:1211-5.
11. Frossard JL, Spahr L, Queneau PE, et al. Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. Gastroenterology. 2002;123:17-23.
12. Pateron D, Vicaut, Debuc E, et al. Erythromycin infusion and/or gastric lavage for upper gastrointestinal bleeding: a multicentre randomized trial. Ann Emerg Med. 2011;57:582-9.
13. Barkun A, Bardou M, Kuipersl EJ. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med. 2010;152:101-13.
14. Wolf AT, Wasan SK, Saltzman JR. Impact of anticoagulation on rebleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. Am J Gastroenterol. 2007;102:290-6.
15. Gluud LL, Klingenberg SL, Langholz SE. Systematic review: tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27:752-8.
16. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2010;7:CD005415.
17. Wang CH, Ma MH, Chou HC, et al. High-dose vs non-high-dose proton pump inhibitors after endoscopic treatment in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2010;170:751-8.
18. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, et al. Early administration of terlipressin plus trinitrin to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. Lancet. 1995;346:865-8.
19. Gotzsche P, Hrobjartsson A. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices. Cochrane Database Syst Rev. 2008;16:CD000193.
20. Silvain C, Carpentier S, Sautereau D, et al. Terlipressin plus transdermal nitroglycerin vs octreotide in the control of acute bleeding from esophageal varices: a multicenter randomized trial. Hepatology. 1993;18:61-5.
21. Imperiale TF, Birgisson S. Somatostatin or octreotide compared with H2 antagonists and placebo in the management of acute

nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. Ann Intern Med. 1997;127:1062-71.
22. Lesur G, Bour B, Aegerter P, Association nationale des hépatogastro-entérologues des hôpitaux généraux. Management of bleeding peptic ulcer in France: a national inquiry. Gastroenterol Clin Biol. 2005;29:140-4.
23. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. J Hepatol. 2006;45:560-7.
24. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. N Engl J Med. 2010;362:823-32.
25. Tan PC, Hou M, Lin HC, Liu TT, Lee FY, Chang FY, et al. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-Butyl-2-Cyanoacrylate injection versus band ligation. Hepatology. 2006;43:690-7.
26. Targownik LE, Nabalamba A. Trends in management and outcomes of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:1459-66.
27. Rossle M, Haag K, Ochs A, Sellinger M, Noldge G, Perarnau JM, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. N Engl J Med. 1994;330:165-70.
28. Millat B, Fingerhut A, Borie F. Surgical treatment of complicated duodenal ulcers controlled trials.World J Surg. 2000;24:299-306.
29. Zuckerman GR, Prakash C. Acute lower intestinal bleeding. Part I: clinical presentation and diagnosis. Gastrointest Endosc. 1998;48:606-17.
30. Yoon W, Jeong YY, Shin SS, Lim HS, Song SG, Jang NG, et al. Acute massive gastrointestinal bleeding detection and localisation with arterial phase multi-detector row helical CT. Radiology. 2006;239:160-7.
31. Browder W, Cerise EJ, Litwin MS. Impact of emergency angiography in massive lower gastrointestinal bleeding. Ann Surg. 1986;204:530-6.

COMPLICATIONS DIGESTIVES 76

Gaëtan PLANTEFÈVE, Claire GENÈVE,
Camille WELSCH et Benjamin CHOUSTERMAN

Syndrome du compartiment abdominal

Une valeur de pression intra-abdominale (PIA) entre 0 et 5 mmHg est considérée comme normale. L'augmentation de la PIA au-delà de 12 mmHg définit l'hyperpression intra-abdominale (HIA) [1]. Lorsque l'HIA est rapide, incontrôlée et excessive, elle peut entraîner des défaillances d'organe. Le syndrome compartimental abdominal (SCA) se définit alors par l'association d'une HIA au-delà de 20 mmHg et de défaillances d'organe directement imputable à l'HIA [1]. L'enjeu fondamental du diagnostic de SCA est d'affirmer le lien de cause à effet entre HIA et défaillance d'organe. Dès lors, la prise en charge thérapeutique n'aura qu'un seul but : diminuer le plus rapidement possible l'HIA.

Épidémiologie

L'incidence de l'HIA varie entre 1 et 78 % des patients hospitalisés. Ces données épidémiologiques concernent essentiellement les patients chirurgicaux (postopératoire ou traumatologie) qu'ils soient ou non en réanimation. L'incidence du SCA est moindre variant entre 0 et 36 %. En réanimation, l'incidence du SCA est proche de 5 % selon la typologie de patients.

Physiopathologie

La littérature ne cesse d'apporter des preuves et des précisions sur les conséquences physiopathologiques de l'élévation de la PIA. La qualité méthodologique et la rigueur scientifique des démonstrations restent très variables. Les modèles expérimentaux animaux présentent le handicap fréquent d'un nombre faible de sujets étudiés. Les études en anesthésie pour cœlioscopie concernent des patients sains et les facteurs confondants sont nombreux (agents anesthésiques, rôle du CO_2, position du patient et geste chirurgical). L'extrapolation de toutes ces données chez des patients de réanimation nécessite une grande prudence. Les études spécifiques à la réanimation se multiplient mais les effectifs sont souvent limités.

Conséquences rénales

Le rein est l'organe le plus sensible à l'augmentation de la PIA. Le flux sanguin rénal diminue de 36 % lorsque l'HIA atteint 15 mmHg. Chez le porc, la perfusion corticale rénale diminue de 60 % au cours d'un pneumopéritoine de 15 mmHg au CO_2 [2]. Il existe une diminution du débit de filtration glomérulaire, une augmentation des résistances vasculaires rénales, une compression des veines rénales et une augmentation des concentrations sanguines d'hormone antidiurétique, de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone.

Conséquences cardiovasculaires [3]

La principale conséquence de l'HIA est une diminution du retour veineux et donc du débit cardiaque. La compression du réseau veineux splanchnique entraîne une augmentation de la pression veineuse systémique moyenne. Modérée en cas d'hypervolémique (la pression dans la veine cave s'oppose à l'écrasement), elle est majorée lors d'une hypovolémie (faible résistance à l'écrasement du réseau veineux). Pour des augmentations brutales de PIA de 5 à 10 mmHg, il existe un effet chasse du secteur veineux splanchnique vers l'oreillette droite d'où une augmentation du débit cardiaque. Pour des valeurs de PIA plus élevées, le débit cardiaque diminue essentiellement par la baisse du retour veineux. La compression mécanique du système artériel abdominal entraîne une élévation de la post-charge du ventricule gauche et participe à la diminution du débit cardiaque. La contractilité ventriculaire ne semble pas être altérée pour des PIA jusqu'à 25 mmHg. Enfin, l'augmentation transmise de la pression intrathoracique et la compression directe du parenchyme pulmonaire favorisent l'élévation de la post-charge du ventricule droit par l'élévation de la pression artérielle pulmonaire, de la pression capillaire et de la pression dans les voies aériennes. Une altération des compétences ventriculaire droite a ainsi été décrite chez l'animal.

Conséquences respiratoires [4]

La proximité des compartiments thoracique et abdominaux explique très simplement les conséquences respiratoires existantes au cours de l'HIA et du SCA. La principale conséquence est la limitation de la course diaphragmatique. En pratique, les effets délétères apparaissent cliniquement pour une valeur de PIA à 15 mmHg. Il existe des altérations du rapport ventilation/perfusion et une diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle et pulmonaire totale. La compliance pulmonaire et de la paroi thoracique diminue. Le SCA s'accompagne d'une baisse du rapport PaO_2/FIO_2 et d'une hypercapnie. Une étude chez le porc souligne non seulement l'importance du niveau de PIA mais aussi de la durée de l'HIA : hypercapnie et hypoxémie sont majorées lorsque la pression est maintenue à 30 mmHg (versus 20 mmHg) pendant 3 heures (versus 1 heure et 45 minutes).

Conséquences digestives

L'HIA a de nombreuses répercussions sur la microcirculation intestinale et sur la viabilité du tube digestif. Le flux vasculaire des différentes portions du tube digestif, du pancréas, du foie et de la vésicule biliaire diminue pour des pressions intra-abdominales de 20 à 40 mmHg. À l'aide d'une chambre artificielle où l'on peut faire monter la pression, une équipe allemande montre in vitro une altération de la perfusion muqueuse sur un fragment de jéjunum isolé de lapin [5]. Dès 10 mmHg, il existe une diminution de la microcirculation sans microthombus artériel ou veineux sur l'étude histologique. Une des conséquences de cette atteinte muqueuse est une fragilisation des anastomoses digestives [6]. Chez l'homme, une étude retrouve une altération de la perfusion muqueuse par mesure spectrophotométrique de la saturation capillaire en oxygène de l'estomac chez 16 patients sous cœlioscopie pour des PIA peu élevées entre 8 et 12 mmHg [7]. Pour de telles valeurs de pression, il existe une augmentation du débit cardiaque (par augmentation du retour veineux), ce qui pourrait expliquer l'augmentation constatée du flux artériel mésentérique supérieur. C'est à partir de 20 mmHg qu'il existe une diminution notable du flux artériel et du pH intramuqueux.

Conséquences sur le système nerveux central

Pour certains patients obèses, l'HIA chronique a été reliée à la survenue d'hyperpression intracrânienne idiopathique. La correction chirurgicale de l'obésité permet de diminuer la PIA et la pression intracrânienne. Chez le porc, l'augmentation de la PIA de 0 à 25 mmHg fait passer la pression intracrânienne de 7 à 16 mmHg. Lorsque la transmission de la pression abdominale au thorax est abolie par une sternotomie, la pression intracrânienne reste inchangée. Chez l'homme, une étude chez des traumatisés crâniens montre une augmentation concomitante des PIA et intracrânienne. Constatant une élévation associée des pressions artérielle moyenne et veineuse centrale, les auteurs concluent à une hypertension intracrânienne liée à l'augmentation du compartiment veineux intracrânien. Cette hypothèse reliant élévation de pression abdominale – élévation de pression thoracique – diminution du retour veineux cave supérieur – élévation de la pression intracrânienne n'est pas clairement démontrée [8]. En clinique, une équipe nord-américaine a rapporté une série de 17 patients laparotomisés afin de diminuer une hypertension intracrânienne incontrôlable [9]. La diminution de l'HIA (passant de 27,5 mmHg avant à 17,5 mmHg après laparotomie) est concomitante à la baisse de la pression intracrânienne.

Clinique et cause [10, 11]

Au-delà d'un réel SCA où la pression crée des défaillances d'organe, l'HIA pourrait être un facteur supplémentaire d'agression et d'aggravation d'état précaire comme un choc septique ou une pancréatite grave. Une même valeur de PIA peut avoir des conséquences variables. Au cours d'un choc hémorragique, une HIA, même modérée, peut être un facteur de risque supplémentaire d'insuffisance rénale. Dans une étude prospective multicentrique portant sur 265 patients, Malbrain montre que la survenue d'une HIA au-delà de 12 mmHg au cours du séjour est un facteur indépendant de mortalité en réanimation (risque relatif de 1,85 avec un intervalle de confiance à 95 % entre 1,12 et 3,06). En pratique, il semble que des PIA inférieures à 12-15 mmHg soient peu parlantes cliniquement. Leurs conséquences physiologiques n'auront de conséquences que si des facteurs supplémentaires d'agression interviennent. Au-delà de 20 mmHg, l'HIA peut réaliser un réel SCA où les défaillances d'organe sont directement dues à l'hyperpression. Par ailleurs, l'HIA peut n'être qu'un épiphénomène aggravant qui participe aux défaillances d'organe préexistantes. Ces deux tableaux n'ont pas les mêmes causes et ne se présentent pas de la même manière cliniquement.

Le SCA primaire (l'HIA crée les défaillances) regroupe des causes abdominales telles que les traumatismes abdominaux, les hématomes rétropéritonéaux, les péritonites, pancréatites et complications postopératoires. Le tableau clinique associe classiquement une insuffisance rénale avec fréquente oligo-anurie, une acidose métabolique avec état de choc, une augmentation importante des pressions d'insufflation dans les voies aériennes supérieures en ventilation mécanique (augmentation de la pression de plateau). L'abdomen est alors un point d'appel clinique. Bien que la distension abdominale et la valeur du périmètre abdominale soient peu corrélées à la valeur de la PIA, l'abdomen est fréquemment distendu.

Le SCA secondaire (l'HIA semble participer aux défaillances sans en être la seule responsable) regroupe des causes telles que le choc septique, les chocs vasoplégiques avec syndrome de fuite capillaire, les brûlés. Le tableau clinique est bien souvent moins typique. Les défaillances sont expliquées par le contexte et la présence d'une HIA semble aggraver le pronostic de ces patients.

En pratique, les patients médicaux peuvent présenter jusqu'à 54 % d'HIA mais se compliquent plus rarement de réel SCA. En postopératoire d'une chirurgie aortique abdominale, le SCA est un diagnostic à évoquer devant un état de choc, une défaillance respiratoire ou une insuffisance rénale. Au cours de la réanimation du patient polytraumatisé, un SCA peut pérenniser un état de choc ou une insuffisance rénale alors même que l'hémorragie a pu être jugulée. Le principal facteur de risque démontré de SCA dans ce contexte est un remplissage vasculaire important (15 à 16 L de cristalloïdes dans les 24 premières heures).

Mesure de la PIA [12]

Détecter les patients avec une HIA pourrait permettre de prévenir la survenue de réel SCA. Ainsi, la mesure de la PIA au lit du patient est maintenant facilement réalisable en réanimation. Le principe commun à toutes les techniques est de mesurer la pression dans un organe contenu dans la cavité abdominale en admettant que la pression est intégralement transmise à cet organe. La méthode la plus utilisée est la mesure de la pression intravésicale (PIV) via un cathéter de Foley. Alors qu'aucune étude ne permet de démontrer la supériorité de la mesure par PIV, sa simplicité et sa reproductibilité au lit du patient en fait une méthode de choix. Le patient doit être porteur d'une sonde vésicale de Foley. Un système de prise de pression est connecté à une poche de 500 mL de soluté isotonique de NaCl placée dans une poche de contre-pression. Avec une asepsie rigoureuse, un angiocathéter de calibre 18 Gauge est inséré dans la membrane de prélèvement située sur la ligne de recueil des urines. Le respect du système clos de drainage des urines est ainsi assuré. L'aiguille de l'angiocathéter est retirée laissant le cathéter plastique en place dans la membrane et dirigé vers la vessie. La ligne de recueil des urines est clampée en aval du cathéter. L'adaptation d'une seringue graduée de 50 mL permet de remplir le contenu de la vessie avec du soluté isotonique de NaCl. Il est actuellement établi que le volume de liquide injecté

dans la vessie conditionne le résultat de la mesure. Un volume de 50 mL de soluté isotonique de NaCl permet une mesure fiable. Le système est purgé de manière à former une colonne liquide. Le zéro de la tête de pression est réalisé avec la pression atmosphérique à hauteur de la symphyse pubienne. Les vessies radiques, la chirurgie vésicale et les hématomes ou tumeurs comprimant localement la vessie peuvent altérer la compliance de la paroi vésicale. La PIV n'est donc pas fiable. Les mouvements respiratoires entraînent des oscillations de la courbe de PIA. La valeur à considérer est la valeur télé-expiratoire. Plusieurs autres techniques sont disponibles. Certaines permettent une mesure sans manipulation par un système de perfusion continue de la vessie ou par une mesure directe sur une colonne liquide.

Propositions thérapeutiques [13]

L'enjeu thérapeutique du SCA est de déterminer la responsabilité propre de l'augmentation de PIA dans la pérennisation des défaillances d'organe. Ainsi, hormis le traitement symptomatique des défaillances et spécifique de la cause de l'HIA, le traitement vise à diminuer la PIA. Dans le SCA primaire, le traitement est chirurgical. Bien que l'efficacité de la chirurgie apparaisse évidente, aucune étude prospective n'a démontré une amélioration de survie ou n'a précisé ces modalités (à partir de quelle valeur de pression ou quelle technique). Une première étape est l'incision de décharge de la paroi abdominale jusqu'à l'aponévrose musculaire. Geste simple, il peut être réalisé au lit du patient. La morbidité de ce geste est faible et ses conséquences esthétiques à distance minimes. La deuxième possibilité est une laparotomie exploratrice. Elle permet à la fois de traiter le SCA et d'en retrouver une cause. Malgré le traitement de la cause du SCA, la fermeture pariétale abdominale sous tension est fréquemment difficile. Plusieurs solutions existent : incisions de décharge, fermeture partielle par sac extensible pariétal (*Bogota bag*), laparostomie assistée de pansements aspiratifs.

Certaines méthodes « médicales » ont été développées pour diminuer la PIA sans avoir recours à la chirurgie. Aucune n'a démontré son intérêt dans une étude clinique humaine à effectif suffisant. Cependant, certaines méthodes paraissent simples et méritent d'être tentées dans l'attente d'un traitement chirurgical : sédation, curarisation, vidange du tube digestif.

Pronostic du SCA. En l'absence de traitement, le pronostic du SCA est réputé redoutable avec une mortalité entre 80 et 100 %.

Diarrhée aiguë en réanimation

La diarrhée est un symptôme fréquent chez les patients de réanimation. Généralement considérée comme mineure et sans conséquences notables, il est important de connaître ses facteurs de risque et les diagnostics les plus fréquents et les plus graves qui y sont associés. De même, le médecin-réanimateur doit pouvoir anticiper et traiter les conséquences métaboliques ou locales qui en résultent.

Définition et épidémiologie

Les définitions de la diarrhée utilisées sont peu précises et mal adaptées aux patients de réanimation. Classiquement, la diarrhée est définie comme l'émission de selles plus de 3 à 5 fois par jour ou supérieures à 200-300 g/250 mL par jour ou la constatation de selle(s) liquide(s) [14]. Le taux de concordance interobservateur est de seulement 75 %. Des outils à type de tables telles que celle du *King's College* de Londres permettraient vraisemblablement d'homogénéiser les pratiques (table disponible à cette adresse : www.kcl.ac.uk/stoolchart). L'incidence rapportée en réanimation est très variable allant de 2 à 95 %, l'incidence moyenne se situant entre 10 et 15 % [15]. Les causes les plus fréquentes de diarrhée en réanimation sont liées à l'instauration d'une nutrition entérale et aux antibiothérapies.

Étiologie des diarrhées survenant en réanimation

Les diarrhées peuvent être liées à différents mécanismes physiopathologiques : atrophie muqueuse par privation de nutriment ou ischémique, modification de la flore intestinale, hypersécrétion digestive ou trouble de la réabsorption au cours de phénomène inflammatoire et via des médiateurs tels que l'histamine, l'interféron ou la prostaglandine. Alors que les diarrhées communautaires sont le plus souvent liées à des pathologies infectieuses bénignes, la survenue de diarrhées en réanimation est le plus souvent d'origine iatrogène.

Nutrition entérale (NE)

La mise en route d'une alimentation par voie digestive expose au risque de diarrhée [16]. L'incidence de cette complication est également très variable, vraisemblablement aux alentours de 20-30 % et elle est à l'origine d'une augmentation de la durée de séjour et de la mortalité [16]. Parmi les facteurs de risque on retrouve : la dénutrition, une antibiothérapie large spectre qui modifie la flore bactérienne du tube digestif, l'interruption de la NE ou la nutrition parentérale exclusive qui met au repos le tube digestif et favorise l'atrophie muqueuse, la présence d'une infection non contrôlée, l'hypo-albuminémie (inférieure à 26 g/L) qui favorise l'augmentation des sécrétions digestives et le manque d'asepsie lors du maniement des poches de NE. La position de la sonde d'alimentation (gastrique ou post-pylorique) ne semble pas intervenir dans la fréquence des diarrhées. La prévention des diarrhées sous NE repose sur l'administration en continue de la NE par pompe automatique évitant les effets osmotiques liés à l'augmentation du débit de NE. L'osmolarité des solutés peut varier selon la concentration en carbohydrates non absorbables. La supplémentation entérale en vitamines, dont sont dépourvues les solutions de NE, permet également la régénération correcte de la muqueuse digestive et donc une meilleure absorption de l'alimentation.

Colite à *Clostridium difficile* (CD)

La colite pseudomembraneuse à CD est une complication potentiellement grave en réanimation. *Clostridium difficile* est une bactérie à Gram positif anaérobie génératrice de toxines A/B. Si le portage de CD est des plus communs (3 % de la population générale, 50 % des patients hospitalisés en long séjour), la sécrétion de toxines fait suite à la multiplication et l'activation de la bactérie consécutive à la perturbation de la flore digestive, en particulier par les antibiotiques. Les toxines vont conduire à une inflammation puis à une nécrose de la muqueuse digestive. L'incidence des infections à CD est proche de 4 %. C'est la plus fréquente des diarrhées infectieuses en réanimation. Dans 20 % des cas, la symptomatologie est un iléus et non une

diarrhée. Chez les patients de réanimation, la mortalité directement attribuable est de 6 %. Certaines souches particulièrement virulentes telles que la NAP1 peuvent causer des épidémies mortelles. Le diagnostic repose sur la détection de toxine A/B dans les selles. Dans les formes sévères imposant un traitement chirurgical, la recto sigmoïdoscopie objective des pseudomembranes caractéristiques. La tomodensitométrie abdominopelvienne permet le diagnostic des complications : perforation, ischémie étendue. Cliniquement, elle associe des douleurs abdominales, une fièvre et jusqu'au sepsis. Le toucher rectal peut retrouver des fausses membranes. Les facteurs de risque sont essentiellement l'âge avancé, le sexe (prédominance féminine), les hospitalisations prolongées en réanimation, et les facteurs influençant les modifications de flore bactérienne digestive : inhibiteurs de la pompe à proton (le milieu acide est fatal pour CD), NE, antibiothérapie. Le traitement repose sur une antibiothérapie orale par métronidazole ou par vancomycine en cas d'échec du traitement initial et si possible à une modification de l'antibiothérapie en cours pour des molécules à spectre plus étroit. Le recours à la chirurgie est exceptionnel. Les spores de CD étant particulièrement résistantes, les personnels de santé peuvent être à l'origine d'une propagation de la maladie ce qui implique en plus de la friction hydro-alcoolique un lavage soigneux au savon. Il faudra également être particulièrement vigilant au risque de récidive de la pathologie qui concerne près d'un tiers des patients.

Autres causes

Une fois éliminées les causes les plus fréquentes, plusieurs autres diagnostics doivent être évoqués. La « fausse diarrhée » liée à un syndrome occlusif ou un fécalome sera à rechercher en particuliers en réanimation post-chirurgie digestive. De même, les pathologies digestives aiguës et potentiellement graves comme l'ischémie mésentérique peuvent être à l'origine de diarrhée, en général sanglantes. En post-chirurgie viscérale, une diarrhée peut être observée du fait de la mise en place d'une stomie « haute » (avant réabsorption de l'eau dans le côlon par exemple) ou du fait d'une importante exérèse digestive. Les diarrhées peuvent être liées à la prise de différents traitements que ce soit du fait de leur excipient (sorbitol, lactulose) ou du fait de leur action sur la flore digestive comme par exemple les diarrhées associées aux antibiotiques (hors colite à CD) ou bien encore ceux altérant la muqueuse intestinale comme les chimiothérapies anticancéreuses. Certains traitements peuvent accélérer le transit comme les prokinétiques ou les hormones thyroïdiennes. L'hypo-albuminémie peut être à l'origine d'un œdème pariétal perturbant le fonctionnement digestif ou occasionnant une diarrhée exsudative. Pour finir, d'autres pathogènes peuvent être liés à l'apparition de diarrhées comme *Staphylococcus aureus*, *Klebsiellaoxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa*, certains rotavirus ou norovirus. Les diarrhées invasives surviennent rarement en réanimation et doivent conduire à la réalisation de coprocultures.

Prise en charge

Retentissement hydro-électrolytique

La déshydratation est la principale complication métabolique de la diarrhée et doit être activement corrigée au moyen de soluté de remplissage. Elle peut se manifester par une chute tensionnelle, la constitution d'un état de choc, la survenue d'une insuffisance rénale d'allure fonctionnelle ou une hémoconcentration. La diarrhée peut entraîner une acidose métabolique par perte de bicarbonates et des hypokaliémies.

Antidiarrhéiques

Les antidiarrhéiques oraux comme le lopéramide ont une efficacité certaine comme traitement de la diarrhée et seront prescrits répartis sur la journée et après chaque selle liquide, après avoir éliminé une diarrhée secondaire à un pathogène entéro-invasif. Le rocécadotril pourrait limiter l'apparition d'iléus secondaire, toutefois ce traitement n'a pas clairement montré son efficacité chez le patient adulte de réanimation. Selon les cas, les inhibiteurs de la pompe à proton ou la somatostatine en diminuant le volume des sécrétions digestives permettent de diminuer les débits de stomies proximales.

Probiotiques

La prophylaxie des diarrhées par des levures fait débat dans la littérature. Le concept repose sur le maintien d'une flore digestive variée et la préservation du système immunitaire. Jusqu'à présent, seuls les patients sous NE semblent pouvoir bénéficier de ce type de traitement, notamment par des levures comme *Saccharomyces boulardii* [17]. La survenue de fungémies au cours de son utilisation a rendu ce traitement obsolète. Les prébiotiques tels que les fructo-oligosaccharides, bien qu'augmentant chez le volontaire la concentration de bifidobactéries, n'ont pas montré de bénéfice en réanimation.

Retentissement local

La diarrhée favorise les irritations qui font le lit d'infections cutanées, la colonisation et l'infection liée aux cathéters fémoraux.

Troubles de la motricité digestive en réanimation

Bien que souvent négligés, les troubles de la motricité gastro-intestinale sont fréquemment retrouvés chez les patients de réanimation. Dans la majorité des cas, cette dysmobilité se manifeste par un ralentissement de la motilité digestive. Mais une hypermotilité peut également être à l'origine de diarrhées et de vomissements. L'inhibition de la motricité digestive peut toucher le tractus digestif dans son ensemble ou affecter uniquement une région du tube digestif (œsophage, estomac, grêle et côlon). Ces troubles de la motricité digestive survenant chez les patients de réanimation sont à l'origine d'une augmentation de la morbimortalité compte tenu de plusieurs complications dont notamment l'intolérance à l'alimentation entérale. La compréhension des différents mécanismes en cause peut permettre une réponse thérapeutique adaptée afin de diminuer la survenue de complications.

Physiologie de la motilité intestinale

Le péristaltisme résulte de la contraction circulaire et longitudinale des fibres musculaires lisses du tube digestif. Il permet la progression du bol alimentaire. La motilité interdigestive ou MMC (*migrating motor complex*) débute quelques heures après le passage du bol alimentaire dans l'estomac. Il permet sa progression dans l'intestin grêle. Le MMC présente trois phases cycliques :

une période de quiescence (45-60 minutes), des contractions irrégulières non propagées (30-45 minutes), et une activité propulsive intense et régulière (5-15 minutes). Cette motilité gastro-intestinale est régulée par le système nerveux intrinsèque entérique [plexus mésentérique (plexus d'Auerbach) et plexus sous-muqueux (plexus de Meissner)] et par le système nerveux extrinsèque (système autonome parasympathique favorisant la motricité intestinale modulé par le système orthosympathique). De nombreux neuromédiateurs interviennent dans la régulation paracrine : acétylcholine et sérotonine pour les systèmes activateurs ; noradrénaline, dopamine et monoxyde d'azote pour les systèmes inhibiteurs. La motiline et la somatostatine interviennent dans le contrôle humoral de la motilité digestive.

Troubles globaux de la motricité digestive

L'incidence des troubles globaux de la motricité digestive varie entre 15 % à 83 % selon le type de patient et le critère diagnostique utilisé allant d'un ralentissement du transit intestinal de 3 à 9 jours selon les études. Cet iléus fonctionnel est fréquemment décrit chez les patients en période postopératoire, mais existe également chez les patients de réanimation. Il pourrait exister une corrélation entre iléus et dysfonction d'organe, durée de ventilation mécanique et durée prolongée d'hospitalisation [18, 19]. Une nutrition entérale précoce pourrait favoriser le retour à une motricité digestive efficace. Chez les patients sous ventilation mécanique, l'activité MMC est complètement absente au niveau de l'antre et débute dans le duodénum. Les contractions péristaltiques de la phase 3 tendent à être rétrogrades ce qui perturbe fortement le transit intestinal. Cet iléus entraîne une stagnation et une pullulation microbienne qui favoriserait la translocation bactérienne [18, 19].

De nombreux médicaments couramment utilisés en réanimation interfèrent directement avec la motricité digestive. Ainsi, les opioïdes et les agonistes alpha-2-adrénorécepteurs (comme la clonidine) inhibent la motricité digestive. Les catécholamines, principalement la dopamine, ont montré un effet dose-dépendant sur la motricité de l'intestin grêle in vitro. De même, la perfusion de fluide et d'électrolytes en excès aggrave les troubles de la motricité digestive par la constitution d'œdèmes splanchniques. La durée de l'iléus semble en revanche réduite par la perfusion de magnésium et de potassium.

Troubles de la vidange gastrique

Les troubles de la vidange gastrique affectent 50 % des patients sous ventilation mécanique et 80 % des traumatisés crâniens [20]. De nombreux facteurs ralentissent la vidange gastrique en réanimation : état de choc, traumatisme crânien ou médullaire, polytraumatisme, brûlure grave, anomalies métaboliques (hyperglycémie, uricémie, hypokaliémie), remplissage vasculaire important [21]. Bien que les mécanismes ne soient pas tous connus, plusieurs hypothèses physiopathologiques existent : hypomotilité antrale, inhibition d'une boucle de *feedback* provenant du tube digestif proximal, ou relargage par les nutriments de peptides neuro-endocrines comme la cholécystokinine et la sérotonine.

Afin d'éviter des régurgitations et des vomissements, facteurs de risque d'inhalation, de pneumonie et de dénutrition, certains auteurs ont proposé de surveiller en réanimation chez les patients ventilés les volumes résiduels gastriques. L'augmentation du volume résiduel gastrique pourrait être un facteur d'allongement de la durée de séjour en réanimation et d'augmentation de la mortalité [22]. Une adaptation du débit de l'alimentation entérale aux volumes des résidus gastriques ou l'utilisation de médicaments prokinétiques peuvent alors être utilisées afin de réguler le transit digestif du haut appareil. La controverse existe sur le sujet avec plusieurs interrogations : quel volume résiduel d'intervention ? Quel prokinétique utiliser ? Le seuil critique permettant de conclure à une intolérance digestive haute est variable dans la littérature. Le risque d'inhalation semble plus élevé en cas de volume résiduel gastrique > 250 mL, ou de deux volumes résiduels > 200 mL. Mais dans une étude multicentrique, la tolérance de volumes résiduels de 500 mL n'entraînait pas d'augmentation des complications [23]. Les études cliniques portant sur l'utilisation de prokinétiques sont hétérogènes que ce soit pour l'érythromycine ou pour le métoclopramide. Certains travaux ont montré une légère supériorité de l'érythromycine sur le métoclopramide en termes de vidange gastrique. Un effet synergique de l'utilisation des deux médicaments a été observé par rapport à l'érythromycine seule, ainsi qu'une prolongation de l'effet 7 jours après l'administration. Cependant, la question de la sélection de germes résistants sous érythromycine à faible dose reste débattue. Certaines études en cours testant la surveillance du volume résiduel versus l'absence de surveillance systématique reviennent sur l'intérêt de la surveillance du volume résiduel gastrique. En cas de difficulté persistante de mise en route d'une alimentation entérale, l'insertion d'une sonde post-pylorique est possible. En effet, une sonde post-pylorique, en association avec une position proclive de 30 ° du patient, pourrait diviser par deux les inhalations et les pneumonies sans améliorer les apports caloriques (arrêts fréquents de la nutrition entérale en réanimation) [24].

Pseudo-obstruction colique aiguë (POCA) ou syndrome d'Ogilvie [25]

Il s'agit d'une dilatation colique aiguë qui survient, sans obstruction mécanique, sur un côlon antérieurement sain. Les principaux facteurs prédisposant sont les traumatismes graves, les infections sévères, les brûlures graves, de nombreux médicaments favorisants le ralentissement du transit (opiacés, hypnotiques, antidépresseurs...). Il existe de nombreuses hypothèses physiopathologiques pouvant expliquer ce ralentissement de la motricité digestive : inhibition de la contractilité colique par l'activation de mécanorécepteurs, hyperactivité sympathique et neuro-endocrine, libération de NO. Les signes cliniques associés sont variables : douleurs abdominales (83 %), nausées (63 %), vomissements (57 %), diarrhée (43 %), arrêt des gaz et des matières, absence de défense et de contracture, ampoule rectale vide au toucher rectal. L'abdomen sans préparation montre une dilatation diffuse du côlon avec des haustrations coliques normales, contrairement au côlon toxique. Le diamètre cæcal ou colique radiologique retenu historiquement est de 9 cm [26]. La tomodensitométrie abdominale avec injection de produit de contraste est l'examen clef aujourd'hui pour établir le diagnostic de POCA, éliminer ses diagnostics différentiels ou ses complications (perforation digestive avec pneumopéritoine, épaississement inflammatoire de la graisse adjacente, ischémie mésentérique, souffrance pariétale). Le traitement repose sur

des mesures symptomatiques : arrêt de tout apport entéral, arrêt ou diminution des facteurs favorisants, correction des désordres hydro-électrolytiques. L'intérêt de l'utilisation de fibres alimentaires sur le transit n'a pas été démontré à l'heure actuelle. La pose d'une sonde gastrique en aspiration peut permettre de diminuer l'air intragastrique et le risque de vomissements. La mise en place d'une sonde rectale peut également permettre de diminuer la distension colique, mais son efficacité n'a pas été démontrée. Les laxatifs (surtout les osmotiques comme le lactulose) sont contre-indiqués en cas de POCA car ils favorisent la production de gaz par la fermentation bactérienne, qui participe à une augmentation de la pression abdominale. La néostigmine constitue à l'heure actuelle le traitement médicamenteux de référence de la POCA après élimination par la tomodensitométrie de tout obstacle ou complication. De nombreuses études ont montré son efficacité chez plus de 80 % des patients [27]. L'exsufflation endoscopique présente un taux de succès de décompression colique non négligeable (70-80 %), avec un taux de récurrence de 20-40 %. Il s'agit d'un geste parfois techniquement difficile avec un risque de perforation de 2 % qui doit être réalisé par un opérateur expérimenté. Il a l'avantage de pouvoir examiner la muqueuse digestive à la recherche d'une souffrance ischémique. D'autres mesures invasives ont été proposées sans démontrer de bénéfice comme le drainage percutané du cæcum ou la décompression par cæcostomie sous contrôle radiologique. La laparoscopie doit être réservée aux complications de la POCA ou aux échecs de traitement endoscopique. Sa morbimortalité importante (entre 30-60 %) est probablement lié à ses indications portées chez des patients avec défaillances d'organe.

La mortalité est élevée mais dépend de la rapidité de mise en route des mesures thérapeutiques : 15 % en cas de décompression précoce versus 44 % en cas de perforation ou d'ischémie digestive. Le risque de perforation digestive (perforation diastatique du cæcum) est d'environ 3 %. Les facteurs favorisants sont un diamètre cæcal de plus de 12 cm, un âge élevé et une durée de distension de plus de 6 jours. Il est important d'éliminer les diagnostics différentiels que sont le mégacôlon toxique secondaire à une infection à *Clostridium difficile*, une obstruction mécanique ou l'iléus postopératoire.

Agents prokinétiques

Les données cliniques concernant les agents prokinétiques chez les patients de réanimation restant pauvres, seuls les principaux médicaments utilisés en réanimation sont décrits dans les paragraphes suivants.

La néostigmine est un agent cholinergique qui a des effets opposés aux catécholamines et aux opioïdes au niveau des neurones entériques. Elle inhibe l'acétylcholinestérase et active ainsi les récepteurs muscariniques M2 intestinaux. La néostigmine n'améliore pas la coordination antroduodénale mais elle augmente les sécrétions gastriques et digestives. Expérimentalement et à faibles concentrations, elle a un effet prokinétique mais les fortes concentrations entraînent un blocage du péristaltisme [28]. Les effets secondaires et notamment la bradycardie semblent moins marqués en cas d'administration continue.

Le métoclopramide est un antagoniste du récepteur dopaminergique D2. La stimulation des récepteurs de la dopamine entraîne une réduction de la libération de l'acétylcholine, ce qui diminue la motricité digestive et la coordination antroduodénale. Le métoclopramide est responsable d'effets secondaires importants liés à son action sur les récepteurs dopaminergiques centraux en franchissant la barrière hémato-encéphalique (dystonie, dyskinésie, hallucinations...). Il s'agit aussi d'un agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT4 et antagoniste des récepteurs 5-HT3. La stimulation de ces récepteurs augmente la motilité du duodénum et du grêle.

Le dompéridone possède des propriétés antidopaminergiques périphériques identiques au métoclopramide mais n'a pas d'effets sur le système nerveux central.

L'érythromycine est un agoniste des récepteurs de la motiline. Cette dernière est une hormone sécrétée par les cellules entérochromaffines de l'endothélium intestinal. Elle stimule les contractions interdigestives antrales et duodénales. Il existe une tachyphylaxie limitant son efficacité dans la durée. L'érythromycine possède des effets anti-arythmique de classe III et peut induire un allongement du QT, voire des torsades de pointe, de façon dose-dépendante. Elle présente également de nombreuses interactions médicamenteuses (avec le vérapamil, les statines, les AVK...) pouvant limiter son utilisation.

Lésions digestives de stress potentiellement hémorragiques en réanimation

La plupart des lésions potentiellement hémorragiques du tube digestif demeurent asymptomatiques. La grande diversité des critères diagnostiques rend la littérature difficile à interpréter. Cependant, il semble admis que ces lésions sont rarement symptomatiques, que l'hémorragie puisse se définir par la nécessité d'une transfusion sanguine d'au moins 2 unités globulaires par 24 heures associée à une preuve endoscopique de lésion hémorragique et enfin que ces lésions sont exceptionnellement responsables directement du décès des patients.

Anatomiquement, les lésions les plus fréquentes sont retrouvées dans le fundus mais le duodénum, le reste de l'estomac et l'œsophage peuvent être aussi le siège de lésions. Habituellement plutôt superficielles, ces lésions peuvent prendre tous les aspects de la classification de Forrest, peuvent être uniques ou multiples jusqu'à prendre l'aspect d'une lésion érosive étendue sans muqueuse saine [29].

L'origine de ses lésions est multifactorielle. L'ischémie digestive locale semble jouer un rôle majeur en créant des zones d'hypoperfusion muqueuse devenant plus sensibles à l'agression acide de la cavité digestive. Il existe une rupture de l'équilibre entre les facteurs de défense de la muqueuse digestive et les facteurs d'agression. Il n'existe pas d'argument pour incriminer *Helicobacter pylori* dans la physiopathologie des lésions digestives de stress [30]. Ainsi, son éradication n'a actuellement pas sa place en réanimation que les lésions soient symptomatiques ou non.

Épidémiologie

Il existe une grande disparité d'incidence dans la littérature. L'hétérogénéité des définitions des lésions digestives et de l'hémorragie, la grande diversité des populations étudiées et la

rigueur méthodologique très aléatoire expliquent ces variations. Les études anciennes (avant 2000) retrouvent une incidence d'hémorragie de 1 à 75 % des patients. Actuellement, lorsque l'hémorragie a un retentissement clinique avec une confirmation endoscopique, l'événement est rare avec une incidence inférieure à 1 % [31].

Clinique

La plupart des lésions digestives de stress restent asymptomatiques. Le diagnostic de certitude est fait par l'endoscopie digestive haute. Celle-ci est généralement motivée par une déglobulisation, une hémorragie extériorisée (hématémèse ou méléna) ou par des manifestations plus frustres : augmentation de l'urée témoignant de la dégradation digestive de l'hémoglobine ou intolérance digestive [32].

De nombreux facteurs de risque de survenue d'une hémorragie liée à une lésion du tube digestif en réanimation ont été décrits : brûlures étendues, infections sévères, traumatisme crânien, polytraumatisme, antécédents d'ulcère, défaillance multiviscérale, état de choc, insuffisance rénale ou hépatique, coagulopathie, ventilation mécanique. La plupart n'ont pas été validés par des études cliniques rigoureuses permettant d'écarter les facteurs confondants. Plus qu'un facteur précis, il semble que la gravité du patient soit le principal facteur influençant l'apparition de lésions digestives. Pour ce qui est de l'hémorragie digestive liée à ces lésions, une analyse multivariée montre deux facteurs favorisants : le recours à la ventilation mécanique pendant au moins 48 heures (odds ratio à 15,6) et la présence d'une coagulapathie (définit par une thrombopénie < 50 000/mm^3, un INR > 1,5 ou un TCA > 2,5 fois le témoin) (odds ratio à 4,3) [32].

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des hémorragies secondaires aux lésions digestives de stress repose sur le traitement symptomatique de l'hémorragie (transfusion sanguine, remplissage vasculaire voire soutien par catécholamine) associé au traitement endoscopique. Ses lésions n'ont pas de particularité de traitement en comparaison avec les ulcères peptiques. Le recours au traitement chirurgical est rare.

La prévention concerne les hémorragies et non les lésions en elles-mêmes qui sont précoces et difficile à prévenir de par leur physiopathologie multifactorielle. Le traitement des défaillances d'organes et de l'hypoperfusion muqueuse pourrait favoriser la cicatrisation des lésions. Aucune prophylaxie n'a démontré son intérêt chez tous les patients admis en réanimation. Il semble raisonnable de réserver une éventuelle prévention aux patients les plus à risque tels que les patients sous ventilation mécanique au moins 48 heures et/ou avec des troubles de la coagulation [32].

Les anti-acides, mélanges d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, nécessitent une administration horaire, une surveillance du pH gastrique et sont peu efficaces. Leur utilisation est devenue anecdotique.

Le sucralfate est un protecteur de la muqueuse gastrique administrable uniquement par voie digestive. Il augmente la sécrétion de prostaglandines locales, qui, favorisant le débit sanguin muqueux, pourraient améliorer la protection muqueuse. Le sucralfate diminue l'activité peptique sans modifier la sécrétion acide.

Les antagonistes des récepteurs à l'histamine (anti-H2) diminuent l'activité peptique et sont protecteurs de la muqueuse. La cimétidine et la famotidine sont les deux molécules les plus utilisées.

De nombreuses études, complétées par des méta-analyses, ont tenté de démontrer l'efficacité de ces molécules en les comparants entre elles ou contre placebo. Les méthodologies parfois peu rigoureuses, les définitions hétérogènes expliquent en partie les résultats négatifs ou contradictoires.

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont de puissants antisécréteurs dont l'efficacité dans le traitement des lésions peptiques est démontrée. En réanimation, leur efficacité sur la prévention des lésions de stress et de leurs complications hémorragiques n'est pas démontrée faute d'étude prospective randomisée et contre placebo [33]. La seule étude disponible n'utilise pas le critère diagnostique endoscopique et augmente donc artificiellement l'incidence de l'événement hémorragique [34].

La prévention des hémorragies par la nutrition entérale est retrouvée par différentes études sans que la physiopathologie ne soit clairement élucidée [35]. Il existe probablement un effet protecteur de la muqueuse pas la solution de nutrition entérale [36].

Conclusion

Alors que les lésions digestives de stress en réanimation semblent fréquentes et précoces, leur principale complication, les hémorragies digestives, sont rares et exceptionnellement associées à une surmortalité. Les deux facteurs de risque d'hémorragie sont la ventilation mécanique maintenue au-delà de 48 heures et la présence de troubles de la coagulation. Le traitement prophylactique des hémorragies a peu d'intérêt devant la faible incidence de l'événement. Aucune molécule n'a démontré son intérêt et ne peut être recommandée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Malbrain M, Cheatham ML, Kirkpatrick AW, Sugrue M, Parr M, De Waele J, et al. Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. I. Definitions. Intensive Care Med. 2006;32:1722-32.
2. Chiu AW, Chang LS, Birkett DH, Babayan RK. The impact of pneumoperitoneum, pneumoretroperitoneum, and gasless laparoscopy on the systemic and renal hemodynamics. J Am Coll Surg. 1995;181:397-406.
3. Cheatham ML, Malbrain M. Cardiovascular implications of abdominal compartment syndrome. Acta Clinica Belgica. 2007;62:98-112.
4. Pelosi P, Quintel M, Malbrain M. Effect of intra-abdominal pressure on respiratory mechanics. Acta Clinica Belgica. 2007;62:78-88.
5. Samel ST, Neufang T, Mueller A, Leister I, Becker H, Post S. A new abdominal cavity chamber to study the impact of increased intra-abdominal pressure on microcirculation of gut mucosa by using video microscopy in rats. Crit Care Med. 2002;30:1854-8.
6. Polat C, Arikan Y, Vatansev C, Akbulut G, Yilmaz S, Dilek FH, et al. The effects of increased intra-abdominal pressure on colonic anastomoses. Surg Endosc. 2002;16:1314-9.
7. Schwarte LA, Scheeren TW, Lorenz C, De Bruyne F, Fournell A. Moderate increase in intra-abdominal pressure attenuates gastric mucosal oxygen saturation in patients undergoing laparoscopy. Anesthesiology. 2004;100:1081-7.
8. Josephs LG, Este-McDonald JR, Birkett DH, Hirsch EF. Diagnostic laparoscopy increases intracranial pressure. J Trauma. 1994;36:815-8; discussion 818-9.

9. Joseph D, Dutton R, Aarabi B, Scalea T. Decompressive laparotomy to treat intractable intracranial hypertension after traumatic brain injury. J Trauma. 2004;57:687-93.
10. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Wilmer A, Brienza N, Malcangi V, et al. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. Intensive Care Med. 2004;30:822-9.
11. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Bihari D, Innes R, Ranieri VM, et al. Incidence and prognosis of intra-abdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. Crit Care Med. 2005;33:315-22.
12. Malbrain ML. Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. Intensive Care Med 2004;30:357-71.
13. Cheatham ML, Malbrain M, Kirkpatrick AW, Sugrue M, Parr M, De Waele J, et al. Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. II. Recommendations. Intensive Care Med. 2007;33:951-62.
14. Thomas PD, Forbes A, Green J, Howdle P, Long R, Playford R, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition. Gut. 2003;52(Suppl5):v1-15.
15. Reintam A, Parm P, Kitus R, Kern H, Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. Acta Anaesthesiol Scand. 2009;53:318-24.
16. Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The nutritional and metabolic working group of the spanish society of intensive care medicine and coronary units. Crit Care Med. 1999;27:1447-53.
17. Bleichner G, Blehaut H, Mentec H, Moyse D. Saccharomyces boulardii prevents diarrhea in critically ill tube-fed patients. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. Intensive Care Med. 1997;23:517-23.
18. Mostafa SM. Constipation and its implications in the critically ill patient. Br J Anaesth. 2003;91:815-9.
19. Nassar AP Jr, da Silva FM, de Cleva R. Constipation in intensive care unit: incidence and risk factors. J Crit Care. 2009;24:630e9-12.
20. Ritz MA. Delayed gastric emptying in ventilated critically ill patients: measurement by 13 C-octanoic acid breath test. Crit Care Med. 2001;29:1744-9.
21. Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, Bryant LK, Burgstad C, Ching K, et al. The effects of sedation on gastric emptying and intra-gastric meal distribution in critical illness. Intensive Care Med. 2008;34:454-60.
22. Mentec H, Dupont H, Bochetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. Crit Care Med. 2001;29:1955-61.
23. Montejo JC. Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. Intensive Care Med. 2010;36:1386-93.
24. Metheny NA, Davis-Jackson J, Stewart BJ. Effectiveness of an aspiration risk-reduction protocol. Nurs Res. 2010;59:18-25.
25. De Giorgio R, Knowles CH. Acute colonic pseudo-obstruction. Br J Surg. 2009;96:229-39.
26. Davis L, Lowman RM. An evaluation of cecal size in impending perforation of the cecum. Surg Gynecol Obstet. 1956;103:711-8.
27. Ponec RJ, Saunders MD, Kimmey MB. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. N Engl J Med, 1999;341:137-41.
28. Fruhwald S, Herk E, Hammer HF, Holzer P, Metzler H. Differential reversal of drug-induced small bowel paralysis by cerulein and neostigmine. Intensive Care Med. 2004;30:1414-20.
29. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. Lancet. 1974;ii:394-7.
30. Caldwell CB, Ricotta JJ. Changes in visceral blood flow with elevated intra-abdominal pressure. J Surg Res. 1987;43:14-20.
31. Maury E, Tankovik J, Ebel A, Offenstadt G, Parisian group of the upper gastrointestinal bleeding survey. An observational study of upper gastrointestinal bleeding in intensive care units: is Helicobacter pylori the culprit? Crit Care Med. 2005;33:1513-8.
32. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. N Engl J Med. 1994;330:377-81.
33. Faisy C, Guerot E, Diehl JL, Iftimovici E, Fagon JY. Clinically significant gstrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis. Intensive Care Med. 2003;29:1306-13.
34. Conrad SA, Gabrielli A, Margolis B, Quartin A, Hata JS, Frank WO, et al. Randomized double blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the preventionof upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Crit Care Med. 2005;33:760-5.
35. Pingleton SK, Hadzima SK. Enteral alimentation and gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated patients. Crit Care Med. 1983;11:13-6.
36. Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millenium: a systematic and meta-analysis. Crit Care Med. 2010;38:2222-8.

NUTRITION DES PATIENTS 77

Thierry SEGUIN, Stéphanie RUIZ et Jean-Marie CONIL

La prise en charge nutritionnelle reste un des éléments clés de la réanimation des patients présentant une agression quelle que soit sa cause. Cette démarche reste encore victime d'un « immense préjugé ». Pour assurer le fonctionnement normal d'un organisme, l'alimentation constitue une étape physiologique indispensable. Cependant, la réanimation nutritionnelle est encore trop souvent considérée comme secondaire bien que les données de la littérature soient démonstratives. Le déficit énergétique cumulé est à l'origine d'une augmentation de la morbi-mortalité en réanimation [1] et la prévalence des infections nosocomiales est majorée chez les patients les plus dénutris [2]. Des données récentes ont par ailleurs montré l'impact de la qualité de l'alimentation sur le pronostic de nos patients [3, 4].

Après avoir rendu compte des altérations métaboliques liées à l'agression, nous développerons les modalités pratiques ainsi que le suivi de la réanimation nutritionnelle en décrivant les particularités des situations cliniques les plus fréquentes.

Agression tissulaire aiguë : modification du métabolisme et impact nutritionnel

Au cours d'une agression tissulaire aiguë, quelle qu'en soit l'étiologie, l'organisme va mettre en place une réponse adaptée appelée syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) dont l'objectif ultime est sa survie. Elle se traduit par une réaction immunitaire cytokinique, hormonale et neuro-endocrine. La réponse métabolique va se faire aux dépens de l'anabolisme. Le métabolisme adaptatif à l'agression est caractérisé par un emballement du catabolisme pour pouvoir répondre à l'accroissement de la demande notamment énergétique. On observe alors une réorientation des voies métaboliques aux dépens de la synthèse protéique.

Au décours d'une agression tissulaire aiguë, après une brève phase de sidération marquée par une diminution du métabolisme de base, succède une phase hypercatabolique. Les hormones de contre-régulations, ainsi que l'activation des cascades pro- et anti-inflammatoires, génèrent un emballement du processus catabolique. Ce processus, d'intensité variable en fonction de la sévérité de l'agression tissulaire, est aussi fonction des thérapeutiques utilisées ou des antécédents du patient. En cas de survie, un processus anabolique de cicatrisation long et souvent incomplet se met en place.

Les cytokines produites par les cellules de l'immunité ont un impact métabolique bien connu pour les cytokines pro-inflammatoires. L'IL-1 a une action pyrogène. Le TNF-α induit le développement de la cachexie en favorisant l'hypercatabolisme protéique, en inhibant la néoglucogenèse et en modifiant le métabolisme lipidique [5]. Les cytokines anti-inflammatoires ont probablement aussi un rôle propre au delà du seul fait de s'opposer à l'action des cytokines pro-inflammatoires.

Conséquences métaboliques induites par la réponse à l'agression tissulaire

Les variations du métabolisme énergétique sont difficiles à apprécier. En effet, alors que la réponse immunitaire et inflammatoire ainsi que certains traitements (corticoïdes, catécholamines) tendent à augmenter la dépense énergétique de base, les modalités thérapeutiques mises en place (sédation, analgésie, ventilation, par exemple) tendent à la diminuer. Cette dépense énergétique de base présente une grande variabilité intra- et interindividuelle, mais aussi au cours du temps (variabilité interoccasion).

Au cours de l'agression tissulaire aiguë, le métabolisme protéique est caractérisé par un renouvellement protéique important avec déviation du métabolisme vers des organes comme l'intestin ou le foie aux dépens notamment des muscles squelettiques.

Cette protéolyse musculaire intense permet la libération d'acides aminés qui pourront être utilisés comme précurseurs, soit pour la néoglucogenèse pour fournir de l'énergie, soit pour la synthèse de médiateurs inflammatoires ou d'immunoglobulines pour répondre à l'agression.

La conséquence est une fonte musculaire intense si les besoins protéiques quantitatifs mais aussi qualitatifs ne sont pas couverts. Des anomalies structurelles et fonctionnelles de ces muscles, entraînent alors une diminution de la force musculaire périphérique mais aussi diaphragmatique et des difficultés de sevrage respiratoire ou de réhabilitation des patients. Cette protéolyse touche également l'intestin en compromettant l'intégrité de la barrière intestinale.

Le métabolisme lipidique s'oriente vers la production d'énergie pour répondre à l'augmentation des besoins. Les triglycérides endogènes stockés dans les cellules adipeuses et les triglycérides exogènes des chylomicrons sont libérés pour être hydrolysés, augmentant la concentration plasmatique en acides gras libres et en glycérol. Dans le même temps, la réestérification des acides gras au sein du tissu adipeux est inhibée. Les acides gras fourniront

l'énergie nécessaire aux différents tissus après oxydation. Au niveau hépatique, le glycérol est, lui, transformé en glucose grâce à la néoglucogenèse.

Les modifications du métabolisme glucidique ont pour résultat une hyperglycémie. La production hépatique est augmentée à la fois par accélération de la glycogénolyse mais aussi par néoglucogenèse des acides aminés et du glycérol libérés par protéolyse et lipolyse. Dans le même temps, la consommation au sein des tissus insulinodépendants est diminuée. Cet état d'insulinorésistance s'explique par une diminution du nombre de transporteur GLUT-4 et par une altération de la transduction cellulaire du signal insulinique en lien avec une inhibition spécifique de certains médiateurs pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1, IL-6) [6, 7, 8, 9]. La réponse hyperglycémique est liée à la réponse neuro-hormonale :

– le glucagon est une hormone hyperglycémiante qui augmente la production de glucose par le foie ;

– les catécholamines activent la production de glucose et inhibent la sécrétion d'insuline ;

– le cortisol augmente la néoglucogenèse.

La captation du glucose est, en revanche, augmentée dans les tissus non insulinodépendants par augmentation de l'expression de GLUT-1. C'est le cas notamment des cellules immunitaires qui ont des besoins en substrats énergétiques importants pour répondre à leur activation [8].

Au total, l'agression tissulaire aiguë s'accompagne d'une modification du métabolisme vers le catabolisme avec protéolyse, lipolyse et hyperglycémie. Le but est non seulement de fournir l'énergie mais aussi les substrats nécessaires à la réponse immunitaire et inflammatoire. L'intestin est l'organe fondamental de par son impact majeur sur la dénutrition et ses conséquences, mais aussi en tant que cible thérapeutique.

L'objectif de l'alimentation artificielle est de permettre de répondre à l'agression aiguë en évitant la perte de la masse maigre, la diminution des défenses immunitaires et les complications métaboliques, tout en modulant la réponse inflammatoire et/ou en régulant le stress oxydatif.

Dénutrition et conséquences de la dénutrition en réanimation

Une des principales complications de la dénutrition est la perte de la masse maigre suite à la protéolyse intense. Elle concerne essentiellement les cellules à renouvellement rapide comme l'entérocyte, les cellules immunitaires circulantes et les cellules musculaires. La protéolyse est souvent associée à une immobilisation et à une altération de l'innervation musculaire par des processus inflammatoires ou ischémiques. La conséquence est une perte de la masse musculaire de près de 10 à 20 % par semaine, mais aussi des modifications cellulaires et architecturales des fibres musculaires [10, 11]. Il en résulte des difficultés de sevrage respiratoire par dysfonction diaphragmatique et des altérations de la force motrice avec des tableaux de neuromyopathie. L'augmentation de la dépense énergétique associée à une diminution importante des apports crée rapidement un déficit cumulé important en quelques jours. Il est démontré que ce déficit est responsable d'une augmentation de la mortalité, mais aussi du risque infectieux ou de la durée de séjours en réanimation [12]. De plus, son intensité est corrélée à la morbi-mortalité [1, 13, 14]. Chez les patients chirurgicaux, ce déficit est responsable de retards de cicatrisation, d'une augmentation de l'incidence des fistules digestives et des infections du site opératoire. Le tube digestif agressé est particulièrement vulnérable à la dénutrition, avec diminution du renouvellement des entérocytes, augmentation de la perméabilité et diminution des défenses locales. Il serait donc responsable du phénomène de translocation bactérienne et de l'aggravation des défaillances multiviscérales par amplification de la réponse inflammatoire [15, 16].

Évaluation et surveillance du bilan nutritionnel

L'évaluation de l'état nutritionnel est difficile en réanimation. Les marqueurs clinicobiologiques sont souvent pris à défaut car ils sont rarement spécifiques de l'état nutritionnel des patients surtout en phase aiguë (variation volémique, œdème, inflammation). Cependant, il est fondamental d'en suivre l'évolution pour apprécier l'état nutritionnel au cours du séjour et donc l'efficacité de la renutrition.

L'appréciation de l'état nutritionnel à l'admission est basée sur des critères simples comme le poids et la taille (calcul de l'indice de masse corporelle ou IMC), la notion de perte de poids, mais aussi des critères biologiques tels que l'albuminémie, la transthyrétinémie (pré-albumine). Dans les situations d'insuffisance hépatique aiguë et dans les carences sévères en vitamine A et en zinc, ces paramètres biologiques sont d'interprétation difficile. On peut utiliser des critères composites comme l'indice de Buzby qui prend en compte l'albuminémie et la perte de poids et qui est donc plus sensible pour détecter une dénutrition notamment en péri-opératoire.

Formule de Buzby ou *nutritionnal risk index* (NRI) :

$$NRI = [1{,}519 \times \text{albumine (g/L)}] + [41{,}7 \times \text{poids à l'admission/poids habituel}]$$

L'appréciation de ces différents paramètres clinicobiologiques permet d'évaluer l'intensité de la dénutrition (Tableau 77-I) et de mettre en place un protocole de soins nutritionnels. L'arbre décisionnel du Programme national nutrition santé peut être utilisé pour rédiger un protocole de service (Figure 77-1).

Tableau 77-I Critères clinicobiologiques d'appréciation de l'intensité de la dénutrition.

	Dénutrition modérée	*Dénutrition sévère*
Perte de poids en 1 mois (en %)	5-10	> 10
IMC patient < 70 ans	≤ 18,5	< 16
IMC patient ≥ 70 ans	≤ 21	< 18
Albuminémie (g/L) patient < 70 ans	20-29	< 20
Albuminémie (g/L) patient > 70 ans	30-34	< 30
Transthyrétinémie (mg/L)	50-109	< 50
NRI	83,5-97,5	< 83,5

IMC : indice de masse corporelle ; NRI : *nutritionnal risk index*.

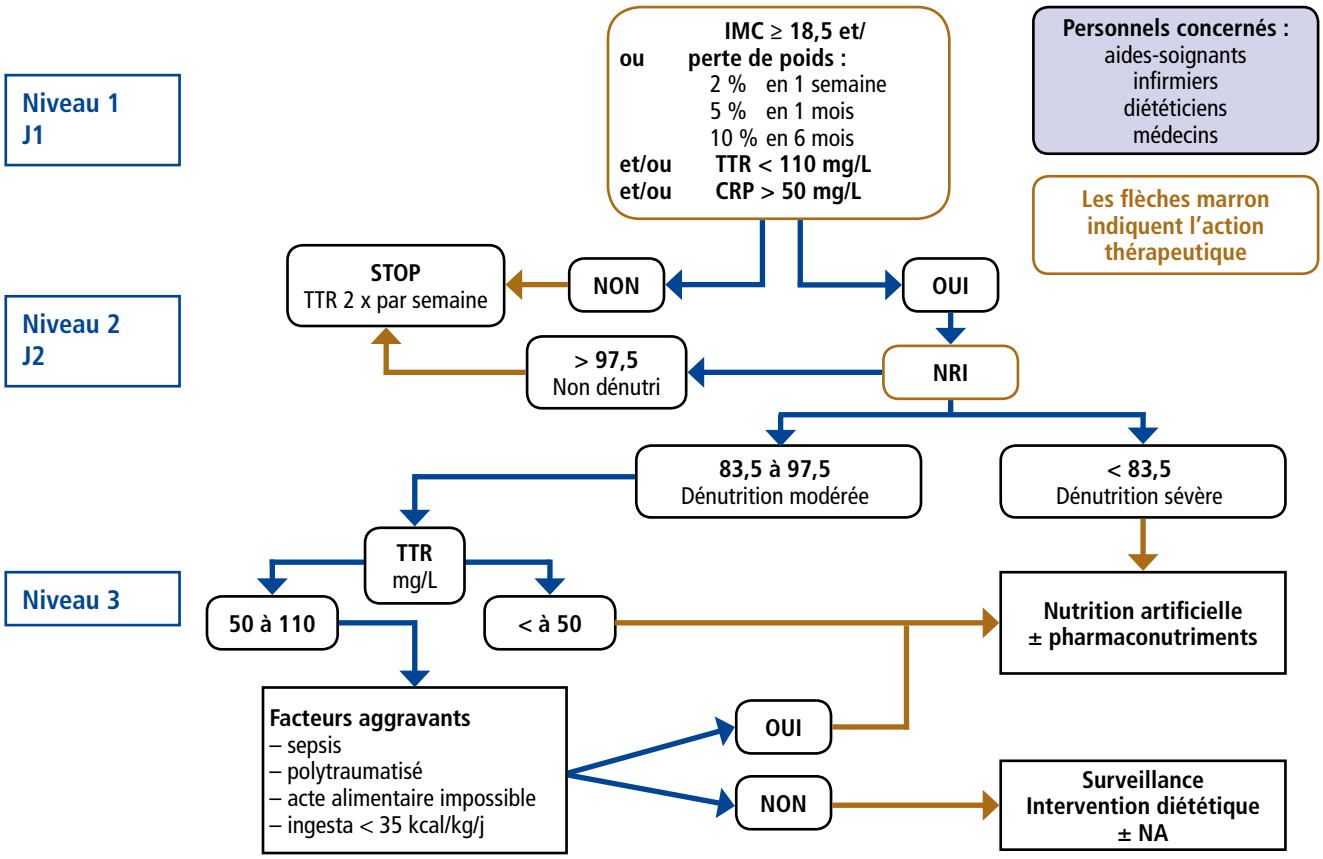


Figure 77-1 Arbre décisionnel pour le dépistage de la dénutrition chez l'adulte en réanimation proposé par le Programme national Nutrition Santé. IMC : indice de masse corporelle ; NRI : *nutritionnal risk index* ou indice de Buzby ; TTR : transthyréthine (mg/L).

Le suivi de l'état nutritionnel doit s'appuyer au minimum sur la surveillance du poids. En réanimation, une surveillance hebdomadaire voire quotidienne est recommandée, la surveillance est facilitée si l'on dispose de matériel de pesée facile d'utilisation voire intégré dans le lit. Le suivi du poids est à interpréter en fonction du bilan hydrique des entrées/sorties, surtout en phase aiguë. L'état cutané des patients avec la présence d'escarres évolutives, ainsi qu'une perte de la force musculaire sont des signes indirects de mauvais état nutritionnel. Sur le plan biologique, l'évolution de la pré-albuminémie est un bon marqueur d'efficacité de la nutrition. La demi-vie étant de 48 heures, on peut proposer une surveillance hebdomadaire chez les patients de réanimation, avec un objectif de normalisation de sa valeur (supérieure à 200 mg/L).

La mesure ou l'estimation de la masse maigre par technique d'impédancemétrie au lit du patient, ou par calcul à partir de coupes tomodensitométriques, n'est pas actuellement réalisable en pratique quotidienne. Ces techniques vont bénéficier des progrès technologiques et pourraient dans un avenir proche être validées et utilisées en réanimation, non seulement pour l'évaluation initiale, mais aussi pour le suivi et l'optimisation du support nutritionnel.

La prise en charge nutritionnelle nécessite une implication de l'ensemble de l'équipe médicale, paramédicale, mais aussi diététicienne, facilitée par la mise en place de protocoles de service avec des objectifs précis.

Principes fondamentaux d'une nutrition en réanimation

Chez les patients agressés, les besoins nutritionnels sont modifiés par rapport au sujet « normal ». Dans ce contexte, les apports doivent couvrir les besoins nutritionnels nécessaires à l'entretien, au fonctionnement métabolique voire au maintien des réserves du malade.

Apports énergétiques

Les apports doivent couvrir la dépense énergétique très souvent augmentée chez ces patients. Ce paramètre peut être mesuré par calorimétrie indirecte ou estimé par différentes équations utilisant essentiellement le poids et la taille mais qui ont une valeur prédictive individuelle insuffisante. Cette donnée doit être retenue dans la mesure où, chez les patients de réanimation, il faut éviter la sous-nutrition mais également les excès d'apports qui exposent à un risque de surnutrition aux conséquences délétères.

On peut calculer la dépense de façon théorique, intégrer le niveau d'agression ainsi que le niveau d'activité physique (le plus souvent réduit initialement). Cette démarche, proposée dans de nombreux manuels, ne correspond pas à la réalité de l'exercice clinique « au lit du patient ». En pratique, les apports énergétiques

recommandés chez le patient agressé, à la phase initiale, sont proches de 25 kcal/kg par jour :

– chez les patients ayant un IMC inférieur à 18, on augmente les apports à 30 kcal/kg par jour ;

– chez les patients ayant un IMC supérieur à 25, on utilise un poids correspondant à un IMC de 25 (car le tissu adipeux joue un rôle moindre dans les échanges énergétiques) ;

– chez les patients ne pouvant être pesés pour des raisons techniques (et ni anorexiques, ni obèses), on utilise le poids idéal qui est fonction de la taille (formule de Lorentz).

Certaines situations cliniques ne correspondent pas aux schémas habituels. Chez le sujet présentant une perte importante de poids, si l'on utilise le poids habituel ou le poids idéal, on risque d'augmenter les apports énergétiques par rapport à la dépense réelle et d'induire un syndrome de renutrition. Chez le patient obèse (IMC supérieur à 30), la prise en compte du poids actuel conduit à un apport excessif d'énergie par rapport aux besoins réels. À l'opposé, l'utilisation d'un poids idéal conduit à une sous-nutrition. En l'absence de mesure par calorimétrie indirecte, soit on réalise un apport de 20 kcal/kg par jour (poids actuel), soit on utilise le poids ajusté calculé à partir du poids corporel idéal [PCI = 25 × taille^2 (m^2)] :

$$\text{poids ajusté} = \text{PCI} + 0{,}25 \times (\text{poids réel} - \text{PCI})$$

(*voir* ci-après Le patient obèse agressé).

En phase de récupération, les apports devront être augmentés avec un objectif de 30 kcal/kg par jour [3, 4].

Apports glucidiques

Les glucides constituent une source d'énergie directement disponible et doivent être apportés en quantité suffisante pour éviter le catabolisme des protéines endogènes. Le glucose est le substrat énergétique essentiel du cerveau qui en utilise 130 à 140 g par jour.

En pratique, les apports glucidiques recommandés chez le patient agressé sont à adapter à l'objectif glycémique en évitant une glycémie supérieure à 10 mmol/L. Ils sont au minimum de 2 g/kg/j et au maximum de 7 g/kg/j.

Apports lipidiques

Au plan quantitatif

L'apport de lipides permet :

– un apport énergétique (1 g = 9 kcal), en soulignant qu'une administration combinée d'un mélange glucidolipidique a un effet d'épargne azotée supérieur à une administration glucidique exclusive ;

– un apport d'acides gras essentiels : les besoins sont de 12 g par jour pour l'acide linoléique (n-6 ou ω-6) et de 1 à 3 g par jour pour l'acide α-linolénique (n-3 ou ω-3) ;

– un apport de vitamines liposolubles (A, D, E, K).

En pratique, les apports lipidiques recommandés chez le patient agressé sont au minimum de 0,7 g/kg/j et au maximum de 1,5 g/kg/j sur une période d'administration de 12 ou 24 heures.

Au plan qualitatif

Au-delà de leur valeur énergétique, les lipides participent à la réponse inflammatoire ce qui leur confère un rôle potentiel de pharmaconutriments. La proportion des différents acides gras dans les structures membranaires est dépendante de la nature des lipides alimentaires. Le rapport des acides gras n-3 (ω-3) et n-6 (ω-6) régule la réponse immunitaire [17].

Les acides gras poly-insaturés à chaînes longues (AGPI) des séries n-3 et n-6 sont les précurseurs des eicosanoïdes, médiateurs de la réaction inflammatoire. Ils modifient de plus la composition des phospholipides membranaires, influencent l'activité des récepteurs cellulaires et interviennent sur l'immunité. Les AGPI de la série n-6 (acide arachidonique, acide linoléique) sont des précurseurs des prostaglandines de la série 2 (PGE2) et des leucotriènes de la série 4 (LTB4) médiateurs pro-inflammatoires. Les AGPI de la série n-3, acide α-linolénique, acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexanoïque (DHA) sont à l'origine de la synthèse des prostaglandines de la série 3 et des leucotriènes de la série 5, médiateurs anti-inflammatoires et moins immunosuppresseurs que ceux de la série 2. L'acide arachidonique est prédominant dans les membranes cellulaires et est le plus impliqué dans la synthèse des eicosanoïdes.

En enrichissant les membranes en AGPI de la série n-3, la disponibilité en acide arachidonique diminue et moins d'eicosanoïdes sont produits. On décrit également un effet sur l'expression des récepteurs membranaires et une modulation de la production des cytokines pro-inflammatoires.

En pratique clinique, chez les patients les plus sévèrement agressés et/ou très inflammatoires, il faudrait théoriquement obtenir un rapport AGPI n-6/AGPI n-3 des lipides alimentaires compris entre 2/1 et 3/1 afin de ne pas entretenir l'inflammation et de ne pas altérer l'immunité.

Apports protidiques

Ils doivent être adaptés à la modification des besoins liée à la majoration du métabolisme des protéines et doivent couvrir le besoin global en acides aminés tout en tenant compte de la situation du patient en particulier en cas de défaillance rénale ou hépatique.

En pratique, les apports protidiques recommandés chez le patient agressé sont de 1,3 à 1,5 g/kg/j.

Dans les préparations industrielles, les rapports entre calories et protéines sont fixes. En réanimation, il faut utiliser les mélanges apportant plus de protéines par rapport à l'apport énergétique total pour couvrir les besoins protéiques. Ainsi, l'utilisation de mélanges de nutrition parentérale, avec un rapport calorico-azoté proche de 125 kcal par gramme d'azote, doit être proposée et pour ceux de nutrition entérale, des apports en protéines supérieurs à 20 % de l'apport énergétique total.

Apports en micronutriments (vitamines et oligo-éléments)

Les vitamines et oligo-éléments sont indispensables à de multiples fonctions cellulaires dont le métabolisme intermédiaire, les défenses anti-oxydantes et la transcription génique.

À l'état physiologique, ils sont apportés en quantité suffisante par une alimentation diversifiée et équilibrée. Les besoins pour le sujet sain sont définis en ANC (apports nutritionnels conseillés). À titre d'exemple, ils sont rapportés dans le Tableau 77-II pour le cuivre, le zinc et le sélénium. Chez les patients agressés, les besoins en micronutriments sont augmentés. Ce phénomène est lié à

Tableau 77-II Apports en micronutriments (oligo-éléments et vitamines) recommandés en réanimation.

a. Exemple d'apports parentéraux et entéraux en cuivre, zinc et sélénium, comparés aux apports nutritionnels conseillés pour l'adulte sain							
Oligo-éléments	*ANC H/F*	*Apport via la NE*	*IV Addamel N® (pour 10 mL)*	*IV Decan® (pour 40 mL)*	*Tracutil® (pour 40 mL)*	*Tracitrans® (pour 40 mL)*	*IV complémentaire Avis d'experts*
Cuivre (mg)	2/1,5	1,2-10	1,3	0,48	0,76	1,3	Grands brûlés : 3,75 mg
Zinc (mg)	12/10	10-30	6,5	10	3,3	6,5	Grands brûlés : 40 mg Traumatisme crânien, insuffisance hépatique, transplantation : 15 mg Fistule digestive, diarrhée : 15-30 mg
Sélénium (µg)	1µg/kg	50-200	30	70	24	30	Grands brûlés : 375 µg Traumatisme crânien, pancréatite : 500 µg

ANC : apports nutritionnels conseillés chez le sujet sain.

b. Apports parentéraux et entéraux en vitamines comparés aux apports nutritionnels conseillés pour l'adulte sain					
Vitamines	*ANC H/F*	*Apport via la NE min-max*	*IV Soluvit® + Vitalipid®*	*IV Cernevit®*	*IV complémentaire Avis d'experts*
A(µg)	4000/3000	700-3600	1000	1000	Cicatrisation : 2000 µg
D (µg)	200	10-50	5	5,5	
E (mg)	12	10-60	10	10,2	Grands brûlés : SDRA ; transplantation : 100-200 mg
K (µg)	45	70-400	150	-	
B_1 (mg)	1,3/1,1	1,2-10	3,6	3,5	
B_2 (mg)	1,3/1,5	1,6-10	3,6	4,1	
B_6 (mg)	1,8/1,5	1,6-10	4	4,5	
Niacine (mg)	14/11	18-60	40	46	
B_{12} (µg)	2,4	1,4-14	50	6	
Folate (µg)	330/300	200-1000	400	414	
Biotine (µg)	50	15-150	60	69	
C (mg)	110	45-440	100	125	Grands brûlés : SDRA ; transplantation : 1000 mg

ANC : apports nutritionnels conseillés chez le sujet sain.

l'augmentation des besoins métaboliques, la production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) mais aussi à des pertes et extravasation de liquides biologiques riches en micronutriments.

Dans le SDRA, le sepsis grave, le polytraumatisme, le traumatisme crânien, la brûlure étendue et lors de l'usage de techniques d'épuration extrarénale, on observe un déséquilibre oxydatif avec baisse des défenses anti-oxydantes. Chez les patients septiques, les grands brûlés et les traumatisés crâniens les taux plasmatiques d'oligo-éléments sont souvent abaissés, à l'origine d'une augmentation du risque de défaillance viscérale et de mortalité. Les taux plasmatiques des vitamines A, C et E sont souvent diminués chez les patients présentant une agression sévère. Les techniques d'épuration extrarénale continue peuvent induire de véritables carences en vitamines B_1, B_2, B_{12} et en folates.

Le risque de déficit est majoré chez les malades ayant une pathologie chronique prédisposant à ce type de carence en micronutriments : alcoolisme, insuffisance rénale chronique, cirrhose, maladies inflammatoires chroniques intestinales, chimiothérapie anticancéreuse, dénutrition...

Les manifestations cliniques liées à ces déficits sont bien décrites dans la littérature : insuffisance cardiaque congestive et acidose lactique en cas de déficit en vitamine B_1, scorbut pour la carence en vitamine C, arythmies, altération de l'immunité, pseudo-scorbut lors des carences en cuivre, cardiomyopathie aiguë si carence en sélénium, retard de cicatrisation cutanée et infections en situation de carence en zinc.

Dans de telles situations, une supplémentation à doses pharmacologiques est recommandée. Un apport au-delà des ANC à titre préventif comporte cependant un risque de toxicité.

En pratique, des apports complémentaires en oligo-éléments et en vitamines sont proposés et décrits à titre d'exemple dans le Tableau 77-II où ils sont comparés aux ANC pour l'adulte sain. Ces propositions émanent des recommandations de comités d'experts internationaux [4, 18].

Nutrition entérale

Modalités de réalisation d'une nutrition entérale en réanimation

La voie entérale, dès qu'elle est possible, est la modalité d'administration à privilégier pour la nutrition artificielle des patients. Le rapport bénéfice/risque plaide largement en sa faveur. En maintenant la trophicité du tube digestif ainsi que ses capacités

sécrétoires et de défenses, la pullulation microbienne du grêle, le risque de translocation bactérienne et l'apparition de lésion de stress sont diminués. Parallèlement, les complications sont souvent mineures et réversibles. Enfin, le coût d'une nutrition entérale est moindre que celui d'une nutrition parentérale.

Quand débuter, concept de nutrition entérale précoce

En réanimation, tout patient qui ne peut être alimenté par voie orale dans les 72 heures doit bénéficier d'une nutrition entérale. La présence d'une fistule à haut débit, d'un iléus, d'une occlusion intestinale, d'une hémorragie digestive active, d'une ischémie digestive et d'un état de choc non contrôlé sont des contre-indications absolues. La présence de sutures digestives ou un simple risque d'hypoperfusion splanchnique ne sont plus des contre-indications mais doivent inciter à la prudence. Il n'existe pas de méthode fiable pour apprécier la présence ou l'absence de transit. Les bruits hydro-aériques ne sont pas un signe sensible discriminant. En pratique, la meilleure méthode est de débuter la nutrition entérale et d'évaluer l'efficacité et sa tolérance. Les experts proposent une initiation précoce dans les 48 heures en l'absence de contre-indications et après stabilisation hémodynamique chez les patients avec une dénutrition préexistante, chez les grands brûlés, ou les polytraumatisés, dont le tube digestif est fonctionnel. Chez les patients agressés recevant une nutrition entérale précoce, il existe une diminution de l'incidence des complications infectieuses, de la morbidité, de la durée de séjours, voire de la mortalité [19]. Ce phénomène est bien documenté chez les patients chirurgicaux (digestif, polytraumatisé, brûlé) [19].

Mélanges de nutrition entérale disponibles

La prescription d'un mélange de nutrition entérale impose la connaissance préalable par le clinicien de ses propriétés (mélange polymérique ou semi-élémentaire, normo- ou hyperprotéino-énergétique, teneur en TCM, en oméga-3...). Les mélanges de nutrition entérale sont pour la plupart des mélanges ternaires contenant à la fois des protides, des lipides et des glucides. Les produits sont disponibles sous différents conditionnements et pour différents volumes (500 mL à 1500 mL). Ces mélanges peuvent être classés en :

– polymériques (les protéines sont entières) ou semi-élémentaires (oligopeptides mais aussi oligosaccharides et triglycérides à chaîne moyenne) ;

– normo-énergétiques (1 kcal/mL) ou hyperénergétiques (1,2 à 1,6 kcal/mL) ;

– normoprotidiques (13 à 16 % des apports énergétiques totaux) ou hyperprotidiques (supérieurs ou égaux à 17 % des apports énergétiques totaux).

Ces produits ne contiennent ni gluten ni lactose.

Les mélanges contiennent aussi des électrolytes en faible quantité, des oligo-éléments et des vitamines, correspondant aux apports journaliers recommandés pour des volumes d'apport supérieurs à 1500 mL par 24 heures.

Ces mélanges diététiques peuvent être enrichis en fibres, en acides aminés essentiels ou en pharmaconutriments (glutamine, alanine, acides gras ω-3, nucléotides).

En dehors de pathologies spécifiques que nous verrons ultérieurement, les diètes polymériques normo- ou hyperénergétiques hyperprotidiques sont indiquées chez les patients de réanimation.

Les mélanges semi-élémentaires n'ont pas montré de supériorité clinique. Leurs indications sont définies par l'arrêté du 21 novembre 2003 : insuffisance pancréatique aiguë, syndrome du grêle court, maladies inflammatoires du grêle et syndromes de malabsorption sévère.

Voies d'administration

L'utilisation d'une sonde nasogastrique est indiquée en première intention. La sonde est introduite par voie nasale et positionnée, soit en site gastrique (sonde nasogastrique), soit directement au niveau du jéjunum au-delà de l'angle de Treitz (sonde nasojéjunale). Les sondes de faibles calibres (8-12 F), en silicone ou polyuréthane sont à privilégier pour le confort et le risque plus faible de lésion de la muqueuse œsophagienne. Il ne faut pas utiliser, sauf indication chirurgicale, les grosses sondes (14 à 18 F), en particulier en PVC. La plupart des sondes sont radio-opaques et l'on doit vérifier leur bonne position par contrôle radiographique lors de la pose mais aussi en cas de mobilisation. La clinique seule reste peu contributive pour détecter un déplacement de la sonde avec parfois passage pulmonaire ou pleural. La bonne position se situe dans le fundus en cas de mise en place en site gastrique. Une sonde plus haute sous le cardia expose au risque de régurgitation mais aussi d'obstruction de l'œsophage par les solutions d'alimentation. Une sonde plus distale devant le pylore expose à un spasme pylorique et à une diminution de la motricité antropylorique. Aucune étude n'a montré la supériorité d'une nutrition entérale post-pylorique par rapport à une nutrition en site gastrique. Seul le positionnement de la sonde au-delà de l'angle de Treitz peut protéger le malade d'un risque d'inhalation. La nutrition entérale en site duodénal n'a pas d'intérêt [3]. À condition de disposer du plateau technique fibroscopique, la mise en place d'une sonde nasojéjunale est à envisager dans les cas d'intolérance gastrique persistante pharmacorésistante, dans les pancréatites aiguës compliquées notamment de fistules.

Il est essentiel d'éviter une mobilisation secondaire de la sonde en réalisant une fixation correcte. La fixation en trois points au niveau des ailes du nez, de la joue et du cou ainsi qu'un trajet passant derrière l'oreille sont recommandés par la plupart des experts. En cas d'alimentation entérale prolongée ou de pathologie ORL contre-indiquant la pose d'une sonde, une voie d'alimentation par gastrostomie doit être proposée. La jéjunostomie doit être envisagée au décours d'une chirurgie abdominale haute pour permettre une réalimentation entérale très précoce dans les heures suivant la chirurgie.

Le débit d'instillation doit être continu et non par bolus, de préférence sur l'ensemble du nycthémère. Une alimentation cyclique nocturne est préférée lors de la reprise progressive de l'alimentation par voie orale.

Surveillance et traitement des complications

Position et obstruction de la sonde

Les sondes d'alimentation entérale imposent des manœuvres spécifiques pour prévenir une éventuelle obstruction. Certains mélanges de nutrition entérale et surtout l'administration de broyats de médicaments ou de poudre peu diluée font courir un risque d'obstruction d'autant plus grand que le diamètre de la sonde est petit. L'utilisation de formes galéniques adaptées

(suspension buvable, comprimés orodispersibles) et un rinçage systématique de la sonde par du sérum physiologique sont à privilégier.

La position de la sonde doit être surveillée au moyen d'un repère visuel au niveau de la fixation nasale ou en notant la valeur de la longueur externe.

Le positionnement du malade entre 35 ° et 40 °, la vérification du repère de la sonde et l'administration du mélange à l'aide d'une pompe diminuent le risque de régurgitation et/ou d'inhalation.

Diminution de la motricité antropylorique, occlusion fonctionnelle et résidu gastrique

La diminution de la motricité antropylorique ou gastroparésie est fréquente chez les patients de réanimation. Elle a pour conséquence une diminution de la vidange gastrique, une diminution des apports et une augmentation de l'incidence des complications de régurgitation et d'inhalation [20, 21]. Cette gastroparésie est en lien avec la gravité des patients, la sédation profonde, une chirurgie sus-mésocolique, un contexte septique ou de lésion cérébrale mais aussi l'âge ou un antécédent de dia-bète. Il convient donc d'être particulièrement vigilant chez les patients graves de réanimation sur la tolérance de l'alimentation entérale. La plupart des experts recommandent de surveil-ler le résidu gastrique afin de s'assurer de la vacuité gastrique. La limite acceptable du résidu gastrique reste discutée avec des valeurs variables dans la littérature de 150 à 500 mL pour les études plus récentes [22, 23]. Certains auteurs proposant même de ne plus le surveiller, ne constatent pas plus de complications [24]. Pour la SFNEP, une valeur de 150 mL toutes les 4 heures est recommandée. Une surveillance trop rapprochée du résidu entraîne, dans certains cas, une diminution notable des apports (en relation avec le volume aspiré non réinjecté). Pour certains, une surveillance quotidienne unique avec un volume acceptable de 300 à 500 mL serait suffisante. De même, une surveillance du résidu devrait être réservée aux seuls patients à risque de gastroparésie tels que décrits précédemment.

En cas de gastroparésie avérée, un traitement prokinétique peut être proposé [25]. Deux molécules ont démontré leur efficacité sur les dysmotilités du tractus digestif supérieur : l'érythromycine (250 mg, 2 ou 3 fois par jour) ou le métoclopramide (4 × 10 mg par jour), l'érythromycine semblant plus efficace en réanimation [26]. Même s'il n'existe pas d'argument dans la littérature pour recommander une administration systématique chez tous les patients, les patients à risque de gastroparésie pourraient bénéficier d'un traitement dès l'initiation de la nutrition. Un traitement prolongé n'est pas souhaitable, car il existe une tachyphylaxie avec une diminution de l'effet après 72 heures.

Diarrhée et constipation

La diarrhée se définit par la présence de plus de trois selles liquides par jour ou d'un volume supérieur à 300 mL pendant plus de deux jours. L'incidence au cours de la nutrition entérale (20 à 80 % selon les études) a diminué depuis la mise à disposition, par l'industrie, de mélanges prêts à l'emploi. Elle entraîne une surcharge

On peut proposer initialement une diminution du débit d'administration de la nutrition entérale, une modification de la diète. Il n'existe pas de bénéfice à l'utilisation systématique de mélange nutritif enrichi en fibres dans le but de diminuer l'incidence des diarrhées. En cas de diarrhée, la gomme guar partiellement hydrolysée (GI control®, Sondalis T®) permet de diminuer significativement le nombre moyen des selles [27]. Les ralentisseurs du transit doivent être envisagés avec prudence et après avoir éliminé une cause infectieuse ou organique (fécalome, occlusion, ischémie colique ou mésentérique). Dans le cas d'une diarrhée persistante et invalidante, il convient d'envisager une diminution ou un arrêt de la nutrition entérale relayé ou complémenté par une nutrition parentérale.

La constipation est définie par l'émission de moins d'une selle en trois jours, ou moins de trois selles par semaine. L'absence de selles avec des résidus gastriques normaux doit faire rechercher la présence d'un fécalome en premier lieu. Les médicaments ralentisseurs du transit tels que les opiacés doivent être diminués ou évités. Les antagonistes des récepteurs morphiniques périphériques, dont l'efficacité a été démontrée dans le traitement de l'iléus des traitements morphiniques au long cours, pourraient être une voie de recherche en réanimation [28]. La correction de la constipation passe par une bonne hydratation, l'utilisation de diètes enrichies en fibres, voire l'utilisation de laxatifs doux comme le Lactulose® (3 à 6 sachets par jour) ou le poly-éthylène glycol (PEG).

En synthèse, la mise en route d'une nutrition entérale repose sur :

– une initiation précoce, si possible avant la 48e heure, après stabilisation hémodynamique et en l'absence de contre-indication ;
– une administration à débit continu sur pompe péristaltique ;
– par sonde nasogastrique le plus souvent ;
– avec un mélange adapté à la situation clinique ;
– après une évaluation initiale du bilan nutritionnel et adaptation en fonction de la surveillance pour obtenir des objectifs clairement définis ;
– idéalement en disposant d'un protocole de service et avec l'implication de tous les membres de l'équipe médicale mais aussi paramédicale.

Nutrition parentérale (NP)

La place de la nutrition parentérale en réanimation s'est considérablement réduite depuis que l'indication première de la nutrition entérale est admise par tous. Elle reste cependant de mise quand la voie entérale n'est pas utilisable ou quand les apports entéraux se révèlent insuffisants après trois jours de sa mise en route [4]. En dehors de ces indications, la NP ne doit pas être utilisée car elle est un facteur de surmorbidité [29]. Un autre argument en défaveur de la NP est sont coût, supérieur à celui de la nutrition entérale.

Modalités pratiques

Avant toute mise en place d'une nutrition parentérale, il faut se poser la question de la possibilité de nourrir le patient par le tube digestif.

Indications

Selon la règle de Kaminski (*if the gut works, use it!*), la NP est indiquée lorsque le tube digestif n'est pas utilisable. En pratique, cela correspond à trois situations :

– malabsorption intestinale anatomique ou fonctionnelle : grêle court, ischémie intestinale avant prise en charge chirurgicale, entérite infectieuse…

– obstruction intestinale aiguë ou chronique : occlusion, iléus complet du grêle ou du côlon…

– échec d'une nutrition entérale bien conduite.

On peut également proposer une NP dans l'attente d'un abord digestif (gastrostomie ou jéjunostomie) :

– dans le cadre d'atteintes œsophagiennes : varices à haut risque, sténose ou perforation, œsophagite nécrotique ;

– pancréatite aiguë avec occlusion haute…

Voie d'administration

La nutrition parentérale par cathéter veineux central permet d'administrer des solutions à forte hyperosmolarité indiquées dans les NP exclusives de courte ou de moyenne durée. Certains mélanges ternaires avec une osmolalité inférieure à 900 mOsm/L, rarement utilisés en réanimation, peuvent être administrés sur voie veineuse périphérique. Ils sont théoriquement indiqués dans les nutritions de complément, lorsque la voie entérale ne permet pas d'obtenir un apport nutritionnel satisfaisant.

La NP de longue durée répond à d'autres techniques d'abord vasculaire rarement indiquées en réanimation. Dans ce dernier cas, si l'administration par cathéter veineux central est choisie, il doit être tunnelisé. Les techniques de pose, d'asepsie, de pansement ainsi que le choix du site de pose des cathéters ne diffèrent pas de ceux d'une voie veineuse centrale posée pour d'autres fins que la NP.

Modalités d'administration

La NP doit être perfusée sur une voie dédiée pour assurer la stabilité physicochimique du mélange.

L'administration d'une NP sur voie veineuse centrale doit être réalisée au moyen d'une pompe à perfusion afin de garantir un débit constant. Ces pompes doivent présenter des systèmes d'alarme permettant de détecter les occlusions des voies d'administration et la fin de la perfusion.

Le mode de perfusion habituel en réanimation est le mode d'administration continue sur 24 heures. Elle permet, pour ces patients instables, de garantir une stabilité des apports en nutriments, d'éviter les charges glycémiques brutales et de répartir les apports hydriques.

Surveillance et complications

La surveillance a pour objectif de vérifier l'efficacité et l'absence de complications. Une évaluation de l'état nutritionnel doit être réalisée une fois par semaine.

L'examen clinique permet d'estimer le statut d'hydratation du patient, l'état de la voie d'abord, la prise (ou la perte) de poids.

La biologie met en évidence les complications métaboliques liées à la NP (abordées ci-dessous). Elle comprend une surveillance glycémique pluriquotidienne, à l'initiation de la NP, afin de dépister une intolérance au glucose et de mettre en place une insulinothérapie. Il convient également de réaliser un ionogramme sanguin et urinaire quotidien en début d'alimentation, puis de façon espacée, afin d'équilibrer les apports azotés et en électrolytes. Le contrôle de la phosphorémie fait partie de ce suivi. Un bilan lipidique régulier permet de vérifier la tolérance aux émulsions lipidiques contenues dans la NP. Lors d'une perfusion continue de nutrition, on admet une triglycéridémie jusqu'à deux fois la normale.

Les complications de la NP comprennent les complications liées aux abords vasculaires et les complications spécifiques de l'alimentation parentérale. Le dépistage et la prise en charge des complications des cathéters périphériques ou centraux ne sont pas spécifiques à la nutrition et ne seront pas abordés ici.

Les complications liées spécifiquement à la NP sont de deux types : les phénomènes toxiques purs et les problèmes de tolérance. Les premiers sont devenus rares du fait de l'amélioration de la qualité des produits. Les problèmes métaboliques sont ceux généralement rencontrés. Les apports glycémiques entraînent généralement une hyperglycémie, qu'il faut contrôler [30]. Les émulsions lipidiques peuvent entraîner une hypertriglycéridémie et une hyperchylomicronémie en cas de débit de perfusion trop rapide (dépassement de la clairance des lipides plasmatiques) ou en cas de défaillance de la lipolyse endothéliale (dysfonction endothéliale). La NP entraîne également des perturbations hépatobiliaires. Fréquentes, et apparaissant après la première semaine de la NP, elles sont à type de stéatose, de cholestase ictérique ou anictérique. Les causes de ces atteintes sont multifactorielles : excès d'apports énergétiques, sepsis, absence de fonctionnement du tube digestif, stress oxydatif. Ces anomalies hépatiques, notamment la cholestase, régressent après la réutilisation de la voie entérale, l'ajustement de l'apport énergétique aux besoins réels du patient et/ou après une administration cyclique lorsque l'état du patient l'autorise [31].

Les différents composants d'une nutrition parentérale

La nutrition parentérale consiste en l'administration intraveineuse de nutriments appartenant aux quatre grandes familles : glucides (glucose en pratique), lipides, protéines (solutions d'acides aminés) et l'ensemble « eau – électrolytes – micronutriments ».

Différentes émulsions lipidiques [32]

Les lipides apportés par les émulsions lipidiques sont de deux types : les triglycérides (TG) et les phospholipides. Les triglycérides permettent l'apport des acides gras, notamment des acides gras essentiels. Les phospholipides, issus de lécithines d'œuf, stabilisent l'émulsion en recréant une structure ressemblant à celle d'un chylomicron. Sans rôle nutritif propre, ils génèrent une interface entre les triglycérides et le milieu plasmatique.

Les émulsions lipidiques sont nombreuses, avec des concentrations entre 10 % et 30 %. Elles diffèrent entre elles par les acides gras qui composent leurs triglycérides. Les premières générations d'émulsion, régulièrement utilisées en clinique, dérivent de l'huile de soja, et sont composées exclusivement de TG à chaîne longue (TCL). Cette huile apporte en particulier de l'acide linoléique (n-6), acide gras polyinsaturé, sensible à la peroxydation. De nouvelles émulsions à TCL sont proposées à ce jour, notamment le Clinoléic®. Mélange d'huile de soja et d'huile d'olive, il contient 20 % d'acides gras poly-insaturés et 65 % d'acides gras mono-insaturés (teneur élevée en acides gras n-9 de la famille de l'acide oléique), moins sensible à la peroxydation.

L'utilisation d'huile de poisson permet d'apporter des acides gras de la lignée n-3, comme l'EPA et le DHA (absents des huiles végétales) dont les propriétés anti-inflammatoires sont

bénéfiques dans les situations d'agression. Ces émulsions sont disponibles de façon séparée (Omégaven®), en complément d'une autre émulsion lipidique. L'apport de 0,15 à 0,2 g/kg/j d'huiles de poissons entraînerait une réduction de la mortalité, des infections, de la prescription d'antibiotiques et de la durée de séjour des patients de réanimation [33], mais ces données sont remises en cause.

Des émulsions de deuxième génération sont également utilisées : elles ont été conçues afin de diminuer l'apport en TCL. La plupart de ces émulsions proposent des mélanges de 50 % de TCL et de 50 % de triglycérides à chaîne moyenne (TCM). Les TCM proviennent de l'huile de noix, de coco et/ou de l'huile de graines de palme. Les TCM n'ont pas le même métabolisme que les TCL, avec une hydrolyse rapide, une bêta-oxydation facilitée et une absence d'implication dans la synthèse de l'acide arachidonique : les TCM sont neutres sur la synthèse des prostaglandines. Les mélanges TCL/TCM peuvent être alors composés de triglycérides homogènes (soit à chaîne longue, soit à chaîne légère), comme le Médialipide® ou de triglycérides dits structurés. Ces derniers sont mixtes, avec la présence d'acides gras à chaîne longue et à chaîne moyenne estérifiés au hasard sur une même molécule de glycérol (Structolipide®). L'intérêt théorique est de favoriser l'oxydation des acides gras à chaîne moyenne. Malgré les arguments expérimentaux en faveur des TCM, il n'a pas encore été mis en évidence de façon claire un avantage clinique à leur utilisation.

Des émulsions de troisième génération ont récemment vu le jour et sont composées de mélanges d'huiles, afin de tirer avantage de leurs propriétés respectives. Deux émulsions sont proposées : Lipidem® (TCL, TCM et huiles de poissons) et le SMOFlipid® (TCM, TCL, huiles d'olive et de poissons) composant du SMOFkabiven®.

Les différents types de triglycérides rencontrés dans les émulsions lipidiques sont résumés dans le Tableau 77-III.

Apports glucidiques

Les apports glucidiques ne doivent pas être inférieurs à 2 g/kg/j sans dépasser les capacités d'oxydation du glucose (7 g/kg/j). Le seul hydrate de carbone actuellement utilisé lors de la NP est le glucose. Il est le premier élément nutritionnel obligatoire en nutrition parentérale et influence l'osmolarité du mélange. Il est l'un des deux nutriments énergétiques avec les lipides.

Lors des nutritions parentérales, il convient d'apporter 60 % à 70 % des calories énergétiques sous forme de glucides. Les mélanges industriels suivent cette règle.

Différentes solutions d'acides aminés

L'apport en acides aminés (aa) est sous forme de solution aqueuse d'acides aminés dispersés. Il est exprimé en gramme d'azote (1 g d'azote égale environ 6,25 g d'acides aminés). Pour le patient agressé, on choisit préférentiellement une alimentation hyperprotidique, comme décrit précédemment.

Il existe de nombreuses solutions d'acides aminés qui peuvent être utilisées lors de l'administration d'une NP dissociée. Le choix est alors déterminé par la concentration en azote (entre 9 g/L à 30 g/L), mais également par le pourcentage en acides aminés essentiels (entre 38 % et 48 %). Les compositions prédominantes des solutions d'acides aminés sont calquées sur les protéines à haute valeur biologique (lait maternel, jaune d'œuf) et favorisent l'apport des acides aminés essentiels. D'autres mélanges privilégient des acides aminés non essentiels pour la synthèse protéique. Les apports des poches bi- ou tri-compartimentées sont très variables. Il existe cependant des poches adaptées à la réanimation permettant de couvrir les apports du patient agressé avec des apports de 0,21 à 0,25 g d'azote/kg/j.

Ces solutions d'acides aminés ne contiennent pas de glutamine pour des raisons d'instabilité. La glutamine doit, de ce fait, être administrée de façon séparée sous forme de dipeptide (alanyl-glutamine). L'intérêt de l'apport de glutamine est discuté.

Mélanges de nutrition parentérale disponibles

Un grand nombre de produits est disponible, variant selon leur composition en macro- et micronutriments. Ils peuvent se présenter de façon dissociée, sous forme de mélanges binaires (glucides, acides aminés) ou ternaires. L'administration de mélanges déjà préparés (« selon la formule » par les pharmacies hospitalières ou industriels) a pris heureusement le pas sur l'administration de flacons séparés. De plus, les industriels élargissent leur gamme afin de proposer des produits adaptés à différents profils de patients.

Les apports en macro- et micronutriments obéissent aux règles décrites plus avant dans ce chapitre, tant en quantité qu'en qualité, notamment sur les apports lipidiques.

Le volume d'eau apporté par la NP est conséquent : il doit être pris en compte dans les bilans d'état d'hydratation du patient. Les poches tricompartimentées proposées pour les patients agressés sont proposées « avec ou sans » électrolytes. Le choix se fait en fonction de l'état du patient. Aucune poche industrielle n'apporte

Tableau 77-III Composition en triglycérides des différentes émulsions lipidiques (d'après [34]).

100 % de chaînes longues			*50 % de chaînes longues et 50 % de chaînes moyennes*	*Mélanges d'huiles*	
Huile de soja pure : Intralipid® Ivélip® Lipoven®	**Huile d'olive (80 %) et huile de soja (20 %) :** Clinoleic®	**Huiles de poissons :** Omegaven® (en complément d'une autre émulsion)	**TCM (50 %) et huile de soja (50 %) :** Médialipide® Structolipide®	**TCM (30 %) ; TCL (30 %) ; huile d'olive (25 %) ; huiles de poissons (15 %) :** SMOFlipid®	**TCM (50 %) ; TCL (40 %) ; huiles de poissons (10 %) :** Lipidem®

TCL : triglycéride chaîne longue ; TCM : triglycéride chaîne moyenne.

de micronutriments. Une prescription à la fois de vitamines et d'oligo-éléments est indispensable lors de l'administration d'une poche de nutrition parentérale.

Choix d'une modalité d'administration

Nutrition parentérale exclusive ou de complément

L'importance d'un support nutritionnel précoce est soulignée dans les recommandations des sociétés savantes. Les effets délétères d'un déficit d'apport énergétique [14] sont majorés par l'état de dénutrition et/ou de malnutrition préalable à l'admission en réanimation d'autant plus fréquent que la population est de plus en plus âgée et atteinte par des maladies chroniques. La NE, même bien conduite, est de gestion difficile et peut être associée à un déficit d'apport protéino-énergétique. Dans ce cas, la nutrition parentérale de complément est recommandée et permet d'optimiser la couverture des besoins nutritionnels [4]. Cependant, le moment d'initiation du support nutritionnel combiné reste débattu. L'ESPEN recommande une NP de complément précoce (dans les 24 à 48 heures) en cas d'insuffisance de la NE. Les Nord-Américains préconisent l'administration d'une NP de complément à partir du 7e jour. Ces deux approches font l'objet d'études comparatives comme par exemple un travail récent qui remet en cause l'utilisation d'une NP de complément trop précoce [35].

Guide pratique de prescription thérapeutique de la nutrition

Patient polytraumatisé

Le patient polytraumatisé, comme tout patient victime d'un stress, adapte son métabolisme avec, en l'absence de stratégie nutritionnelle adaptée, un risque très élevé de dénutrition aiguë.

Les règles de prise en charge comportent certaines particularités dans la mesure où les viscères abdominaux peuvent être traumatisés. Le traumatisme peut être direct (exemples : traumatisme du foie à l'origine d'hémorragie ou de l'intestin à l'origine d'une péritonite par perforation) ou indirect par lésions d'ischémie/reperfusion au décours d'un choc hémorragique. Ces données rendent compte de l'atteinte fréquente de la muqueuse digestive et du risque élevé de translocation bactérienne. Les polytraumatisés présentent de plus une fréquente intolérance digestive haute générant des difficultés pour la mise en place d'une nutrition entérale précoce à « doses » efficaces.

La nutrition artificielle doit être prescrite dès lors qu'un apport suffisant par voie orale n'est pas possible pendant plus de trois jours.

La voie entérale doit toujours être privilégiée en dehors des contre-indications et malgré les difficultés qu'elle pose. Ainsi la NE sera débutée dans un délai de 24 à 48 heures après le traumatisme (après contrôle de l'hémodynamique). L'administration précoce des nutriments par voie entérale s'accompagne d'une réduction de la mortalité infectieuse, de la durée de séjour et des coûts d'hospitalisation, sans diminuer la mortalité. Dans notre expérience, nous administrons, par voie nasogastrique le plus souvent, une diète hyperprotidique enrichie en oméga 3 à une posologie initiale de 25 kcal/kg/j qui sera augmentée secondairement à 30 kcal/kg/j. Le polytraumatisme constitue, avec la brûlure, une situation clinique où l'intérêt d'un apport entéral de glutamine semble démontré avec une réduction des complications infectieuses en particulier des pneumonies [36].

Patient obèse agressé [37]

Il existe des particularités physiopathologiques de l'obèse face à l'agression. La dépense énergétique augmente de façon comparable entre les obèses et les non-obèses, mais l'utilisation des substrats énergétiques est différente entre ces deux groupes de patients. Chez les obèses, l'oxydation des acides aminés (catabolisme protéique) et du glucose est favorisée aux dépens de l'oxydation lipidique [38]. Le risque de dénutrition protéique est de ce fait majeur pour ces patients qui mobilisent peu leur stock lipidique. Par ailleurs, l'insulinorésistance et l'hyperinsulinisme, présents souvent à l'état de base, s'aggravent avec l'agression.

La calorimétrie indirecte est la méthode de référence pour évaluer les besoins énergétiques chez l'obèse. Cependant, du fait de ses contingences techniques, il est d'usage d'utiliser l'équation de Harris et Benedict. La masse maigre est la masse considérée comme métaboliquement active : on doit donc adapter cette formule pour ne pas sous- ou surestimer les dépenses énergétiques de repos (DER). Le poids ajusté est proposé pour calculer les dépenses énergétiques de repos, en utilisant le poids corporel idéal (PCI) :

Poids ajusté = (poids actuel – PCI) × 0,25 + PCI

Poids corporel idéal (PCI) : équations de Hamwi

- homme : PCI (kg) = 48 + [taille (cm) – 152] × 1,06 ;
- femme : PCI (kg) = 45,4 + [taille (cm) – 152] × 0,89 ;
- ou à partir d'un IMC théorique à 25 (IMC 25 à 30) : PCI = 25 × taille^2.

Afin d'éviter les complications liées à la surnutrition (hyperinsulinisme, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, stéatose hépatique), il est proposé actuellement de nourrir ces patients avec un régime hypocalorique (50 % à 60 % de la dépense énergétique) et hyperprotidique :

- apport calorique : 20 à 25 kcal/j/kg poids ajusté ;
- apport protidique : 1,5 à 2 g/j/kg poids ajusté.

Les apports hydro-électrolytiques, en vitamines et oligo-éléments sont semblables à ceux apportés chez le patient non-obèse.

La modalité d'apport préférentielle est la voie entérale. La voie parentérale obéit aux mêmes indications que pour les non obèses. Les mêmes règles de sécurité doivent être respectées, avec une attention particulière portée au risque accru de reflux et de pneumopathies d'inhalation pour ces patients.

Pancréatite aiguë (PA)

La sévérité des tableaux cliniques de pancréatites aiguës nécrotiques hospitalisées imposent une nutrition artificielle. La PA sévère induit un hypermétabolisme avec hypercatabolisme, protéolyse, des troubles du métabolisme glucidique et lipidique, une hypocalcémie (dans 40 à 60 % des cas) ainsi que des carences en micronutriments. À l'inverse de la NP et de la voie entérale par

jéjunostomie, l'alimentation par voie orale stimule les sécrétions pancréatiques. Une méta-analyse récente a confirmé la supériorité de la NE sur la NP au cours des pancréatites aiguës, avec une amélioration du pronostic grâce à un effet protecteur sur la barrière intestinale [39].

Au cours de la pancréatite aiguë, contrairement aux idées reçues, la NE doit être préférée à la NP et initiée précocement. La NE par voie nasogastrique semble aussi sûre que la nutrition nasojéjunale [40]. L'avantage des mélanges semi-élémentaires sur les mélanges polymériques n'est pas documenté.

En pratique clinique, le recours à une NE implique une surveillance étroite des résidus gastriques et de la pression intra-abdominale. En cas de recours à une NP, la surveillance des taux de triglycérides s'impose. En l'absence de contre-indications, un malade qui est opéré pour une PA peut bénéficier de la mise en place d'une jéjunostomie d'alimentation. En l'état, les probiotiques ne doivent pas être utilisés au cours des PA sévères (augmentation du taux de mortalité par défaillance multiviscérale et ischémie mésentérique).

Syndrome de détresse respiratoire aiguë

Plusieurs notions théoriques doivent être rappelées :

– dans cette situation pathologique, la concentration d'oxygène dans le sang est abaissée (PO_2) mais la consommation d'oxygène par l'organisme (VO_2) ne diminue pas. Ainsi, au cours du SDRA, l'utilisation des nutriments n'est pas diminuée ;

– rapportés au poids, les lipides (9,69 kcal/g) sont plus énergétiques que les glucides (3,87 kcal/g). Rapportés à l'oxygène consommé, les glucides (5,19 kcal/L) sont plus énergétiques que les lipides (4,81 kcal/L). Rapportés au CO_2 produit, les glucides (5,19 kcal/L) sont moins énergétiques que les lipides (6,92 kcal/L) ;

– pour une même quantité d'énergie consommée, l'utilisation des glucides consomme moins d'O_2, mais produit plus de CO_2 que l'utilisation des lipides. Il faut intégrer ces notions et prescrire les nutriments en fonction de la PO_2 mais également de la PCO_2.

En pratique : la situation est variable selon le terrain (SDRA chez un patient sans antécédents ou SDRA chez un patient avec dénutrition préalable comme chez les insuffisants respiratoires chroniques...). Globalement, en termes de faisabilité, le patient sous ventilation mécanique peut très souvent être alimenté par voie entérale, y compris chez les malades traités en décubitus ventral. Comme chez les autres patients de réanimation, si la nutrition entérale est insuffisante ou non possible, il faut associer une alimentation parentérale.

Chez le patient présentant un SDRA, de nombreux éléments plaident en faveur d'une supplémentation en acides gras n-3. Dans notre expérience, nous utilisons le plus souvent une diète entérale hyper-protéino-énergétique (limitation des apports liquidiens à égalité d'apports calorico-azotés) et enrichie en oméga 3.

Tout excès d'apport peut générer à la fois une augmentation de la dépense énergétique (augmentation de la VO_2), une utilisation préférentielle des glucides avec un stockage des lipides (augmentation de la VCO_2) et une stimulation de la lipogenèse de novo (majoration de la VCO_2). Il est important dans les situations de SDRA de bien contrôler ces apports afin de ne pas dépasser les besoins énergétiques de ces patients.

Conclusion

L'agression est associée à un état d'hypercatabolisme avec une réponse inflammatoire systémique. Ce phénomène est responsable d'une dégradation rapide de l'état nutritionnel surtout s'il était précaire à l'admission (et il l'est dans au moins 20 % des cas...).

La nutrition artificielle prévient la dénutrition et limite ses conséquences qui ont un impact démontré sur la morbidité et la mortalité en réanimation.

L'assistance nutritionnelle fait actuellement partie intégrante de la prise en charge des patients en réanimation. Aussi, les recommandations de bonnes pratiques sur l'assistance nutritionnelle formulées par les sociétés savantes doivent être connues de tous les acteurs participant au traitement de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Villet S, Chiolero RL, Bollmann MD, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. Clin Nutr. 2005;24:502-9.
2. Schneider SM, Veyres P, Pivot X, et al. Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections. Br J Nutr. 2004;92:105-11.
3. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2006;25:210-23.
4. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, et al. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2009;28:387-400.
5. Soeters PB, Grimble RF. Dangers, and benefits of the cytokine mediated response to injury and infection. Clin Nutr. 2009;28:583-96.
6. Li L, Messina JL. Acute insulin resistance following injury. Trends Endocrinol Metab. 2009;20:429-35.
7. Li L, Thompson LH, Zhao L, Messina JL. Tissue-specific difference in the molecular mechanisms for the development of acute insulin resistance after injury. Endocrinology. 2009;150:24-32.
8. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action-implications for insulin resistance and diabetes mellitus. N Engl J Med. 1999;341:248-57.
9. Van den Berghe G. Molecular biology: a timely tool for further unraveling the "diabetes of stress". Crit Care Med. 2001;29:910-1.
10. Callahan LA, Supinski GS. Sepsis-induced myopathy. Crit Care Med. 2009;37:S354-67.
11. Larsson L, Li X, Edstrom L, et al. Acute quadriplegia and loss of muscle myosin in patients treated with nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids: mechanisms at the cellular and molecular levels. Crit Care Med. 2000;28:34-45.
12. Bartlett RH, Dechert RE, Mault JR, et al. Measurement of metabolism in multiple organ failure. Surgery. 1982;92:771-9.
13. Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. Clin Nutr. 2006;25:37-44.
14. Faisy C, Lerolle N, Dachraoui F, et al. Impact of energy deficit calculated by a predictive method on outcome in medical patients requiring prolonged acute mechanical ventilation. Br J Nutr. 2009;101:1079-87.
15. Deitch EA. Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: what is important in human beings? Surgery. 2002;131:241-4.
16. Takagi K, Yamamori H, Toyoda Y, et al. Modulating effects of the feeding route on stress response and endotoxin translocation in severely stressed patients receiving thoracic esophagectomy. Nutrition. 2000;16:355-60.
17. Alexander JW. Immunonutrition: the role of omega-3 fatty acids. Nutrition. 1998;14:627-33.

18. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of critical care medicine (SCCM) and American society for parenteral and enteral nutrition (ASPEN). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009;33:277-316.
19. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al. Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. Intensive Care Med. 2009;35:2018-27.
20. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, et al. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. Crit Care Med. 2001;29:1955-61.
21. Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The nutritional and metabolic working group of the Spanish society of intensive care medicine and coronary units. Crit Care Med. 1999;27:1447-53.
22. Montejo JC, Minambres E, Bordeje L, et al. Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. Intensive Care Med. 2010;36:1386-93.
23. Umbrello M, Elia G, Destrebecq AL, Iapichino G. Tolerance of enteral feeding: from quantity to quality of gastric residual volume? Intensive Care Med. 2009;35:1651-2.
24. Poulard F, Dimet J, Martin-Lefevre L, et al. Impact of not measuring residual gastric volume in mechanically ventilated patients receiving early enteral feeding: a prospective before-after study. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2010;34:125-30.
25. Herbert MK, Holzer P. Standardized concept for the treatment of gastrointestinal dysmotility in critically ill patients-current status and future options. Clin Nutr. 2008;27:25-41.
26. Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, et al. Erythromycin is more effective than metoclopramide in the treatment of feed intolerance in critical illness. Crit Care Med. 2007;35:483-9.
27. Rushdi TA, Pichard C, Khater YH. Control of diarrhea by fiber-enriched diet in ICU patients on enteral nutrition: a prospective randomized controlled trial. Clin Nutr. 2004;23:1344-52.
28. Meissner W, Dohrn B, Reinhart K. Enteral naloxone reduces gastric tube reflux and frequency of pneumonia in critical care patients during opioid analgesia. Crit Care Med. 2003;31:776-80.
29. Zaloga GP. Parenteral nutrition in adult inpatients with functioning gastrointestinal tracts: assessment of outcomes. Lancet. 2006;367:1101-11.
30. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009;360:1283-97.
31. Raman M, Allard JP. Parenteral nutrition related hepato-biliary disease in adults. Appl Physiol Nutr Metab. 2007;32:646-54.
32. Carpentier YA HM, Deckelbaum RJ. Nutrition parentérale: structure, composition et métabolisme des émulsions lipidiques. In: Cano N BD, Schneider SM, Vasson MP, Hasselmann M, Leverve X, editors. Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Springer; 2007. p. 625-33.
33. Heller AR, Rossler S, Litz RJ, et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. Crit Care Med. 2006;34:972-9.
34. Corriol O. Nutrition parentérale: produits. In: Cano N BD, Schneider SM, Vasson MP, Hasselmann M, Leverve X, editors. Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Springer; 2007. p. 625-33.
35. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. N Engl J Med. 2011;365:506-17.
36. Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. Lancet. 1998;352:772-6.
37. Petit A, Tamion F. Nutrition de l'obèse agressé. In: Barnoud D, Hasselman M, Fraipont V, Preiser JC, Schneider SM, editors. Questions de nutrition clinique en réanimation et soins intensifs. Éditions de la SNFEP « Nourrir l'homme malade »; 2010. p. 169-74.
38. Jeevanandam M, Young DH, Schiller WR. Obesity and the metabolic response to severe multiple trauma in man. J Clin Invest. 1991;87:262-9.
39. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2003;CD002837.
40. Eatock FC, Chong P, Menezes N, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2005;100:432-9.

POLYRADICULONÉVRITE AIGUË ET NEUROMYOPATHIES ACQUISES

78

Bernard DE JONGHE, Tarek SHARSHAR et Benoît PLAUD

Les pathologies du système nerveux périphérique rencontrées en réanimation peuvent être le motif d'admission, c'est le cas de la polyradiculonévrite aiguë plus connue sous le nom de syndrome de Guillain-Barré, ou bien se développer durant le séjour, c'est la neuromyopathie de réanimation. Dans ces deux situations, le système nerveux central n'est pas touché. Le syndrome de Guillain-Barré est la première cause de paralysie aiguë extensive dans les pays industrialisés. Son diagnostic est clinique, l'examen neurologique rigoureux et répété le confirme, apprécie l'évolutivité et la gravité potentielle, notamment l'atteinte respiratoire. Il est essentiel d'identifier les patients à risque de développer cette complication. Les examens complémentaires (ponction lombaire et IRM) éliminent une méningoradiculite et une atteinte médullaire. Le traitement repose sur les échanges plasmatiques ou les immunoglobulines G.

La neuromyopathie de réanimation est la plus fréquente des pathologies neuromusculaires rencontrées en réanimation. Le système neuromusculaire périphérique peut être atteint à chaque niveau : axone, jonction neuromusculaire et myocyte. Deux principaux facteurs de risque sont identifiés : l'agression inflammatoire, souvent d'origine septique, et dont l'atteinte du système nerveux périphérique serait une des composantes de la défaillance multiple d'organes, et l'inactivité musculaire prolongée sous ventilation mécanique. Là encore, le diagnostic repose sur l'examen neurologique effectué chez un patient ayant un niveau de conscience et de coopération satisfaisant. Le diagnostic est évoqué par une difficulté de sevrage de la ventilation mécanique ou une prolongation significative de sa durée. Le symptôme principal est une faiblesse musculaire généralisée à prédominance proximale, épargnant les muscles de la face. Elle est quantifiée à l'aide du score du *Medical Research Council* (MRC). Elle est associée à une augmentation de la mortalité hospitalière. La durée des symptômes est variable, pouvant être de plusieurs mois et retardant le retour à l'autonomie après le séjour en réanimation. L'électroneuromyogramme est indiqué en cas de forme ou de contexte particulier, ou chez le patient avec une atteinte neurologique centrale. La prévention de cette complication est primordiale : lutte contre l'immobilisation musculaire profonde et prolongée, allègement précoce de la sédation, exercice de mobilisation précoce et quotidien, même sous ventilation mécanique.

Syndrome de Guillain-Barré

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est une urgence neurologique dont le diagnostic est essentiellement clinique bien que des investigations complémentaires soient parfois nécessaires pour éliminer d'autres pathologies du système nerveux périphérique ou central pouvant donner un tableau sémiologique proche. Si le syndrome de Guillain-Barré est à tort considéré comme une maladie bénigne [1], le pronostic vital est mis en jeu en cas d'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) qui survient dans 20 à 30 % des cas et augmente la mortalité de 5 à 10 % [2]. Dix à 20 % des patients ont des troubles fonctionnels après un an d'évolution [1]. La ventilation mécanique est nécessaire dans 30 % des cas, 5 % des patients risquent de décéder et 10 à 20 % gardent des séquelles définitives [1]. La prise en charge a pour triple objectif d'étayer le diagnostic de SGB, en sachant que seule l'évolution caractéristique le confirmera, d'évaluer sa sévérité et d'anticiper le risque d'insuffisance respiratoire aiguë afin d'orienter à bon escient le patient en réanimation et de débuter le traitement spécifique qui recourt soit aux échanges plasmatiques soit à la perfusion d'immunoglobulines intraveineuses.

Épidémiologie, physiopathologie

Le SGB est une maladie rare. Son incidence serait entre 0,4 et 4,0 cas pour 100 000 habitants par an dans les pays industrialisés. Sa répartition est ubiquitaire dans le monde et est habituellement sporadique. Il est plus fréquent chez les hommes et les sujets âgés [1]. Le syndrome de Guillain-Barré survient dans 50 à 75 % des cas après un épisode infectieux, souvent digestif, respiratoire ou grippal. Le cytomégalovirus et le *Campilobacter jejuni* représentent 40 % des causes infectieuses de SGB [3, 4]. Les autres agents sont le virus d'Epstein-Barr, le mycoplasme, mais également les virus influenza [5].

Le SGB se distingue en formes primitivement démyélinisantes (polyradiculonévrite démyélinisante inflammatoire aiguë ou *acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*, AIDP) ou axonales (neuropathie axonale motrice aiguë ou *acute motor axonal neuropathy*, AMAN et neuropathie axonale sensitivomotrice aiguë ou *acute motor and sensory axonal neuropathy*, AMSAN). Les formes primitivement démyélinisantes impliqueraient une réponse cellulaire. À la phase initiale du processus, il existe une infiltration diffuse par des cellules mononucléées activées par des lymphocytes T puis guidées par des antigènes situés sur la myéline. La production de NO par les macrophages, la production d'anticorps par les lymphocytes B et leur dépôt couplé à l'activation du complément sont particulièrement destructeurs pour la myéline [1]. Des lésions des axones peuvent se

constituer secondairement à l'atteinte de la myéline. Les formes axonales pures (motrice ou sensitivomotrice) seraient induites par une réponse humorale caractérisée par la production d'anticorps dirigés contre les gangliosides et qui provoquent une activation du complément et l'infiltration macrophagiques de l'espace péri-axonal [1]. Dans le syndrome de Miller-Fisher, les anticorps antigangliosides GQ1B se fixent à la terminaison nerveuse. Selon la théorie du mimétisme moléculaire, les constituants axonaux ou myéliniques auraient un degré de similitude avec les antigènes des agents pathogènes, comme cela a été par exemple établi entre le lipopolysaccharide du *Campilobacter jejuni* et les gangliosides [1, 6].

Diagnostic

La présentation classique est une paralysie extensive d'évolution aiguë (en moins de quatre semaines) et ascendante avec un déficit symétrique et à prédominance proximale, une atteinte des paires crâniennes, des troubles sensitifs et une abolition des réflexes ostéotendineux. Les paralysies faciales, les troubles de la déglutition et de l'oculomotricité sont dans un ordre décroissant les atteintes crâniennes les plus fréquentes. L'atteinte sensitive est d'abord subjective, se manifestant par des paresthésies des extrémités et des rachialgies. L'examen met souvent en évidence des troubles de la proprioception. Ce tableau clinique est pathognomonique d'un SGB quand il est complet. Du fait de son caractère progressif, ces signes cliniques ne sont pas présents d'emblée, ce qui impose de répéter l'examen neurologique. Cela permet également d'évaluer la rapidité d'extension et de détecter la survenue d'une atteinte respiratoire. Mentionnons enfin que les troubles urinaires, à type de dysurie, sont fréquents mais peu intenses et que les manifestations cardiovasculaires d'origine dysautonomique sont corrélées à la gravité du déficit moteur. Le SGB peut avoir une présentation plus atypique, avec une topographie distale ou asymétrique du déficit, une extension des paralysies suraiguë en moins de 24 heures (ou subaiguë/chronique en plus de quatre semaines) ou descendante (atteignant d'abord les nerfs crâniens). Si le diagnostic est clinique, il n'est établi de façon formelle qu'au terme d'une évolution caractéristique en trois phases : extension, plateau et récupération. La classification d'Asbury et Cornblath permet d'avoir des critères de présomption diagnostique suffisants [7]. Elle regroupe, selon le degré de probabilité, différents paramètres cliniques, biologiques et électrophysiologiques (Tableau 78-I). Il est à noter que la phase prodromique, correspondant notamment à un épisode bactérien ou viral dans le mois précédant l'apparition des premiers signes neurologiques, bien que très fréquente, n'est pas nécessaire au diagnostic. D'autre part, la phase d'extension entre le début du déficit moteur et la phase de plateau doit être inférieure à quatre semaines, au-delà le diagnostic de polyradiculoneuropathie subaiguë/chronique doit être évoqué et une biopsie neuromusculaire éventuellement effectuée. Cette classification propose également des critères d'élimination, tels que l'existence d'un signe de Babinski ou de troubles vésicosphinctériens précoces qui sont exceptionnels et doivent faire rechercher une lésion centrale (médullaire notamment).

Tableau 78-I Critères diagnostiques du syndrome de Guillain-Barré (d'après [7]).

Nécessaires	*En faveur*					*Douteux*	*D'élimination*
	Clinique		*LCR*		*EMG*		
	typique	*variante*	*typique*	*variante*			
Déficit moteur progressif de plus d'un membre	Progression < 4 semaines	Fièvre initiale	Hyperprotéinorachie survenant après une semaine d'évolution	Absence d'hyperprotéinorachie	Blocs de conduction (80 % des cas)	Persistance d'une asymétrie de l'atteinte motrice	Exposition aux solvants (hexacarbones)
Aréflexie	Relative symétrie de l'atteinte	Signes sensitifs marqués	< 10 éléments/mm^3	Cellularité entre 11 et 50 éléments/mm^3	Diminution des vitesses de conduction (60 % des cas)	Persistance de troubles sphinctériens	Porphyrie aiguë intermittente
	Signes sensitifs modérés	Progression > 4 semaines			Augmentation des latences distales	Troubles sphinctériens initiaux	Infection diphtérique récente
	Atteinte des paires crâniennes	Absence de récupération (séquelles importantes)			Absence d'onde F	Hypercellularité > 50/mm^3	Intoxication au plomb
	Récupération	Troubles sphinctériens			Normal (20 % des cas)	Éléments polynucléés dans le LCR	Atteinte uniquement sensitive
	Dysautonomie cardiovasculaire	Signes d'atteinte du SNC				Niveau sensitif	Autres cause de paralysie aiguë (poliomyélite, botulisme)
	Absence de fièvre initiale						

Quant au syndrome de Miller-Fisher, il se caractérise par l'association aréflexie, troubles proprioceptifs et ophtalmoparésie. Si ce syndrome est une entité immunoclinique à part et d'évolution bénigne, un SGB peut à son début le mimer.

Les examens complémentaires comme la ponction lombaire et l'IRM sont utiles pour éliminer une méningoradiculite et doivent être effectués dans les 24 premières heures de la prise en charge. La classique dissociation albuminocytologique est évocatrice du diagnostic de polyradiculoneuropathie aiguë mais n'est pas spécifique et peut être absente dans les 15 premiers jours d'évolution. L'électroneuromyogramme n'est pas indispensable au diagnostic mais est très utile en cas de doute car il peut mettre précocement en évidence un allongement des latences F et un bloc de conduction motrice. L'altération des vitesses de conduction et des potentiels sensitifs apparaît secondairement. Une dénervation est observée dans 10 % des cas. L'électroneuromyogramme permet de classer le SGB en AIDP (60 % des cas), AMAN, AMSAN ou en forme inexcitable. Si le traitement spécifique de ces entités est identique, la distinction a un intérêt pronostique. Ainsi, la survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë est plus fréquente dans les formes démyélinisantes et les séquelles plus sévères dans les formes inexcitables et axonales [8].

Diagnostic différentiel

L'examen neurologique est fondamental et doit s'attacher à rechercher tout symptôme ou signe évocateur d'une atteinte centrale, médullaire ou encéphalique. L'urgence est d'éliminer une lésion médullaire en cas de niveau sensitif (même subjectif), de troubles sphinctériens (rétention d'urine d'emblée ou incontinence) ou de paraparésie flasque (lésion de la queue-de-cheval ou du cône terminal) alors qu'il n'y a aucun signe neurologique aux membres supérieurs ou à la face. Si une lésion médullaire est suspectée, elle doit être écartée par une IRM de l'ensemble de la moelle. Une atteinte isolée des nerfs crâniens doit faire demander une imagerie cérébrale à la recherche d'une lésion du tronc cérébral. Devant une atteinte motrice isolée, le dosage de la kaliémie et des enzymes musculaires (CPK) permet le diagnostic de paralysie hypokaliémique, confirmé par la régression du déficit après correction du trouble électrolytique. Une atteinte aiguë de la jonction neuromusculaire (botulisme, syndrome myasthénique notamment), une myopathie inflammatoire (polymyosite) et une neuronopathie sensitive isolée sont également à envisager. L'anamnèse, l'examen neurologique et électrophysiologique permettent d'en établir rapidement le diagnostic.

Le SGB ne s'accompagne pas à son début de syndrome confusionnel, des hallucinations pouvant survenir dans un second temps dans les formes graves. Des troubles de la conscience ou psychiatriques doivent faire évoquer une carence vitaminique et une porphyrie, qui peuvent mettre en jeu le pronostic neurologique ou vital et requièrent des mesures thérapeutiques spécifiques. Dans les porphyries, le déficit moteur s'accompagne habituellement de douleurs, notamment abdominales, de troubles psychiatriques, sensitifs, dysautonomiques et sphinctériens. L'existence d'un facteur déclenchant (médicamenteux notamment) et d'urines pourpres sont des éléments en faveur.

Le SGB étant idiopathique, cela implique qu'une affection générale (maladie de système, cancer, lymphome, infection par le VIH notamment) ait été éliminée cliniquement et après un bilan immunologique simplifié (immuno-électrophorèse et dosages des facteurs antinucléaires, du latex Waaler-Rose, des fractions C3 et C4 du complément, des complexes immuns circulants, de la protéinurie des 24 heures), hématologique (hémogramme, vitesse de sédimentation) et une sérologie VIH. Le SGB ne s'accompagne pas d'un syndrome inflammatoire biologique. Les explorations sérologiques dans le but d'identifier un agent infectieux prodromique du SGB ont un intérêt descriptif et pronostic et aucune conséquence thérapeutique.

Évaluation de la gravité

L'insuffisance respiratoire aiguë est la complication majeure du SGB. L'identification des patients à risque et leur orientation vers la structure la mieux adaptée (hospitalisation simple, en surveillance continue ou en réanimation) est un des objectifs majeurs de la prise en charge initiale. La ventilation mécanique invasive est indiquée dans 20 à 30 % des cas et un retard d'intubation augmente significativement le risque de pneumopathie d'inhalation et de syndrome de détresse respiratoire aiguë [9]. La parésie des muscles inspiratoires et expiratoires associée aux troubles de la déglutition favorisent l'encombrement, la formation d'atélectasies et la survenue d'une pneumopathie d'inhalation. La ventilation mécanique invasive comprend le risque, non spécifique au SGB, de pneumopathie nosocomiale [9].

Les facteurs de risque précoces de survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë sont le délai inférieur à sept jours entre le début du déficit moteur et l'hospitalisation, l'impossibilité de relever la tête du plan du lit, la capacité vitale (CV) à l'admission inférieure à 60 % de la valeur théorique. En présence de ces trois signes, la probabilité d'être ventilé est de 85 % [2]. Si la mesure de la CV n'est pas disponible, trois facteurs de risque peuvent être associés : l'existence d'une cytolyse hépatique, l'impossibilité de tenir debout ou de soulever les coudes [2]. En présence de quatre critères, sans mesure de la CV, la probabilité d'être ventilé est également de 85 %. Les autres facteurs prédictifs sont les troubles de la déglutition, la chute de la CV et dans une moindre mesure une cortisolémie élevée [10]. En pratique, les patients s'aggravant rapidement, ayant perdu la marche, ayant une atteinte proximale ou axiale importante, ayant des troubles de la déglutition ou une CV diminuée doivent être admis en réanimation ou en unité de surveillance continue.

La surveillance respiratoire ne repose pas uniquement sur les gaz du sang artériel. Ceux-ci peuvent être normaux alors que la CV est abaissée significativement. L'hypercapnie et l'hypoxémie surviennent tardivement. Elles sont le témoin d'un déficit majeur des muscles respiratoires et indiquent l'intubation avant l'arrêt respiratoire [11].

Traitement

Spécifique

Les échanges plasmatiques et les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) sont les deux traitements spécifiques dont l'efficacité a été démontrée dans le SGB associé à un déficit moteur. Les corticoïdes n'ont pas d'indication dans le SGB. Le choix entre Ig IV et échanges plasmatiques dépend de leurs contre-indications respectives, de la sévérité clinique initiale et de la date de début du déficit moteur [12]. Dans les formes bénignes, qui se

définissent par une marche conservée, les Ig IV n'ayant jamais été étudiées, deux échanges plasmatiques sont préconisés si le début des symptômes moteurs date de moins de quinze jours. En cas d'aggravation clinique, deux autres échanges supplémentaires seront effectués. Dans les formes plus sévères, c'est-à-dire en cas de perte de la marche ou d'insuffisance respiratoire aiguë, les échanges plasmatiques (quatre échanges) ou les Ig IV (0,4 g/kg/j pendant cinq jours) ont une efficacité comparable. Les Ig IV et les échanges plasmatiques ont été validés pour un SGB évoluant depuis moins de deux et quatre semaines respectivement. Il n'y a pas d'indication à associer les deux traitements. Dès le diagnostic confirmé, les échanges plasmatiques ou les Ig IV doivent être débutés rapidement. Les contre-indications aux Ig IV sont une allergie connue, un déficit en IgA et une insuffisance rénale. Un ionogramme sanguin et une estimation de la clairance de la créatinine quotidiens sont indispensables. Les contre-indications aux échanges plasmatiques sont l'infection, une instabilité cardiovasculaire et un syndrome hémorragique.

Non spécifique

Les mesures symptomatiques sont essentielles dans la prise en charge du SGB. La prévention de la maladie veineuse thrombo-embolique par une héparine de bas poids moléculaire ou non fractionnée est systématique chez les patients alités [1]. L'incidence des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire est d'environ 5 % [13].

Le monitorage cardiovasculaire est important pour dépister les signes de dysautonomie. Des bradycardies extrêmes lors des aspirations peuvent être évitées par une pré-oxygénation transitoire en FiO_2 100 % et nécessitent parfois l'administration d'atropine. En cas d'hypertension artérielle associée à une tachycardie, un traitement par du labétalol est préconisé. Une tachycardie isolée ne nécessite pas de traitement anti-arythmique.

La ventilation mécanique invasive est indiquée en cas de détresse respiratoire, d'hypercapnie, d'hypoxémie, d'une CV inférieure à 20 % (ou à 15 mL/kg) de la valeur théorique, de toux inefficace, de troubles de la déglutition majeurs ou d'atélectasie sur la radiographie de thorax. Les modalités de la ventilation mécanique chez le patient SGB ne présentent pas de particularité. La ventilation mécanique non invasive ne doit être qu'exceptionnellement utilisée car des troubles de la déglutition a minima sont souvent présents.

La durée moyenne de la ventilation mécanique varie de 15 à 43 jours selon les études. Le sevrage de la ventilation mécanique est effectué par des épreuves sur pièce en T et débuté quand la CV est supérieure à 30 % de la valeur théorique. L'extubation n'est effectuée que si le patient tolère cette épreuve plus de six à huit heures consécutives, ballonnet dégonflé, en l'absence d'hypercapnie. La trachéotomie est discutée après trois à quatre semaines de ventilation mécanique, en l'absence d'amélioration respiratoire (CV et toux) et neurologique (force musculaire).

En cas de troubles de la déglutition, l'alimentation orale est interrompue et une sonde gastrique est mise en place (contrôle de son bon positionnement par une radiographie). La constipation (voire un iléus paralytique) survient chez la moitié des patients atteints de SGB [14]. Un examen abdominal quotidien à la recherche des bruits hydro-aériques est indispensable. En cas d'iléus paralytique, un traitement par de l'érythromycine ou de la néostigmine associé à un sondage rectal peut être proposé.

Les troubles vésicosphinctériens doivent être systématiquement recherchés, notamment en quantifiant le résidu post-mictionnel (échographie, *bladder scan*). Une sonde vésicale à demeure doit être posée selon le degré de rétention et son retrait envisagé que lorsque le déficit moteur des membres inférieurs commence à récupérer. Le sondage vésical itératif n'est pas recommandé.

Des douleurs sont rapportées par 89 % des patients et sont sévères chez la moitié d'entre eux. Leur intensité est corrélée à la gravité du SGB [15]. Les antalgiques sont prescrits en fonction de la sémiologie de la douleur. En cas de douleurs neuropathiques, la gabapentine est proposée à doses rapidement croissantes. Le clonazépam est de moins en moins utilisé en raison de ses propriétés sédatives. Des perfusions d'anafranil sont parfois nécessaires. Les morphiniques sont éventuellement proposés, leur mécanisme d'action n'étant pas complètement approprié avec les syndromes douloureux observés dans le SGB. Les troubles du sommeil sont fréquents et peuvent être accompagnés d'hallucinations, le plus souvent visuelles. Les mécanismes ne sont pas élucidés, certains auteurs suggèrent un dysfonctionnement central [16]. Leur présence fait discuter l'interruption des traitements favorisants (morphiniques) et éventuellement la prescription d'un anxiolytique ou d'un neuroleptique. Enfin, la prise en charge globale comporte la prévention et le traitement des escarres, la kinésithérapie respiratoire et des membres et un soutien psychologique.

En pratique

Le SGB est une pathologie neurologique rare dont le diagnostic est évoqué devant une paralysie aiguë rapidement extensive. Un examen neurologique précis et répété permet le plus souvent de confirmer le diagnostic, de juger de l'évolutivité de la maladie et de sa gravité potentielle. La recherche des éléments prédictifs de la survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë est une étape essentielle pour déterminer la structure d'accueil adaptée. Les examens complémentaires sont justifiés pour éliminer une autre pathologie. Le traitement comporte un volet spécifique (Ig IV ou échange plasmatique) et une partie symptomatique.

Neuromyopathies acquises en réanimation

La neuromyopathie de réanimation survient chez des patients indemnes de toute pathologie neurologique antérieure, hospitalisés en réanimation pour une agression aiguë grave pouvant entraîner une défaillance de plusieurs organes et mettre en jeu le pronostic vital. Elle serait une manifestation de cette atteinte multi-organes. À la différence des autres atteintes systémiques, celle du système neuromusculaire périphérique se distingue par une identification différée de plusieurs jours après l'admission en réanimation (nécessité d'un état d'éveil suffisant pour identifier la pathologie) et une évolution parfois prolongée, bien au-delà de la sortie de réanimation. À ce titre, la sédation et l'immobilisation prolongée sont deux facteurs aggravants qui peuvent néanmoins faire l'objet de mesures préventives. C'est la plus fréquente des pathologies neuromusculaires rencontrées en réanimation. Cela s'explique par une meilleure prise en compte sur le plan clinique et de l'augmentation de la survie de certains patients les plus sévèrement atteints. Dans cette pathologie, le système neuromusculaire

périphérique est touché dans son ensemble : axone, jonction neuromusculaire et muscle. Tous les muscles squelettiques sont concernés et notamment le diaphragme. Les conséquences fonctionnelles sont ainsi doubles : locomotion et respiration.

Diagnostic, fréquence

Le diagnostic de neuromyopathie de réanimation est essentiellement clinique. L'examen retrouve un déficit moteur des quatre membres, symétrique, à prédominance axiale (épaules et hanches), notamment à la phase aiguë. L'intensité du déficit peut aller d'une tétraparésie modérée à une tétraplégie flasque complète. Les muscles de la face sont habituellement épargnés. La préservation de la motricité faciale est utile pour tester le niveau de compréhension des ordres simples. Les réflexes ostéotendineux sont abolis ou franchement diminués, mais peuvent être préservés. Leur exagération, l'existence d'un syndrome pyramidal ou d'une asymétrie franche du déficit, font remettre en cause le diagnostic. Un déficit sensitif peut exister en cas d'atteinte axonale. Si l'amyotrophie est fréquente, elle est initialement masquée par l'inflation hydrosodée habituelle chez ces patients. Le score MRC, simple d'utilisation, reproductible, quantifie le déficit moteur [17]. Il mesure la force musculaire, cotée de 0 à 5, dans trois segments (proximal, intermédiaire, distal) sur chacun des quatre membres (Tableau 78-II). Le score total varie de 0 (tétraplégie complète) à 60 (force normale). Un seuil inférieur à 48 est généralement retenu pour identifier les patients atteints de neuromyopathie. Avant d'évaluer la force musculaire, il faut s'assurer du degré de compréhension et de coopération du patient. La première mesure peut ainsi être effectuée au début du sevrage de la ventilation mécanique, par exemple lors de la première épreuve de pièce en T, puis toutes les semaines et à la sortie de réanimation afin d'évaluer les besoins en kinésithérapie.

La fréquence de la neuromyopathie de réanimation est élevée. Après une semaine de ventilation mécanique, la moitié des patients présente un déficit moteur franc (MRC < 48) [18, 19]. Au-delà d'une semaine après l'arrêt de la sédation, la fréquence est de 25 % [20]. La définition utilisée modifie la fréquence de la pathologie et explique celle élevée des déficits moteurs inférieurs à 48 au MRC et régressant en quelques jours. Cette fréquence est d'autant plus élevée en cas de choc septique ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte.

0	Pas de contraction
1	Contraction visible sans mouvement du membre
2	Mouvement actif du membre sans gravité
3	Mouvement actif du membre contre gravité sur toute l'amplitude articulaire
4	Mouvement actif contre gravité et résistance
5	Force musculaire normale

Somme du score des six groupes musculaires suivants : abducteurs de l'épaule, fléchisseurs du coude, extenseurs du poignet, fléchisseur de la cuisse, fléchisseur du genou et fléchisseurs dorsaux de la cheville, des deux côtés. Chaque groupe musculaire est coté entre 0 et 5. Le score MRC cote de 0 (tétraplégie) à 60 (motricité normale).

Examens complémentaires

L'électroneuromyogramme n'est nécessaire qu'en cas de doute diagnostique à l'examen clinique (présentation atypique, contexte inhabituel). Son objectif est d'éliminer une autre cause de tétraparésie flasque chez un patient conscient. La suspicion d'une cause centrale (moelle cervicale, tronc cérébral notamment), fera pratiquer une imagerie en première intention. Les diagnostics différentiels d'origine neuromusculaire périphérique sont rares, représentés essentiellement par une pathologie neuromusculaire présente à l'admission et donc passée inaperçue. Un électroneuromyogramme peut également être pratiqué chez un patient chez lequel le déficit moteur reste massif et stable sans amélioration clinique après dix à quinze jours d'évolution. L'électroneuromyogramme est le seul moyen diagnostique de confirmer une neuromyopathie de réanimation chez un patient cérébrolésé, insuffisamment éveillé et coopérant pour évaluer correctement la force musculaire.

Le profil typique à l'électroneuromyogramme associe, dans différents territoires neuromusculaires, une diminution du potentiel d'action musculaire lors de la stimulation nerveuse et la présence d'activités électriques musculaires spontanées. Ce profil, observé chez 10 à 70 % des patients après sept à dix jours de ventilation mécanique pour un sepsis sévère ou une défaillance multiviscérale, peut être identifié précocement, deux à trois jours après l'admission en réanimation, et ainsi identifié avant le réveil du patient [21]. L'électroneuromyogramme standard permet rarement de distinguer les différentes composantes du tableau neurologique, notamment l'atteinte axonale et la diminution voire l'abolition de l'excitabilité de la membrane musculaire, distinction qui nécessite de recourir à la stimulation musculaire directe.

L'atteinte neuromusculaire respiratoire peut être à l'origine des difficultés de sevrage avec une prolongation de la durée de la ventilation mécanique. Elle reste néanmoins difficile à mettre en évidence. Elle est évoquée à l'initiation d'un sevrage de la ventilation d'emblée difficile chez un patient présentant des signes cliniques de neuromyopathie de réanimation au niveau des membres après plusieurs jours de ventilation mécanique dans un contexte compatible avec sa survenue. Comme pour l'atteinte des membres, il existe deux approches principales. L'exploration électrophysiologique phrénodiaphragmatique retrouve une baisse du potentiel d'action musculaire diaphragmatique lors de la stimulation du motoneurone phrénique et des activités électriques musculaires diaphragmatiques spontanées, anomalies identiques donc à celles observées aux membres. L'étude fonctionnelle de la force des muscles respiratoires retrouve une baisse progressive des pressions transdiaphragmatiques au cours de la ventilation mécanique, qui sont souvent effondrées chez de nombreux patients au moment de débuter le sevrage [22]. La disponibilité de ces techniques électrophysiologiques et fonctionnelles demeure limitée en réanimation.

La biopsie musculaire est rarement réalisée en pratique courante. Elle peut montrer une véritable myopathie avec perte des filaments épais de myosine, avec ou sans lésions de nécrose musculaire, parfois associée à des lésions de dénervation. Le taux de CPK peut être augmenté en cas d'atteinte musculaire. L'élévation est souvent transitoire et peut manquer.

Conséquences

Elles sont à trois niveaux. La neuromyopathie de réanimation entraîne une difficulté de sevrage de la ventilation mécanique

avec prolongation de la durée de celle-ci expliquant une probable surmortalité après la sortie de la réanimation et une difficulté de retour à l'autonomie.

Difficulté de sevrage de la ventilation

Une relation étroite entre la neuromyopathie de réanimation et l'allongement de la durée de ventilation mécanique est bien établie. La durée du sevrage ventilatoire est multipliée d'un facteur trois à sept [23] chez les patients présentant une neuromyopathie de réanimation au réveil, et ceci indépendamment des facteurs confondants habituels. Néanmoins, la distinction entre, d'une part l'effet de la neuromyopathie de réanimation sur la durée de ventilation, et d'autre part celui de la ventilation prolongée sur la survenue d'une neuromyopathie de réanimation, est difficile. Les échecs de sevrage (échec d'extubation, recours à la trachéotomie notamment) sont plus fréquents chez les patients présentant une neuromyopathie de réanimation par rapport à ceux indemnes. La nécessité d'une nouvelle intubation de la trachée, souvent différée, est fréquemment observée en pratique. De même, les complications en rapport avec une prolongation de la durée de ventilation (pneumopathies notamment), contribuent à l'augmentation de la mortalité rapportée chez les patients présentant une neuromyopathie de réanimation au moment du réveil [18, 24]. En pratique, chez les patients présentant une neuromyopathie de réanimation au moment du sevrage de la ventilation, l'épreuve de la pièce en T pourrait être poursuivie sur plusieurs heures. L'existence d'une hypercapnie à l'issue de celle-ci devrait faire différer le retrait de la sonde d'intubation. De même, la surveillance sera renforcée dans les jours qui suivent ce retrait, le risque de dégradation respiratoire pouvant être retardé. En cas d'échec des premières épreuves de pièce en T, ou de nouvelle intubation de la trachée, l'indication d'une trachéotomie peut être proposée au patient, notamment en présence d'un déficit moteur sévère.

Augmentation de la mortalité à distance du séjour en réanimation et à l'hôpital

La présence d'une neuromyopathie de réanimation au réveil est associée à une surmortalité à la sortie de la réanimation et de l'hôpital [18, 24]. Selon les séries, cette augmentation varie d'un facteur de deux [24] à sept [18] pour des patients présentant un score MRC inférieur à 48 au réveil, en comparaison à ceux ayant une valeur au-dessus. La prolongation de la durée de la ventilation cumulée à celles du séjour en réanimation et à l'hôpital, conséquences de la neuromyopathie de réanimation, pourrait contribuer à accroître la mortalité en augmentant notamment la fréquence des infections nosocomiales (pulmonaires), et des épisodes thrombo-emboliques. Il est également possible que l'atteinte neuromusculaire observée au réveil soit la séquelle neurologique d'une agression grave, et soit au total le reflet indirect et tardif de la sévérité initiale de la pathologie ayant conduit le patient en réanimation. Enfin, il est envisageable que la constatation d'un déficit neuromusculaire prolongé et sévère au décours d'un séjour en réanimation participe à la réflexion sur la possibilité de limiter les thérapeutiques actives dans le cas d'une nouvelle aggravation de l'état clinique.

Difficultés de retour à l'autonomie

En cas de succès du sevrage de la ventilation, le retour à une force musculaire proche de la normale et la capacité à déambuler sans aide peuvent prendre plusieurs mois [25]. La distance moyenne parcourue en six minutes par des survivants d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë grave, douze mois après leur admission en réanimation, représente seulement les deux tiers de la distance parcourue par des sujets indemnes, alors même que la récupération de la fonction pulmonaire est considérée comme complète. Environ un tiers des patients atteints de neuromyopathie de réanimation à la sortie de la réanimation sont sévèrement limités à long terme dans leur autonomie physique [25]. Cette altération des capacités motrices contribue à l'altération de la qualité de vie au décours d'un séjour en réanimation.

Facteurs de risque et mesures préventives

L'identification de facteurs de risque permet la mise en place d'éventuelles mesures préventives. Deux facteurs de risque sont très fortement impliqués dans sa survenue : la défaillance prolongée de plusieurs organes, le plus souvent dans le cadre d'un syndrome inflammatoire de réponse systémique sévère, ainsi que l'immobilisation musculaire. Trois autres facteurs sont également suspectés, avec un niveau de confiance plus modéré : l'utilisation de corticostéroïdes et/ou de curares, ainsi que l'hyperglycémie.

Défaillance prolongée de plusieurs organes

La neuromyopathie de réanimation est la conséquence d'une agression aiguë grave avec une défaillance multiviscérale prolongée. Quelles que soient les variables utilisées (score de gravité initiale, sévérité ou durée de la défaillance multiviscérale, durée de traitement par les catécholamines, notamment), le lien entre la neuromyopathie de réanimation et la sévérité de l'agression aiguë motivant l'admission en réanimation a été établi. Cette association entre la neuromyopathie de réanimation et une défaillance multiviscérale explique qu'elle puisse être considérée comme une défaillance d'un organe parmi d'autres. Il est envisageable, sans preuve expérimentale à ce jour, que l'identification et le traitement précoce (anti-infectieux et symptomatique) des patients présentant un sepsis sévère ou un choc septique pourraient contribuer à réduire la fréquence et la sévérité de la neuromyopathie de réanimation.

Inactivité musculaire

Le patient de réanimation sous ventilation mécanique est soumis à une immobilisation complète ou quasi complète. Plusieurs études observationnelles suggèrent que la durée de l'immobilisation pourrait contribuer à l'installation et la pérennisation de la neuromyopathie de réanimation [26], indépendamment de la sévérité de la défaillance multiviscérale initiale. Le rôle délétère de l'immobilisation musculaire a amené à tester plusieurs méthodes préventives de mobilisation passive et active durant le séjour en réanimation. Des mouvements de pédalage des membres inférieurs ont ainsi permis d'augmenter significativement la force musculaire du quadriceps, la capacité à la marche et la qualité de vie à la sortie de l'hôpital [27]. Les programmes de thérapeutique de mobilisation précoce (*early mobility therapy*) reposent sur l'accompagnement du patient dans la réalisation précoce et graduelle de mouvements de mobilisation dans le lit, du lit vers le fauteuil, du maintien de la station debout au pied du lit voire de la déambulation courte dans l'unité de réanimation, que le patient soit ou non sous ventilation mécanique. Il n'a

pas été noté de risque accru d'auto-extubation ou d'arrachement de cathéters. Ils sont bien tolérés (en respectant des critères respiratoires, hémodynamiques et neurologiques) et réalisables dès les tous premiers jours en réanimation. Il a été montré que les patients soumis à un programme de mobilisation précoce quittaient plus tôt la réanimation et l'hôpital, et présentaient un état fonctionnel et un niveau d'autonomie à la sortie meilleurs par rapport à une kinésithérapie habituelle [28]. Le gain sur la force musculaire mesurée par le score MRC était négligeable, suggérant ainsi que contrairement aux exercices de pédalage quotidiens, ce programme de mobilisation précoce n'influence pas la sévérité de la neuromyopathie de réanimation et permet probablement aux patients de mieux gérer le handicap induit par la neuromyopathie de réanimation. Reste que la faisabilité en routine de ce type d'approche est difficile du fait du nombre de soignants à impliquer. Il en est de même pour les patients chirurgicaux porteurs de systèmes de drainage, multiples et complexes et dont la mobilisation est douloureuse voire délétère (retrait accidentel). L'électrostimulation musculaire semblerait produire des résultats encourageants, mais sur des effectifs encore limités [29]. Les nouvelles stratégies de sédation, basées sur la titration régulière des hypnotiques et des morphiniques, ou sur une interruption quotidienne, permettent de diminuer les durées de ventilation mécanique et de séjour en réanimation et à l'hôpital. Ces niveaux de sédation plus légers ont probablement un impact sur la survenue d'une neuromyopathie de réanimation. Ils permettent un réveil plus précoce ou plus fréquent, entraînant ainsi le maintien d'un tonus musculaire et d'un niveau d'activité musculaire spontanée, même minime, et au total ils limitent l'immobilisation musculaire.

Utilisation de corticostéroïdes

Malgré des arguments expérimentaux forts, les données cliniques en faveur du rôle délétère des corticostéroïdes chez le patient de réanimation restent contradictoires (rôle favorisant ou non sur la survenue d'une neuromyopathie de réanimation). Deux éléments peuvent expliquer ces discordances : l'absence d'ajustement sur la glycémie moyenne suggérant qu'à glycémie constante, les corticostéroïdes ne seraient pas nocifs sur le système neuromusculaire ; l'effet délétère des corticostéroïdes pourrait être médié par l'hyperglycémie réactionnelle et peut être prévenu par une insulinothérapie intensive. Les critères électrophysiologiques utilisés et le diagnostic de neuromyopathie de réanimation diffèrent selon les études. Dans les études ne montrant pas un effet délétère des corticostéroïdes, les critères électrophysiologiques utilisés pour diagnostiquer la neuromyopathie de réanimation favorisaient l'identification d'une atteinte axonale [30]. Mais c'est principalement le muscle qui est concerné par une toxicité potentielle des corticostéroïdes. À l'inverse, l'examen clinique détecte une faiblesse musculaire quelle que soit sa localisation anatomique (axonale, musculaire ou les deux). Toutes les études avec une détection clinique de la neuromyopathie de réanimation mettaient en évidence un rôle délétère des corticostéroïdes [31]. Même si un doute important existe, il reste difficile de conclure définitivement sur le rôle délétère des corticostéroïdes à partir des études observationnelles ou interventionnelles actuellement disponibles. Les corticostéroïdes étant proposés par certains experts dans le traitement symptomatique de nombres d'états de choc septiques, ou de syndromes de détresse respiratoire aiguë de l'adulte, la présence a priori d'un critère de jugement précis relatif à la survenue ou non d'une neuromyopathie de réanimation devrait être proposée dans les essais à venir. En pratique, les corticostéroïdes sont également un élément thérapeutique central dans l'asthme aigu grave ou certaines vascularites ou maladies auto-immunes. La neuromyopathie de réanimation doit alors être acceptée comme un effet secondaire potentiel d'un traitement qui peut par ailleurs permettre au patient de passer un cap aigu. Inversement, l'effet bénéfique des corticostéroïdes sur la mortalité restant incertain dans les états de choc, le syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte ou la décompensation de BPCO nécessitant une ventilation mécanique, leur emploi doit être mis en balance avec le risque d'effets secondaires, notamment neuromusculaires.

Utilisation des curares

Des faiblesses musculaires dues à un bloc neuromusculaire prolongé par accumulation de curares, persistant plusieurs jours après la fin de la perfusion continue de pancuronium ou de vécuronium, ont été rapportées chez des patients de réanimation avec une insuffisance rénale [32]. Des atteintes ultrastructurelles du myocyte ont été aussi été imputées aux curares non dépolarisants, ce qui pourrait accroître la susceptibilité de ces mêmes cellules aux corticoïdes. Ainsi, dans l'asthme aigu grave nécessitant une ventilation mécanique, une faiblesse musculaire est identifiée au réveil chez de nombreux patients, notamment chez ceux ayant reçu des curares, notamment à fortes doses. Cependant le caractère rétrospectif de la plupart des études et l'existence de nombreux facteurs confondants, en particulier la co-administration quasi systématique de fortes dose de corticoïdes, ne permettent pas de conclure quant à la responsabilité directe des curares non dépolarisants. Il est prudent de considérer que les patients nécessitant une ventilation mécanique au cours d'un asthme aigu grave représentent une population à haut risque de développer une neuromyopathie de réanimation.

Les précautions d'utilisation des curares rappelées, par les sociétés savantes, recommandent d'administrer les curares en réanimation par injections itératives plutôt qu'en perfusion continue. Si cette dernière est nécessaire, le choix d'agents curarisants au métabolisme indépendant des fonctions hépatiques et rénales couplé à un monitorage instrumental de la curarisation (train-de-quatre par exemple) est utile pour adapter les doses, détecter l'apparition éventuelle d'une tachyphylaxie et diagnostiquer une curarisation prolongée.

Hyperglycémie

Deux essais contrôlés conduits au cours de ces dix dernières années ont soulevé la question du rôle potentiellement délétère de l'hyperglycémie sur le système neuromusculaire périphérique des patients de réanimation [30, 33]. La survenue d'une neuromyopathie de réanimation a été systématiquement recherchée comme critère de jugement secondaire après une période de ventilation mécanique de sept jours. La fréquence de la neuromyopathie de réanimation était significativement réduite de 52 à 29 % chez les patients chirurgicaux [30] et de 50 à 39 % chez les patients médicaux [33]. Les analyses multivariées montraient que l'insulinothérapie intensive était un facteur protecteur contre l'apparition d'une neuromyopathie de réanimation [30, 33]. Cependant, l'effet d'une insulinothérapie intensive sur des critères neuromusculaires cliniques n'a pas été évalué. De plus, la prudence est recommandée dans l'utilisation d'objectifs glycémiques trop stricts en réanimation, un effet délétère sur la survie ayant récemment été suggéré [34].

En pratique

Les neuromyopathies acquises en réanimation comprennent plusieurs entités cliniques, au premier rang desquelles figurent l'atteinte du neurone périphérique et le trouble de l'excitabilité de la membrane musculaire, le caractère fonctionnel de cette dernière pouvant faire espérer une récupération plus rapide [35]. Une faiblesse musculaire au réveil et une difficulté de sevrage de la ventilation artificielle sont les modes de révélation clinique les plus fréquents. Plusieurs facteurs physiopathologiques contribuent au développement de ces atteintes comme le sepsis, le dysfonction-nement multiviscéral, et l'inactivité musculaire prolongée. Enfin, la responsabilité de certains médicaments est suspectée mais non confirmée, notamment celle des corticoïdes et des curares non dépolarisants. Le diagnostic de neuromyopathie acquise en réani-mation est avant tout clinique. Les neuromyopathies de réanimation s'accompagnent d'une augmentation de la mortalité, d'une prolongation de la durée de la ventilation mécanique, d'hospita-lisation et peuvent engendrer un handicap fonctionnel prolongé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. Lancet. 2005;366:1653-66.
2. Sharshar T, Chevret S, Bourdain F, Raphael JC. Early predictors of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. Crit Care Med. 2003;31:278-83.
3. Orlikowski D, Porcher R, Sivadon-Tardy V, et al. Guillain-Barré syndrome following primary cytomegalovirus infection: a prospective cohort study.Clin Infect Dis. 2011;52:837-44.
4. Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, et al. Detection of Campylobacter jejuni by culture and real-time PCR in a french cohort of patients with Guillain-Barré syndrome. J Clin Microbiol. 2010;48:2278-81.
5. Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, et al. Guillain-Barré syndrome and influenza virus infection. Clin Infect Dis. 2009;48:48-56.
6. Yuki N, Kuwabara S. Axonal Guillain-Barré syndrome: carbohydrate mimicry and pathophysiology. J Peripher Nerv Syst. 2007;12:238-49.
7. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol. 1990;27:S21-4.
8. Durand MC, Porcher R, Orlikowski D, et al. Clinical and electrophysiological predictors of respiratory failure in Guillain-Barré syndrome: a prospective study. Lancet Neurol. 2006;5:1021-8.
9. Orlikowski D, Sharshar T, Porcher R, et al. Prognosis and risk factors of early onset pneumonia in ventilated patients with Guillain-Barré syndrome. Intensive Care Med. 2006;32:1962-9.
10. Strauss J, Aboab J, Rottmann M, et al. Plasma cortisol levels in Guillain-Barré syndrome. Crit Care Med. 2009;37:2436-40.
11. Chevrolet JC, Deleamont P. Repeated vital capacity measurements as predictive parameters for mechanical ventilation need and weaning success in the Guillain-Barré syndrome. Am Rev Respir Dis. 1991;144:814-8.
12. Hughes RA, Swan AV, Raphael JC, et al. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. Brain. 2007;130:2245-57.
15. Moulin DE, Hagen N, Feasby TE, et al. Pain in Guillain-Barré syndrome. Neurology. 1997;48:328-31.
16. Cochen V, Arnulf I, Demeret S, et al. Vivid dreams, hallucinations, psychosis and REM sleep in Guillain-Barré syndrome. Brain. 2005;128:2535-45.
17. Kleyweg RP, van der Meche FG, Meulstee J. Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose gammaglobulin. Neurology. 1988;38:1639-41.
18. Ali NA, O'Brien JM, Jr, Hoffmann SP, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178:261-8.
19. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. Crit Care Med. 2007;35:2007-15.
20. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. JAMA. 2002;288:2859-67.
21. Khan J, Harrison TB, Rich MM, Moss M. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. Neurology. 2006;67:1421-5.
22. Laghi F, Cattapan SE, Jubran A, et al. Is weaning failure caused by low-frequency fatigue of the diaphragm? Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:120-7.
23. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, et al. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? Intensive Care Med. 2004;30:1117-21.
24. Sharshar T, Bastuji-Garin S, Stevens RD, et al. Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality. Crit Care Med. 2009;37:3047-53.
25. Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. Curr Opin Crit Care. 2005;11:381-90.
26. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, et al. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. Intensive Care Med. 2007;33:1876-91.
27. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. Crit Care Med. 2009;37:2499-505.
28. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. Lancet. 2009;373:1874-82.
29. Routsi C, Gerovasili V, Vasileiadis I, et al. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial. Crit Care. 2010;14:R74.
30. van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, et al. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. Neurology. 2005;64:1348-53.
31. De Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H. Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention. Crit Care Med. 2009;37:S309-15.
32. Segredo V, Caldwell J, Matthay M, et al. Persistant paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. N Engl J Med. 1992;327:524-8.
33. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:480-9.
34. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009;360:1283-1297.
35. Schweickert WD, Hall J. ICU-acquired weakness. Chest. 2007;131:1541-9.

PRÉLÈVEMENT MULTI-ORGANE SUR UN SUJET EN ÉTAT DE MORT ENCÉPHALIQUE

79 —

Magda SZCZOT, Julien POTTECHER, Alain MEYER et Thierry POTTECHER

Cette revue générale est basée sur une recherche de la littérature récente (depuis 2005) sur le sujet. Pour les données plus anciennes, les lecteurs sont invités à consulter le texte des Recommandations formalisées d'experts (RFE) commune Sfar/SRLF sur le sujet intitulée : « Prise en charge des sujets en état de mort encéphalique dans l'optique du prélèvement d'organes et de tissus » [1].

Données générales

Conséquences de la mort encéphalique

La mort encéphalique (ME) résulte d'une augmentation progressive de la pression intracrânienne aboutissant à l'arrêt circulatoire encéphalique. Au fur et à mesure de l'augmentation de la pression intracrânienne (HTIC), l'ischémie du tronc cérébral progresse dans le sens rostrocaudal. L'ischémie mésencéphalique induit une activation parasympathique avec bradycardie sinusale. Lorsqu'elle atteint le niveau pontique, survient une activation sympathique avec hypertension artérielle. La progression vers les centres bulbaires s'accompagne de la perte du baroréflexe provoquant l'orage végétatif. Cet orage, qui peut induire des conséquences délétères sur la perfusion des organes [2], est corrélé à la rapidité de la poussée d'HTIC. La destruction des centres bulbaires conduit à un blocage sympathique avec vasoplégie qui engendre en général une hypotension artérielle.

La littérature souligne que pour certains organes (rein en particulier), un prélèvement effectué peu de temps (< 8 heures) après cet orage végétatif risque de se compliquer plus souvent de non-fonctionnement primaire [3].

Généralités sur la prise en charge

Monitorage

Les perturbations hémodynamiques contemporaines de la destruction encéphalique imposent un monitorage hémodynamique adapté à la situation (Figure 79-1). Ainsi, la plupart des équipes considèrent qu'une mesure continue de la pression artérielle et un abord veineux central sont un minimum même chez les patients qui semblent tout à fait stables. Certaines équipes américaines mettent en place systématiquement une sonde de Swan-Ganz à tout sujet en ME [4].

Objectifs thérapeutiques

Les objectifs hémodynamiques sont variables selon les consensus :

- *American College of Cardiology* (1996) [5] :
  - pression artérielle systolique : 90-140 mmHg ;
  - pression veineuse centrale : 8-12 mmHg ;
  - pression artérielle pulmonaire d'occlusion : 12-14 mmHg.
- RFE Sfar/SRLF [1] :
  - pression artérielle moyenne comprise entre 65 et 100 mmHg ;
  - diurèse comprise entre 1 et 1,5 mL/kg/h ;
  - normothermie (entre 35,5 et 38 °C) ;
  - PaO_2 > 80 mmHg ;
  - hémoglobine supérieure à 7,5 g/dL ;
  - lactate artériel normal.
- Consensus italien [6] :
  - pression artérielle pulmonaire d'occlusion : 6-10 mmHg ;
  - index cardiaque : > 2,4 L/min/m² ;
  - résistances systémiques : 800-1200 dynes ;
  - SVO_2 > 65 % (ou $ScvO_2$ > 70 %).

Prévention de la transmission d'infections

La première étape consiste à déterminer le statut du donneur pour un certain nombre d'infections transmissibles :

– certaines sont d'ordre réglementaire pour des objectifs de sécurité sanitaire ; encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ou de maladie équivalente, infection par le VIH, HCV ou HBV, tuberculose active ou syphilis. Diverses dérogations sont actuellement validées ou en cours de discussion notamment pour HBV et la syphilis ;

– dans les autres cas d'infections bactériennes ou mycosiques, le rapport risque/bénéfice doit être évalué au cas par cas. Lors d'une bactériémie à micro-organisme à tropisme vasculaire (*S. aureus*, *P. æruginosa* et *Candida* sp.), une attention particulière est nécessaire car ils constituent toujours une contre-indication relative au prélèvement, si la négativation des hémocultures n'est pas obtenue. Cependant, des issues sans complications pour le receveur sont décrites pour des transplantations à partir de donneurs présentant une infection fongique [1].

La seconde étape consiste à envisager une antibioprophylaxie. Il n'existe toujours pas de données permettant de formuler des recommandations précises pour une éventuelle « antibioprophylaxie » chez le donneur d'organes. De nombreuses études

démontrent l'absence d'incidence négative quant à l'utilisation d'organes de donneurs infectés, contaminés ou colonisés, ces travaux insistent sur la possible implication d'une « antibioprophylaxie » d'au moins 48 heures dans ces résultats. En fait, il s'agit plutôt d'une antibiothérapie plus ou moins ciblée, débutée en général dès que le prélèvement est envisagé.

Dans cet ordre d'idées, les protocoles anglo-saxons recommandent une antibiothérapie chez le donneur, ciblée sur la flore oropharyngée, dès lors qu'un prélèvement pulmonaire est envisagé. Globalement, peu d'arguments permettent une recommandation d'« antibioprophylaxie » en dehors du contexte de prélèvement pulmonaire [1, 7].

Prise en charge pratique d'un donneur potentiel d'organes

Remplissage vasculaire

Initialement, il avait été recommandé de préférer les gélatines aux hydroxy-éthylamidons (HEA) chez les sujets en ME. Concernant, les HEA de nouvelle génération, il apparaît difficile aujourd'hui de trancher sur les effets rénaux de ces produits. Si pour certains, on ne peut pas se prévaloir d'une demi-vie plasmatique plus courte des nouveaux HEA pour les considérer comme non toxiques sur le plan rénal, on doit cependant prendre en considération les résultats d'études prospectives, randomisées récentes, témoignant de l'absence d'effets délétères de ces produits sur la fonction rénale et le devenir des patients [1]. Leur emploi pourrait être réhabilité, sous réserve de l'utilisation d'HEA de bas poids moléculaire et de faible degré de substitution et dans la limite de 30 mL/kg/j.

Choix des agents vasomoteurs et traitement endocrinien

Il a été souligné plus haut le rôle de la vasoplégie dans la survenue des perturbations hémodynamiques accompagnant la ME.

Si en France, l'utilisation de la noradrénaline est consensuel, les Anglo-Saxons soulignent le bénéfice important à l'emploi de la vasopressine car elle permet une réduction des besoins en catécholamines et exerce son action au niveau de trois types de récepteurs (V1 : vasoconstricteurs, V2 : antidiurétiques et V3 en stimulant la libération d'hormone corticotrope [ACTH]). Les posologies utilisées sont comprises entre 0,5 et 15 U/h, mais les doses élevées (> 2,4 U/h) ont été considérées comme facteurs de dysfonction des organes [5].

Dans les pays anglo-saxons, l'usage d'une triple hormonothérapie (insuline, triodothyronine, vasopressine) est fréquent mais n'a pas été retenu par les RFE en l'absence d'études cliniques randomisées. Cependant, les données animales montrent une nette réduction des besoins en vasopresseurs et une amélioration des paramètres hémodynamiques dans le groupe sous hormonothérapie (insuline, triodothyronine, vasopressine, solumédrol) [8].

En clinique, pour les auteurs américains, cette hormonothérapie est justifiée, lorsque la fraction d'éjection est inférieure à 45 %, par le fait qu'elle permet d'augmenter le nombre de cœurs prélevables en réduisant le taux de mortalité et de dysfonction précoce du greffon cardiaque [9, 10].

Diagnostic de la mort encéphalique

Rechercher les patients à risque d'évolution vers la mort encéphalique

Certains ont tenté de corréler un tableau clinique particulier à un risque élevé d'évolution vers la ME. Pour un auteur, ce risque est le plus élevé lorsque coexistent un coma Glasgow 3 et l'absence de ventilation spontanée, par rapport à un même niveau de coma avec disparition des réflexes du tronc cérébral mais maintien d'une ventilation spontanée [11].

Diagnostic clinique de mort encéphalique

Le diagnostic clinique de ME ne peut être porté sans connaître l'histoire clinique et avoir éliminé les causes confondantes :

– troubles sévères, métaboliques (hypoglycémie, hyponatrémie et hypercalcémie), acidobasiques et endocriniens (hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne) ;

– hypothermie (température corporelle inférieure ou égale à 35° C) ;

– intoxication médicamenteuse, empoisonnement.

L'examen neurologique permet d'observer un coma profond, flasque, aréactif. L'absence de réactivité est recherchée par des stimulations douloureuses standardisées. La recherche de la réactivité au niveau de la face prend toute son importance devant la crainte d'une lésion médullaire. Bien que le coma soit aréactif, des automatismes médullaires peuvent être observés et interprétés à tort comme des signes de persistance des fonctions cérébrales. En effet, les sujets en état de ME ne sont pas toujours inertes, 39 % d'entre eux présentant de tels automatismes pendant les premières 24 heures, parfois en réponse à un stimulus. Dans le typique « signe de Lazare », le sujet étire les bras de manière stéréotypée, les croise ou se touche la poitrine, puis les laisse retomber le long de son corps. D'autres mouvements à type de fasciculations ont été décrits [12].

L'absence de réactivité dans le territoire des nerfs crâniens, un élément fondamental du diagnostic clinique de ME, doit être recherchée, en particulier la disparition des réflexes photomoteur, cornéen, oculovestibulaire et oculocardiaque.

Lorsque ces critères cliniques sont réunis, aucune réversibilité n'a jamais été retrouvée [13].

Les deux premiers critères cliniques de la ME étant réunis, le troisième critère, qu'est l'abolition de la respiration spontanée, doit être vérifié par une épreuve d'hypercapnie. En pratique, le respirateur doit être réglé de manière à rendre le patient normocapnique. Pour éviter toute hypoxie pendant l'épreuve, lorsque le sujet est déconnecté du ventilateur, de l'oxygène est administré (6 à 10 L/min), soit par une fine sonde à oxygène introduite dans la sonde trachéale, soit sur pièce en T et le monitorage de la SpO_2 est impératif. La surveillance clinique d'éventuels mouvements respiratoires est attentive. Il n'y a pas, dans la littérature, de consensus sur les modalités de réalisation de ce test, en particulier sur la durée d'observation qui varie de 8 à 10 minutes et, pour certains, ne dépasse pas 3 minutes [14].

D'autres travaux soulignent la difficulté technique du test lorsqu'une désaturation survient [15].

Confirmation de la mort encéphalique

Dans la réglementation française, la découverte d'un flux artériel alterné au Doppler transcrânien n'est pas considérée comme suffisant pour confirmer la ME. Cet examen est cependant important

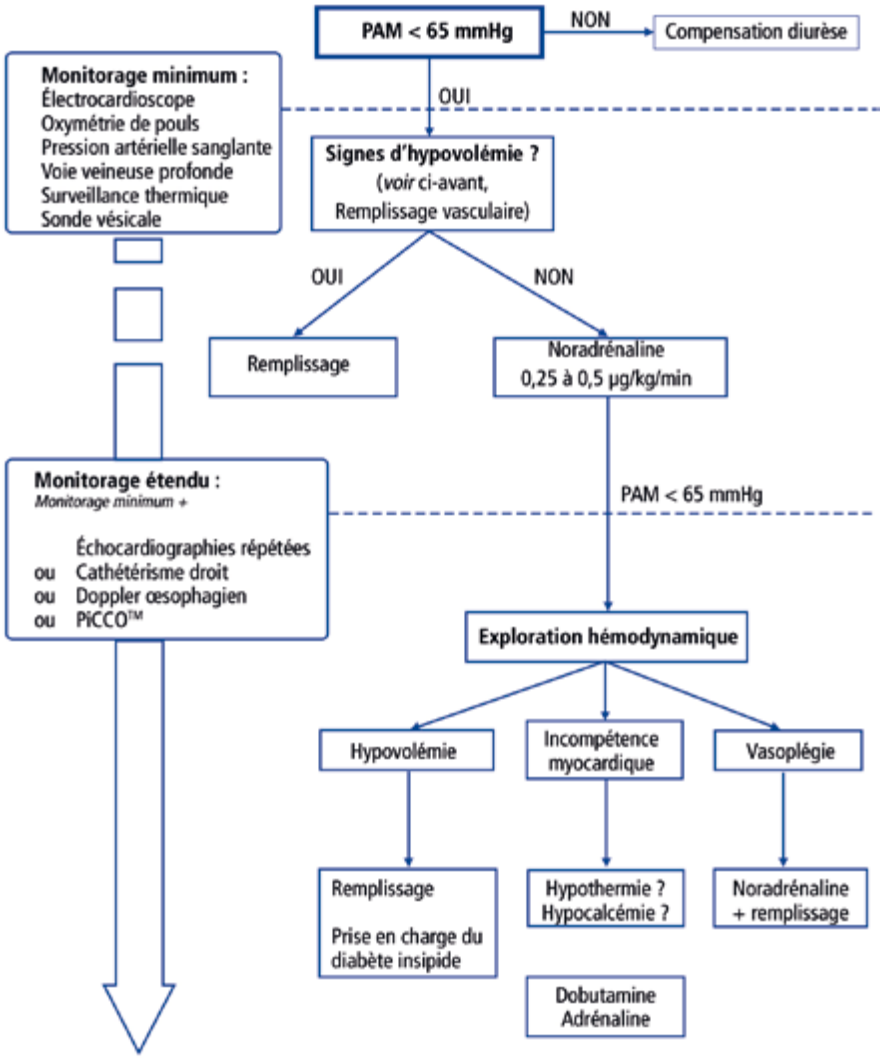


Figure 79-1 Algorithme de prise en charge circulatoire d'un sujet en mort encéphalique [1].

car, en objectivant un flux oscillant ou un pic systolique dans l'artère cérébrale moyenne, il permet avec une forte sensibilité et spécificité de définir le moment où les investigations électrophysiologiques ou angiographiques de confirmation peuvent être demandées [16].

Dans le même ordre d'esprit, il a été signalé que la persistance d'une pression tissulaire en oxygène égale à zéro pourrait être considérée comme un signe de ME [17].

ÉLECTRO-ENCÉPHALOGRAMME

Un silence électrocérébral au niveau de l'EEG, défini comme l'absence d'activités cérébrales d'une amplitude supérieure à 5 µV, doit être enregistré à deux reprises espacées de 4 heures pendant 30 minutes. Ceci n'implique pas que l'EEG soit plat. Le recours à des amplifications très importantes entraîne effectivement la contamination du tracé par de nombreux artefacts d'origine biologique (ECG, activité musculaire), ou liés aux mouvements du respirateur, ou aux parasites électriques de l'environnement. La généralisation progressive de l'EEG numérisée suscite une vérification de la résolution du convertisseur analogique-digital. La sensibilité accrue de cette technique peut être à l'origine d'enregistrement d'activités de 2 µV d'amplitude, non visibles sur l'EEG conventionnel et dont l'origine n'est pas cérébrale, mais liée au bruit électrique du système d'enregistrement.

Le système BIS a été proposé pour déterminer le moment idéal de réalisation de l'EEG de confirmation. Certaines données montrent que ce dispositif ne permet pas de détecter la mort encéphalique [18].

ANGIOGRAPHIE CÉRÉBRALE

Seul l'angioscanner, largement utilisé actuellement, sera présenté ici.

Pour établir la preuve formelle de l'arrêt circulatoire cérébral, on doit constater, au-delà d'une minutes après l'injection, l'absence d'opacification des artères péricalleuses, des artères terminales du cortex, des veines cérébrales internes, de la grande veine cérébrale (veine de Galien). Ces critères sont recueillis sur la deuxième série d'acquisition, une minute après le début de l'injection de l'agent de contraste. La première série d'acquisition des images, à partir de 20 secondes après le début de l'injection, met en évidence l'opacification des artères temporales superficielles droite et gauche prouvant que l'injection de l'agent de contraste a bien été effectuée [19].

Quelques particularités sont décrites au cours de la 2e phase :

1) le phénomène du *stasis filling* désigne le retard d'opacification et la stagnation du produit de contraste dans les segments artériels sous-arachnoïdiens des artères cérébrales ;

2) l'existence d'anastomoses entre les branches de l'artère carotide externe et l'artère ophtalmique explique l'opacification des veines ophtalmiques supérieures en cas de thrombose de la carotide interne ;

3) le sinus veineux sagittal supérieur peut être opacifié dans 50 % des cas à la deuxième phase. Il témoigne du drainage veineux des vaisseaux méningés issus des branches des artères carotides externes ;

4) la réalisation trop précoce d'un angioscanner (moins de 6 heures après l'apparition des critères cliniques de ME) risque de rendre l'examen ininterprétable [19].

Les autres investigations angiographiques possibles sont :

– la scintigraphie cérébrale qui serait entachée de moins de faux négatifs que l'angioscanner [20] ;

– l'IRM dont la sensibilité et surtout la spécificité seraient supérieures à l'angioscanner [13].

Entretien avec les proches

Cet entretien est souvent mal vécu par l'équipe médicale de réanimation pour plusieurs raisons :

– car parler de prélèvement d'organes peut être considéré comme le témoin d'un échec thérapeutique ;

– car le médecin peut ne pas se sentir très apte à cet entretien qui est particulièrement lourd pour les proches et donc difficile pour lui ;

– car lorsque cet entretien se fait en présence des personnels de la coordination de prélèvement, la place de ceux-ci est parfois difficile à expliquer à la famille.

Le réanimateur en charge du patient a la responsabilité d'amener le patient au prélèvement car c'est lui qui s'assure de l'absence d'opposition du vivant de la personne et/ou de contre-indication générale. En revanche, la décision de transplanter tel ou tel organe relève uniquement du médecin transplanteur [1].

Cet entretien a schématiquement pour objet :

– d'annoncer le décès de la personne ;

– d'informer sur la ME, puis sur ses implications thérapeutiques (greffes) ;

– de rechercher une prise de position du défunt sur ce don ;

– en l'absence de position connue, de donner toutes les informations permettant à cette famille de se prononcer sur cette possibilité.

L'entretien doit se dérouler dans un local décent, permettant de faire asseoir tous les participants, et dont la porte peut être fermée pour préserver tant l'intimité du groupe familial que la confidentialité des propos.

En général, on conseille d'essayer de séparer dans le temps l'annonce du décès de la recherche de la position du donneur potentiel au cours d'un second entretien. De plus, sa nécessité peut s'imposer, notamment pour donner le temps au regroupement de la famille et de ses proches.

L'entretien doit au mieux être mené par deux interlocuteurs : le médecin réanimateur en charge du patient (médecin du donneur) et l'infirmier(e) coordinateur(trice).

Par l'application des modifications récentes des lois de bioéthique 2004, c'est la non-opposition au prélèvement d'organes du donneur qui est recherchée au cours de l'entretien. Il n'est pas rare que l'on ait le sentiment que cette position n'était pas connue des proches, et que c'est alors leur position qui est exprimée. En cas d'opposition, elle doit être respectée et ne pas faire l'objet de propos moralisateurs ou culpabilisants.

Considérations particulières selon les organes

Ces considérations soulignent les difficultés qui peuvent parfois être constatées lorsque des objectifs contradictoires sont définis pour les différents organes. Les données récentes, visant à simplifier les critères de prélèvement, sont à analyser dans cette optique.

D'une manière générale, certains proposent de suivre l'évolution de l'IL6 dont l'ascension pourrait être corrélée à une moins bonne qualité des greffons [21].

Problèmes spécifiques aux prélèvements pulmonaires

En 2010, pour le tiers nord-est de la France où ont été prélevés 350 sujets en ME, seulement 21 greffes pulmonaires ont été réalisées. Ceci se traduit par la difficulté à obtenir des greffons de qualité. Lors du passage en ME, le poumon est fréquemment touché par l'apparition d'OAP neurogénique, de pneumopathie infectieuse ou d'inflammation systémique. L'évolution se fait nettement vers des critères moins sévères de prélèvement pulmonaire (Tableau 79-I).

Les techniques de ventilation à bas volume courant (7 mL/kg versus 10 mL/kg) avec utilisation des dispositifs d'aspiration sans déconnexion et réalisation du test d'apnée sans débranchement

Tableau 79-I Critères de sélection du donneur de poumon [1].

Donneur « idéal »	*Contre-indications relatives à discuter au cas par cas*	*Contre-indications absolues*
Âge < 55 ans	Présence de sécrétions purulentes dans les voies aériennes	Âge du donneur > 70 ans
Tabagisme < 20 paquets/années	Notion d'inhalation	Images alvéolaires bilatérales, non réversibles après une fibro-aspiration ou une déplétion hydrosodée
PaO_2 > 300 mmHg en FIO_2 à 1 avec PEP à 5 cmH_2O	Anomalie radiologique unilatérale non réversible après « optimisation »(1)	Rapport PaO_2/FIO_2 < 200, après mise en œuvre des techniques d'optimisation pulmonaire(1)
Radiographie pulmonaire normale	Tabagisme > 20 paquets/années	
Absence de sécrétions purulentes	Antécédents de maladie asthmatique	
Absence de notion d'inhalation dans les voies aériennes	Durée d'ischémie totale prévisionnelle longue	
Absence de maladie respiratoire chronique(1)		

(1) *Voir* section ci-dessus : Problèmes spécifiques aux prélèvements pulmonaires.

semblent avoir un effet positif sur le nombre et la qualité des greffons, en parallèle avec une plus faible ascension de l'IL-6 [22].

Une attitude thérapeutique agressive (optimisation) a aussi été proposée [23-27].

Elle associe :

– fibroscopie bronchique avec prélèvements et toilette bronchique soigneuse ;

– antibiothérapie prophylactique guidée par les résultats des prélèvements ;

– manœuvres de recrutement pulmonaire avec niveau de PEP élevé et ventilation en pression contrôlée selon le protocole suivant [26] :

- ventilation à FIO_2 = 1 et PEP 5 (gazométrie 1) ;
- insufflation bloquée pendant 30 secondes à 30 cmH_2O ;
- ventilation normale pendant 2 minutes ;
- insufflation bloquée pendant 30 secondes à 30 cmH_2O ;
- ventilation à FIO_2 = 0,4 et PEP 10 pendant 1 heure ;
- ventilation à FIO_2 = 1 et PEP 5 pendant 20 minutes (gazométrie 2).

Certains insistent sur l'effet bénéfique de la corticothérapie qui réduirait l'œdème pulmonaire qui suit l'orage neurovégétatif de la ME [24, 27].

Enfin, par analogie avec les greffons rénaux, il a été proposé la perfusion ex vivo lorsque la qualité des greffons est discutable [28].

Particularités du prélèvement rénal

Il a été rappelé plus haut que la survenue de la ME s'accompagne de lésions rénales susceptibles d'induire un retard à la reprise de fonction. La survenue d'une néphropathie tubulaire aiguë est favorisée par l'emploi de fortes doses de catécholamines et/ou d'hypotension artérielle prolongée. Actuellement, du fait du vieillissement de donneurs, il faut considérer que des reins limites (Tableau 79-II) peuvent être transplantés, même si l'on sait que le risque de rejet, de reprise tardive de la fonction ou de non-fonctionnement primaire, est élevé. Un travail a comparé le devenir à 24 mois de reins considérés comme idéaux versus des organes « limites », il apparaît que les deux groupes avaient une évolution identique [29].

Une crainte fréquemment retrouvée concerne la néphrotoxicité éventuelle des produits de contraste iodés (PCI) utilisés pour le diagnostic de ME ou l'évaluation des organes. Une étude rétrospective française concernant près de 10 000 greffes de reins montre que l'administration de PCI ne modifie pas le pronostic fonctionnel à court (1 ans) ou à long terme en l'absence de diabète chez le donneur [30].

Particularités du prélèvement hépatique

En plus des facteurs généraux qui ont déjà été listés plus haut comme facteurs de dysfonction d'organes, il faut souligner, pour le foie, le rôle délétère de l'hypernatrémie (> 155 mmol/L) dont la correction permet de réduire l'incidence de perte du greffon. L'apport de la biologie a fait l'objet de nombreux travaux. On peut retenir les critères suivants, en se rappelant que ces chiffres doivent être analysés en fonction du contexte clinique :

– bilirubine < 50 µmol/L ;

– activité sérique de l'ASAT et de l'ALAT < 2 à 3 N ;

– phosphatases alcalines < 2 N ;

– taux de prothrombine > 50 % ;

– gamma GT normales.

Les autres critères sont rappelés sur le Tableau 79-III.

Particularités du prélèvement cardiaque

Les objectifs de l'évaluation sont : 1) la recherche d'anomalies structurales ; 2) l'estimation de la fonction pompe (systolique et diastolique) cardiaque ; 3) la recherche d'une éventuelle atteinte coronarienne infraclinique.

L'échocardiographie est le moyen recommandé pour évaluer l'anatomie et la fonction cardiaques. Cet examen doit être réalisé précocement afin de détecter les organes prélevables ainsi que les situations hémodynamiques « optimisables » [10, 31]. Une hypertrophie du ventricule gauche (HVG) modérée (épaisseur pariétale < 13 mm) ne représente pas une contre-indication absolue, mais doit être prise en compte lorsque d'autres facteurs qui peuvent influencer le résultat de la transplantation sont présents. Une analyse de la fonction diastolique VG pourrait être intéressante dans ce contexte. Il est souhaitable d'analyser, en plus de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), la taille des cavités cardiaques et la présence d'anomalies de la cinétique segmentaire (ACS). Une FEVG > 0,45 est en faveur du prélèvement mais elle doit être interprétée en fonction des conditions de précharge,

Tableau 79-II Analyse des critères de prélevabilité des greffons rénaux [1].

Paramètres	*Seuils et commentaires*
Créatininémie à l'admission	< 150 µmol/L en l'absence d'arrêt cardiaque pré-hospitalier
Clairance calculée selon Cockcroft à l'admission	> 60 mL/min
Créatininémie avant prélèvement	Pas de restriction systématique
Protéinurie	> 3g/j
Sédiment urinaire (hématies, leucocytes/mL)	À interpréter en fonction du contexte
Échographie rénale	Absence de tumeur rénale, de malformation, de kystes multiples

Tableau 79-III Facteurs de risque associés à une dysfonction du greffon hépatique.

Donneur	*Péri-opératoire*	*Receveur*
Âge : > 50 ans	Temps d'ischémie froide > 14 h	Âge
Poids : IMC > 27	Complications techniques	Gravité clinique
Cause décès	Transfusions	Insuffisance rénale
Séjour réanimation > 7 jours		Retransplantation
Collapsus : hTAs < 80 mmHg > 1 h		Drogues vaso-actives
Hypernatrémie : > 155 mmol/L		
Stéatose		
– macrovacuolaire : > 30 %		
– microvésiculaire : > 50 %		
Split		

de post-charge, de fréquence cardiaque et des doses de médicaments inotropes/vasoconstricteurs.

Il n'existe pas actuellement d'algorithmes ou de scores qui intègrent les caractéristiques cliniques, échocardiographiques, hémodynamiques, pharmacologiques et biochimiques, qui pourraient permettre de classer les cœurs en prélevables et non prélevables. Parmi les études rétrospectives, un travail allemand regroupant 1800 transplantations cardiaques montre que le pronostic est corrélé à l'âge (donneur et receveur) ainsi qu'à la durée d'ischémie [32].

En pratique, l'analyse de la littérature montre qu'il existe deux types de situations :

1) **des situations « extrêmes » :** cœurs ayant une excellente fonction d'après des critères cliniques, échocardiographiques et biochimiques, ou bien cœurs ayant une fonction qui ne permet pas le prélèvement (donneurs âgés, multiples facteurs de risque, altération manifeste de la fonction systolique ventriculaire gauche, marqueurs biochimiques de souffrance myocardique). Ces situations ne sont pas très fréquentes, mais elles posent peu de problèmes décisionnels ;

2) **des situations intermédiaires :** les plus fréquentes, où un ou plusieurs éléments péjoratifs existent. Pour ces situations, le jugement clinique doit porter sur les caractéristiques du donneur, du receveur, des contraintes techniques (délai estimé d'ischémie froide...). Devant une altération de la fonction systolique chez un donneur < 55 ans, en l'absence de nombreux facteurs de risque de cardiopathie, il est probable qu'une réanimation « agressive » chez le donneur puisse permettre de corriger, au moins en partie, la fonction systolique. La conférence de consensus nord-américaine, sur la base de ces travaux, a proposé un algorithme d'optimisation des cœurs évalués en vue d'une transplantation. La place de la substitution hormonale proposée et celle de la vasopressine y est importante (Figure 79-2). D'autres ont proposé l'administration de perfusion de glucose et d'insuline [33].

Cas particuliers

Prélèvement à cœur arrêté

L'Agence de la biomédecine, après une étude rigoureuse et une analyse exhaustive des expériences étrangères, a établi le protocole précis et détaillé de la conduite à tenir. Après un échec de réanimation d'au moins de 30 minutes, une asystolie irréversible doit être confirmée par le tracé ECG pendant 5 minutes. Ensuite, la réalisation d'une exsanguination associée ou non à un refroidissement (par le biais de la sonde de Gillot ou ECMO) permet de préserver les organes lors d'une vérification de registre national des refus et d'un entretien avec la famille. Le temps maximum d'ischémie chaude (jusqu'à mise en place de refroidissement) est de 120 minutes, puis les organes doivent être prélevés dans 180 minutes suivantes et enfin, la greffe devrait être réalisée en urgence afin de ne pas excéder de 18 heures d'ischémie froide [34].

En France, seuls les prélèvements issus de donneurs Maastricht I (arrêt cardiaque [AC] en l'absence de témoins), II (échec de la réanimation) ou IV (AC survenant inopinément chez un donneur en ME) sont possibles. La qualité des organes ainsi prélevés a fait l'objet de plusieurs travaux. Il apparaît ainsi que le résultat en termes de valeur fonctionnelle à 1 an est comparable pour le cœur, le foie, les reins et le poumon [25, 35, 36, 37], voire dans certains cas un meilleur résultat à long terme [38]. Dans ce même contexte, l'efficacité de la machine à masser a été comparée au massage cardiaque externe, là encore le devenir des reins greffés n'est pas différent [39].

Mort encéphalique survenant en cours de grossesse

Une revue récente de la littérature a dénombré 30 cas sur 30 ans, douze naissances viables ont été obtenues par césarienne après le maintien de la grossesse pendant une durée pouvant atteindre 100 jours. Au décours de l'accouchement, 18 prélèvements ont pu être pratiqués. La gestion de ces patientes nécessite néanmoins la prise en charge par une équipe pluridisciplinaire et respectant la physiopathologie de la femme enceinte [40].

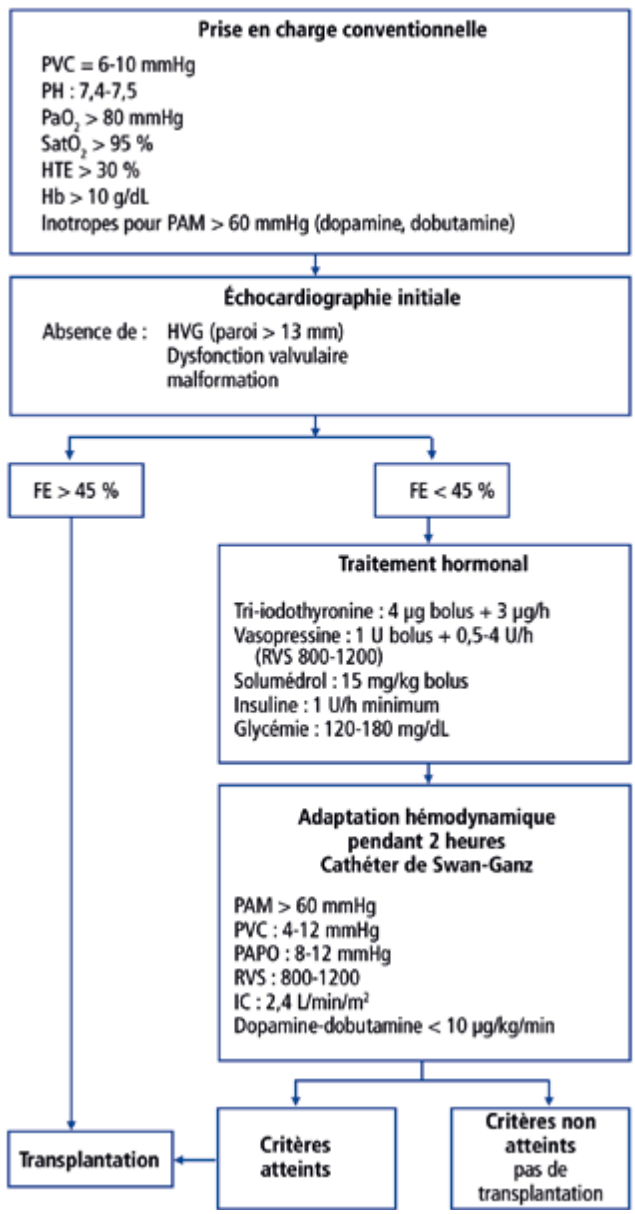


Figure 79-2 Algorithme d'optimisation des greffons cardiaques.

Conclusion

Les besoins croissants de transplantation et l'offre des organes toujours limité motivent les actions éducatives auprès de la société ainsi qu'un élargissement des critères d'inclusion des donneurs potentiels.

Afin de maximiser la probabilité de survie du greffon chez le receveur, la prise en charge « agressive » est proposée par plusieurs équipes. Elle consiste en un traitement rapide de l'instabilité hémodynamique, des désordres hormonaux et métaboliques chez les donneurs.

La motivation des équipes, la standardisation de la prise en charge et la mise en place d'une équipe de coordination permettent une augmentation du nombre de prélèvements d'organes et une meilleure qualité de ces dernières.

BIBLIOGRAPHIE

1. Boulard G, Guiot P, Pottecher T, Tenaillon A. Prise en charge des sujets en état de mort encéphalique dans l'optique d'un prélèvement d'organes et de tissus. Paris: Elsevier; 2005. 366 pages.
2. Westendorp WH, Leuvenink HG, Ploe RJ. Brain death induced renal injury. Curr Opin Organ Transplant. 2011,16:151-156.
3. Kunzendorf U, Hohenstein B, Oberbarnscheid M, et al. Duration of donor brain death and its influence on kidney graft function. Am J Transplant. 2002,2:292-4.
4. DuBose J, Salim A. Aggressive organ donor management protocol. J Intensive Care Med. 2008;23:367-75.
5. Kutsogiannis DJ, Pagliarello G, Doig C, et al. Medical management to optimize donor organ potential: review of the literature. Can J Anaesth. 2006;53:820-30.
6. Mascia L, Mastromauro I, Viberti S, et al. Management to optimize organ procurement in brain dead donors. Minerva Anesthesiol. 2009;75:125-33.
7. Dictus C, Vienenkoetter B, Esmaeilzadeh M, et al. Critical care management of potential organ donors:our current standard. Clin Transplant. 2009;23(Suppl21):2-9.
8. Hing AJ, Hicks M, Garlick SR, et al. The effects of hormone resuscitation on cardiac function and hemodynamics in a porcine brain-dead organ donor model. Am J Transplant. 2007;7:809-17.
9. Salim A, Martin M, Brown C, et al. Using thyroid hormone in brain-dead donors to maximize the number of organs available for transplantation. Clin Transplant. 2007;21:405-9.
10. Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF, et al. Consensus conference report. Maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations, March 28-29, 2001, Crystal City, Va. Circulation. 2002;106:836-41.
11. de Groot YJ, Wijdicks EFM, van der Jagt M, et al. Donor conversion rates depend on the assessment tools used in the evaluation of potential organ donors. Intensive Care Med. 2011;37:665-70.
12. Beckmann YY, Ciftçi Y, Seçil Y, Eren S. Fasciculations in brain death. Crit Care Med. 2010;38:2377-8.
13. Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults. Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. Neurology. 2010;74:1911-8.
14. Powner DJ. Certification of brain death: take care. Lancet. 2009;373:1587-9.
15. Yee AH, Mandrekar J, Rabinstein AA, Wijdicks EFM. Predictors of apnea test failure during brain death determination. Neurocrit Care. 2010;12:352-5.
16. Monteiro LM, Bollen CW, van Huffelen AC, et al. Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: a meta-analysis. Intensive Care Med. 2006;32:1937-44.
17. Smith ML, Counelis GJ, Maloney-Wilensky E, et al. Brain tissue oxygen tension in clinical brain death: a case series. Neurol Res. 2007;29:755-9.
18. Auyong DB, Klein SM, Gan TJ, et al. Processed electroencephalogram during donation after cardiac death. Anesth Analg. 2010;110:1428-32.
19. Leclerc X, Groupe de relecture. CT angiography for the diagnosis of brain death:recommendations of the French Society of Neuroradiology (SFNR). J Neuroradiol. 2007;34:217-9.
20. Berenguer CM, Davis FE, Howington JU. Brain death confirmation: comparison of computed tomographic angiography with nuclear medicine perfusion scan. J Trauma. 2010;68:553-9.
21. Murugan R, Venkataraman R, Wahed AS, et al. Increased plasma interleukin-6 in donors is associated with lower recipient hospital-free survival after cadaveric organ transplantation. Crit Care Med. 2008;36:1810-6.
22. Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation. A randomized controlled trial. JAMA. 2010;304:2620-7.
23. Angel LF, Levine DJ, Restrepo MI, et al. Impact of a lung transplantation donor-management protocol on lung donation and recipient outcomes. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:710-6.
24. Boffini M, Ranieri VM, Rinaldi M. Lung transplantations: is it still an experimental procedure? Curr Opin Crit Care. 2010;16:53-61.
25. Fieux F, Losser MR, Bourgeois E, et al. Kidney retrieval after sudden out of hospital refractory cardiac arrest: a cohort of uncontrolled non heart beating donors. Critical Care. 2009;13:R141.
26. Noiseux N, Nguyen BK, Marsolais P, et al. Pulmonary recruitment protocol for organ donors:a new strategy to improve the rate of lung utilization. Transplant Proc. 2009;41:3284-9.
27. Venkateswaran RV, Patchell VB, Wilson IC, et al. Early donor management increases the retrieval rate of lungs for transplantation. Ann Thorac Surg. 2008;85:278-86.
28. Pêgo-Fernandes PM, de Medeiros IL, Mariani AW, et al. Ex vivo lung perfusion:early report of Brazilian experience. Transplant Proc. 2010;42:440-3.
29. Stratta RJ, Rohr MS, Sundberg AK, et al. Intermediate-term outcomes with expanded criteria deceased donors in kidney transplantation: a spectrum or specter of quality ? Ann Surg. 2006;243:594-601.
30. Vigneau C, Fulgencio JP, Godier A, et al. The use of contrast media in deceased kidney donors does not affect initial graft function or graft survival. Kidney Int. 2006;70:1149-54.
31. Ullah S, Zabala L, Watkins B, Schmitz ML. Cardiac organ donor management. Perfusion. 2006;21:93-8.
32. Kaczmarek I, Tenderich G, Groetzner J, et al. The controversy of donor serum sodium levels in heart transplantation - a multicenter experience. Thorac Cardiovasc Surg. 2006;54:313-6.
33. Ranasinghe AM, McCabe CJ, Quinn DW, et al. How does glucose insulin potassium improve hemodynamic performance? Evidence for altered expression of beta-adrenoreceptor and calcium handling genes. Circulation. 2006;114(Suppl1):I239-44.
34. Antoine C, Brun F, Tenaillon A, Loty B. Le prélèvement sur donneurs à cœur arrêté dans le cadre de la greffe rénale. Néphrol Thér. 2008;4:5-14.
35. Mason DP, Thuita L, Alster JM, et al. Should lung transplantation be performed using donation after cardiac death? The United States experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;136:1061-6.
36. Pine JK, Aldouri A, Young AL, et al. Liver transplantation following donation after cardiac death: an analysis using matched pairs. Liver Transpl. 2009;15:1072-82.
37. Snoeijs MG, Winkens B, Heemskerk MB, et al. Kidney transplantation from donors after cardiac death: a 25-year experience. Transplantation. 2010;90:1106-12.
38. Summers DM, Johnson RL, Allen J, et al. Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the UK: a cohort study. Lancet. 2010;376:1303-11.
39. Mateos-Rodríguez A, Pardillos-Ferrer L, Navalpotro-Pascual JM, et al. Kidney transplant function using organs from non-heart-beating donors maintained by mechanical chest compressions. Resuscitation. 2010;81:904-7.
40. Esmaeilzadeh M, Dictus C, Kayvanpour E, et al. One life ends, another begins:management of a brain-dead pregnant mother. A systematic review. BMC Medicine. 2010;8:74.

80 HÉMORRAGIE SOUS-ARACHNOÏDIENNE ANÉVRYSMALE

Gérard AUDIBERT, Antoine BAUMANN et Paul-Michel MERTES

L'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) représente 1 à 5 % de l'ensemble des accidents vasculaires cérébraux mais avant 35 ans, cette proportion passe à 50 % [1]. Par conséquent, d'un point de vue économique, elle engendre une perte de productivité importante. En effet, les patients qui en sont atteints sont relativement jeunes et la maladie peut laisser des séquelles neurologiques significatives : la moitié des survivants souffre de troubles cognitifs et seulement un tiers réoccupera le même emploi [2]. Ceci justifie donc un intérêt soutenu pour cette pathologie.

Épidémiologie

Incidence générale

Les anévrysmes intracrâniens sont des lésions fréquentes dans la population générale. À partir d'études autopsiques, leur prévalence est estimée entre 1 et 5 % de la population. Ces anévrysmes sont souvent de petite taille et une HSA ne se produit que dans 20 à 50 % des cas [3]. Les anévrysmes non rompus ont un risque de rupture variant entre 0,05 % par an pour les anévrysmes de diamètre < 10 mm et 6 % par an pour les anévrysmes géants (diamètre > 25 mm). Après un premier épisode d'HSA, le risque est multiplié par 10 [4].

L'incidence de l'HSA varie de manière large selon les régions du monde où elle est observée. Les données les plus consistantes viennent du projet MONICA relatif à l'épidémiologie des maladies cardiovasculaires. Un volet de ce projet a permis de rapporter les données de 3368 patients atteints d'HSA provenant de l'observation de 36 millions de personnes, habitant 11 pays différents, âgés de 25 à 64 ans. L'incidence varie d'un facteur 10, allant de 2/100 000 habitants en Chine à 22,5/100 000 habitants en Finlande [5]. Ces chiffres intègrent les patients qui décèdent avant d'accéder aux soins, cette mortalité précoce étant estimée à 10 %. À l'exception de la Chine, toutes les populations étudiées étaient de race blanche. Concernant la France : le registre des accidents vasculaires cérébraux (AVC) de Dijon fournit une estimation d'incidence assez basse à 2,8/100 000 habitants [6]. L'incidence augmente avec l'âge jusqu'à 50 ans puis se stabilise en plateau.

Dans l'étude du projet MONICA, déjà citée, la mortalité à 28 jours s'élève à 42 %. Elle survient précocement dans la maladie, avec un tiers des décès au cours de 24 premières heures et 70 % au cours de la première semaine. La mortalité varie d'un pays à l'autre et, en Europe de l'ouest où les chiffres sont les plus faibles, la mortalité à J28 varie de 26 % en Suède à 39 % en Finlande.

L'épidémiologie des AVC évolue avec le temps. En effet, une étude anglaise, qui s'est intéressée à la période 1981-2004, a rapporté une réduction importante de l'incidence des AVC ischémiques et des hématomes intracérébraux, en relation avec une réduction de la consommation de tabac, un meilleur traitement de l'hypertension artérielle et des dyslipidémies et une utilisation plus large des anti-agrégants plaquettaires. Il n'en allait pas de même pour l'HSA dont l'incidence ne semblait pas modifiée au cours du temps [7]. Cette stabilité globale pourrait cacher des disparités. Dans une étude suédoise, portant sur la période 1985-2000, était notée une réduction significative d'incidence chez les hommes (de 17,5 à 10,9/100 000 habitants) alors qu'il n'y avait aucune modification chez les femmes (de 20,0 à 19,5/100 000 habitants) [8].

Incidence selon la localisation

Les anévrysmes se développent aux niveaux des bifurcations des artères de la base du crâne, à partir d'un défaut de la couche musculaire moyenne de la média de la paroi artérielle. Les fréquences des différentes localisations sont mentionnées dans le Tableau 80-I.

Incidence selon la taille

Une méta-analyse de 12 études a fourni une estimation de la répartition des anévrysmes intracrâniens selon leur taille (Tableau 80-II) [9]. On constate que plus de 90 % des anévrysmes ont une taille inférieure à 10 mm. À noter qu'un anévrysme est dit géant au-delà d'une taille de 25 mm.

Tableau 80-I Répartition des anévrysmes intracrâniens selon leur

Artère communicante antérieure	30 %
Artère communicante postérieure	24 %
Artère cérébrale moyenne	20 %
Artère carotide interne	7,5 %
Tronc basilaire	7 %
Artère péricalleuse	4 %
Artère cérébelleuse postéro-inférieure (PICA)	3,5 %
Autres	4 %

Tableau 80-II Répartition des anévrysmes intracrâniens selon leur taille (d'après [10]).

Taille (mm)	*Nombre (n = 356)*	*% (IC 95 %)*
< 6	257	72 (68-77)
6-10	74	21 (17-25)
11-20	23	6,5 (4,1-9,5)
> 20	2	0,8 (0,09-2,80)

Facteurs de risque

L'HSA est une maladie à prédominance féminine, la proportion de femmes se situant autour de 60 à 70 % [3, 4]. Une méta-analyse a fait le point sur les principaux facteurs de risque d'HSA [11]. Ce travail, regroupant environ 4000 patients, a confirmé le rôle prépondérant du tabac (risque d'HSA multiplié par 3), de l'hypertension artérielle (risque multiplié par 2,5) et à un degré moindre d'une consommation d'alcool supérieure à 150 g par semaine (risque multiplié par 1,5). Le rôle protecteur du diabète était également mis en évidence, sans qu'une explication physiopathologique puisse être avancée. Cependant, cet effet protecteur du diabète était également retrouvé dans une autre étude non incluse dans la méta-analyse [12].

Prédisposition

L'HSA est une maladie sporadique dans 90 % des cas [10]. Cependant, un antécédent d'HSA chez un parent au premier degré multiplie par 6 le risque d'HSA [13]. Ce risque s'entend pour la durée moyenne d'une vie (arbitrairement fixée à 70 ans) et le risque de présenter une HSA dans les 10 ans suivant le cas index ne diffère pas significativement de celui de la population générale [14]. La stratégie de dépistage par angio-IRM des parents au premier degré de 160 patients ayant présenté une HSA a été évaluée. Chez 626 parents, 25 anévrysmes (4 %) ont été dépistés. Le risque de séquelles neurologiques postopératoires était supérieur à l'augmentation de l'espérance de vie [15]. Un dépistage éventuel n'est donc préconisé que pour les familles où sont atteints au moins 2 parents au premier degré [10]. Dans les formes familiales, les anévrysmes sont le plus souvent multiples et de grande taille [16]. Dans ce cas, l'HSA se produit chez des patients plus jeunes et elle a un pronostic plus mauvais que dans les formes sporadiques [17].

L'HSA est une complication fréquente de la polykystose rénale, maladie dont le gène causal a été récemment identifié. Chez ces patients, l'anévrysme siège le plus souvent sur l'artère cérébrale moyenne et il est plus fréquemment de taille supérieure à 10 mm [18]. Des antécédents familiaux d'HSA sont identifiés chez 40 % des patients polykystiques, ce qui justifie un dépistage systématique des parents au premier degré dès le premier épisode d'HSA dans cette population [10].

Il est habituellement rapporté une association entre maladie d'Ehlers-Danlos et anévrysme intracrânien. Dans une série de 131 patients décédés de cette maladie, la cause du décès était une HSA dans 7 % des cas [19]. Le lien entre les deux pathologies pourrait être un déficit dans la synthèse du collagène.

Présentation clinique

Le mode de début caractéristique de l'HSA est la céphalée intense, à début brutal, dite « horaire » (le patient est capable de mentionner l'heure exacte de début). Cette céphalée est isolée chez un tiers des patients avec HSA [20]. Parmi les patients présentant une céphalée à début brutal, de 12 à 40 % ont effectivement une HSA [21, 22]. Chez 20 à 50 % des patients avec HSA, la céphalée a été précédée dans les jours ou les semaines antérieurs par un épisode analogue mais résolutif appelé « céphalée sentinelle » ou « épistaxis méningée » [23]. Ceci n'est pas pathognomonique de l'HSA. Chez les patients avec HSA, les vomissements et la perte de conscience sont présents dans 69 et 28 % des cas mais peuvent être retrouvés quoique plus rarement après des céphalées bénignes. Les crises convulsives, présentes chez une minorité de patients (6 à 15 %), semblent plus caractéristiques de l'HSA [21, 24, 25]. La raideur de nuque, présente chez 70 % des patients, peut mettre plusieurs heures à s'installer et donc manquer lors de l'examen initial. Une atteinte de la 3^{e} paire crânienne est décrite chez 10 à 15 % des patients avec HSA. Elle est le plus souvent en rapport avec la rupture d'un anévrysme de l'artère communicante postérieure. Elle se manifeste plus souvent par une mydriase que par une paralysie oculomotrice. L'HSA peut s'accompagner d'une hémorragie intra-oculaire, le plus souvent du vitré, constituant alors un syndrome de Terson [26]. Ce syndrome est rencontré plus volontiers au cours des HSA de haut grade et s'associe alors à un mauvais pronostic.

Parmi les patients avec HSA ayant une céphalée isolée, l'erreur diagnostique atteint 30 %. Les diagnostics erronés sont par ordre de fréquence décroissante : céphalée bénigne ou migraine, méningite, grippe, AVC ischémique, crise hypertensive, cause cardiaque (dont infarctus myocardique), sinusite, cause psychiatrique [23].

Les HSA peuvent être classées selon leur gravité clinique. La plus ancienne classification est celle de Hunt et Hess mais sa reproductibilité interobservateurs est médiocre. Elle devrait être remplacée par la classification de la *World Federation of Neurological Surgeons* (WFNS), basée sur le score de Glasgow et la présence d'un déficit moteur (Tableau 80-III) [27].

À partir de cette classification, une forme grave d'HSA est définie par un grade III à V. Ces formes graves représentent un tiers des patients hospitalisés. Néanmoins, les grades IV et V regroupent des patients de gravité très différente dont le pronostic est très variable. À partir d'une étude prospective de 160 patients en grade IV-V, il a été récemment proposé une classification en quatre groupes permettant une meilleure relation avec le pronostic [29].

Tableau 80-III Classification WFNS (d'après [28]).

Grade	*Score de Glasgow*	*Déficit moteur*	*Mauvaise évolution à 6 mois (%)*
I	15	Absent	13
II	13-14	Absent	20
III	13-14	Présent	42
IV	7-12	Présent ou absent	51
V	3-6	Présent ou absent	68

Diagnostic paraclinique

Le diagnostic positif repose sur la réalisation d'un scanner cérébral sans injection de produit de contraste. Le plus souvent, la présence d'une hyperdensité spontanée dans les espaces sous-arachnoïdiens est évidente. Le sang est alors volontiers localisé au niveau des citernes de la base du crâne, dans les scissures interhémisphériques ou sylviennes (à la différence de l'HSA traumatique plus souvent présente dans les scissures corticales). De plus, le scanner permet de mettre en évidence des complications : hydrocéphalie, hématome intraparenchymateux, œdème cérébral. Parfois, une image directe de l'anévrysme est visualisée en particulier quand il est calcifié ou de grande taille. Il existe plusieurs classifications tomodensitométriques qui permettent de quantifier l'abondance de l'hémorragie. La plus utilisée est l'échelle modifiée de Fisher qui permet la prédiction du risque secondaire d'infarctus cérébral [30] (Tableau 80-IV). Parfois, le diagnostic peut être plus difficile en cas d'HSA de faible abondance localisée. Le scanner cérébral est normal dans 3 à 5 % des cas d'HSA.

Le diagnostic de l'origine de l'HSA est actuellement réalisé par angioscanner. Cet examen d'interprétation délicate doit être réalisé dans un service de neuroradiologie. Il permet de localiser l'anévrysme, d'en mesurer la taille du sac et du collet et d'étudier les rapports vasculaires par une reconstruction tridimensionnelle. La précision et la sensibilité de l'examen sont maintenant devenues suffisantes pour décider du choix thérapeutique. Néanmoins, la sensibilité de l'angioscanner est insuffisante pour les anévrysmes de petit diamètre, notamment < 3 mm [31]. Le recours à l'angiographie devient alors nécessaire. Celle-ci peut également ne pas mettre en évidence d'anévrysme du fait du spasme vasculaire ou de la présence d'un hématome. La règle est alors la répétition de l'examen après 8 jours.

La ponction lombaire n'a aucune indication lorsque le diagnostic d'HSA est réalisé à l'aide du scanner cérébral. Elle ne doit jamais être entreprise avant lui. Elle est indiquée chez un patient dont la suspicion clinique d'HSA est forte et dont le scanner cérébral est normal. La présence de sang est alors évocatrice mais peut être difficile à distinguer d'une ponction traumatique. La présence de liquide xanthochromique affirme le diagnostic mais cet aspect ne peut être retrouvé avant un délai de 12 heures après la survenue de l'HSA ; il persiste en revanche plusieurs jours.

Tableau 80-IV Classification de Fisher (d'après [30]).

Grade	*Critères*	*Proportion de patients (%)*	*Infarctus cérébral (%)*
0	Pas d'HSA ou d'HV	5	0
1	HSA mince, pas d'HV dans les ventricules latéraux	30	6
2	HSA mince, HV dans les ventricules latéraux	5	14
3	HSA épaisse, pas d'HV dans les ventricules latéraux	43	12
4	HSA épaisse, HV dans les ventricules latéraux	17	28

HSA : hémorragie sous-arachnoïdienne ; HV : hémorragie ventriculaire.

Traitement du sac anévrysmal

Traitement chirurgical

Il débute par la réalisation d'une craniotomie large. Une dissection microchirurgicale va permettre d'exposer l'artère porteuse et son anévrysme de manière à permettre l'application d'un clip sur le sac anévrysmal, sans occlure l'artère. La dissection nécessite la mise en place d'écarteurs, responsables d'une chute du débit sanguin local, dont la pression doit être régulièrement relâchée pour éviter une ischémie. Une rupture peropératoire survient dans 7 à 10 % des cas. La mise en place de clips temporaires peut faciliter la dissection. La durée du clampage ne doit pas excéder 20 minutes sous peine d'une altération du pronostic neurologique à 3 mois [32]. Le rôle de l'anesthésiste est essentiel pour obtenir une détente cérébrale par le biais d'une anesthésie assurant une pression artérielle stable, notamment lors des stimuli douloureux (laryngoscopie, mise sur têtière à pointe, incision du cuir chevelu). En cas de turgescence cérébrale, la prescription de mannitol 20 % est souvent rapidement efficace.

Traitement endovasculaire

Le cathétérisme cérébral est réalisé à partir d'une artère périphérique, le plus souvent l'artère fémorale. À partir du cathéter porteur, un microcathéter est monté au contact de l'anévrysme dans lequel sont alors déployées de petites spires en platine ou *coils*. D'abord réservée aux anévrysmes à collet étroit (diamètre du collet inférieur au diamètre du sac), la technique s'est étendue à des anévrysmes de morphologie moins favorable grâce au développement de techniques de remodeling et des prothèses endovasculaires. La réalisation de cette technique suppose une anticoagulation systémique importante, basée sur l'administration d'un bolus d'héparine de 50 à 100 UI/kg, le plus souvent suivi d'une perfusion pour obtenir un temps de coagulation globale (*activated clotting time* : ACT) entre 250 et 300 secondes (normale : 13-160 s) [33]. Le risque de rupture anévrysmale au cours de la procédure est évalué à 4 % [34]. Dans cette éventualité, la seule stratégie est de poursuivre pour sécuriser au plus vite la brèche par voie endovasculaire. Le saignement peut être à l'origine d'une hydrocéphalie obstructive et nécessiter la mise en place urgente d'une dérivation ventriculaire externe : ceci implique la neutralisation immédiate de l'activité de l'héparine par l'administration de protamine. Le risque de complications thrombotiques au cours de la procédure est estimé entre 3 et 8 % [35, 36]. Selon sa situation et sa morphologie, le thrombus peut faire l'objet d'une thrombectomie mécanique. On peut aussi faire appel à un traitement thrombolytique tel que l'activateur tissulaire du plasminogène (altéplase, Actilyse®) ou à un anti-agrégant plaquettaire puissant (abciximab, Réopro®). Lorsqu'il existe une indication de drainage ventriculaire du fait d'une hydrocéphalie aiguë liée à l'HSA, la dérivation doit être posée avant la procédure neuroradiologique pour réduire le risque de survenue d'un hématome sur le trajet du cathéter de dérivation.

Choix de la stratégie de traitement

L'occlusion de l'anévrysme par voie endovasculaire s'est imposée comme la modalité de traitement la plus habituelle. Cette

prééminence a été établie à la suite de l'étude randomisée ISAT qui a inclus 2143 patients. La plupart des patients étaient en bon grade clinique (WFNS ≤ 2) porteurs d'un anévrysme de petite taille (< 10 mm) de la circulation antérieure. À un an, le risque de mauvaise évolution (décès ou dépendance) était de 23,7 % après *coiling* contre 30,6 % après *clipping*, soit une réduction du risque relatif de 24 % [IC 95 % : 12-33 %] [37]. Les conclusions de l'étude ne s'appliquent ni aux patients âgés de plus de 70 ans ni aux patients avec un anévrysme de l'artère cérébrale moyenne, sous-représentés dans l'étude. Lorsque l'HSA est compliquée d'un hématome intracérébral significatif, un traitement chirurgical est le plus souvent entrepris pour permettre à la fois l'évacuation de l'hématome et le traitement du sac anévrysmal.

La chirurgie doit être réalisée dans les 3 jours qui suivent la rupture, idéalement dans les premières 24 heures [38, 39]. Il convient d'éviter d'entreprendre une chirurgie entre le 4e et le 10e jour, période qui expose aux plus mauvais résultats. De même, le traitement endovasculaire doit être entrepris au cours des trois premiers jours qui suivent la rupture.

Complications de l'hémorragie sous-arachnoïdienne

Resaignement et hydrocéphalie

Le risque de resaignement, peu prévisible et aux conséquences catastrophiques, justifie un traitement précoce de l'anévrysme. D'environ 4 % dans les 24 premières heures, ce risque décroît ensuite de jour en jour pour atteindre globalement 25 % pour les deux premières semaines. Le risque est plus élevé pour les anévrysmes de grande taille par majoration de la tension pariétale. Les à-coups hypertensifs sont également un facteur favorisant, qu'ils soient naturels ou la conséquence d'un geste thérapeutique (intubation) ou douloureux.

Une hydrocéphalie apparaît chez 20 % des patients. Elle est le plus souvent aiguë, présente dès l'admission, ou survenant dans les 48 premières heures. Le principal facteur de risque est la présence d'une hémorragie intraventriculaire. Par ailleurs, la rupture étant favorisée par les variations brutales de pression transmurale, le drainage d'une hydrocéphalie aiguë doit toujours être prudent (sans que cela remette en cause l'indication de dérivation).

Vasospasme et ischémie cérébrale

Après HSA anévrysmale, un vasospasme angiographique est retrouvé dans 30 à 70 % des cas, débutant classiquement entre le 3e et le 5e jour, avec un rétrécissement maximum de la lumière vasculaire entre le 5e et le 14e jour, et une résolution progressive en 2 à 4 semaines. Plus rarement, le vasospasme est très précoce, révélant parfois l'HSA anévrysmale [40], ou tardif, débutant après le 14e jour. Dans environ 50 % des cas, le vasospasme entraîne un déficit neurologique ischémique différé (DNID) évoluant vers un infarctus cérébral séquellaire définitif dans la moitié des cas. Dans certains cas, une prédisposition génétique à l'apparition d'un vasospasme a pu être mise en évidence [41]. Plusieurs facteurs de risque de vasospasme ont été suspectés : le sexe féminin, la gravité clinique (mesurée par le score WFNS), la localisation du sang dans la vallée sylvienne, l'âge inférieur à 50 ans n'ont pas été confirmés. Si le tabagisme et l'hyperglycémie [42] semblent avoir un rôle plus documenté, c'est l'importance de l'HSA évaluée soit par le score scanographique de Fischer modifié [43], ou par le score radiologique d'Hijdra [44] qui paraît être le facteur le plus déterminant [45].

Les signes cliniques varient de la simple fièvre, à la confusion ou à l'apparition d'un déficit moteur ou d'une aphasie. Dans une série rétrospective récente de 143 patients avec HSA, 39 % des patients présentaient une ischémie cérébrale identifiée par scanner cérébral ; on notait un déficit neurologique chez 20 % du total des patients et une confusion chez 13 % [46].

Le mécanisme déclenchant du vasospasme est la présence de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens. Des produits du métabolisme de l'hémoglobine semblent activer certaines voies : augmentation de l'endothéline, réduction de la production de NO, stress oxydant exercé sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux, formation d'acide hydroxy-éicosatétraénoïque (20-HETE) à partir de l'acide arachidonique [47]. Les points de réflexion actuels s'appuient sur la discordance fréquente entre l'imagerie du vasospasme et les signes cliniques neurologiques [39, 48]. La première idée est que le vasospasme n'implique pas seulement les artères cérébrales de gros calibre mais aussi les artères distales (calibre jusqu'à 200 µm), non visualisées en angiographie conventionnelle [47, 49]. La seconde idée est que l'ischémie cérébrale peut être la conséquence d'événements non liés au vasospasme, notamment l'hypertension intracrânienne aiguë initiale et la formation de microthrombi [50]. L'inflammation pourrait également contribuer à l'ischémie cérébrale secondaire. Une dernière hypothèse, la plus récente, évoque le rôle de la dépression corticale propagée (*cortical spreading depression*). Il s'agit d'ondes de dépolarisation corticales qui, par le biais d'une action astrocytaire et microgliale, pourraient être responsables de vasoconstriction des artères de petit calibre, entraînant la survenue d'infarctus corticaux [47, 51]. Cet enchaînement est parfaitement identifié sur le plan expérimental mais sa réalité clinique n'a pas encore été confirmée. Si ces nouvelles hypothèses physiopathologiques se vérifiaient, les conséquences diagnostiques et thérapeutiques seraient majeures.

Le Doppler transcrânien est utilisé pour dépister l'apparition d'un vasospasme. Sa sensibilité et sa spécificité sont controversées et ne semblent satisfaisantes que pour l'artère cérébrale moyenne [52]. Une vitesse moyenne dans l'artère cérébrale moyenne supérieure à 120 cm/s correspond au seuil de vasospasme mais la spécificité n'est correcte que pour un seuil supérieur à 200 cm/s : le vasospasme est alors considéré comme sévère [53]. L'index de Lindegaard (rapport des vitesses moyennes de l'artère cérébrale moyenne sur celles de l'artère carotide interne cervicale homolatérale) supérieur à 5 est considéré comme un bon indice de vasospasme. Néanmoins, les performances du Doppler transcrânien sont jugées insuffisantes pour être considéré comme un standard dans les dernières recommandations [54]. L'examen de référence pour le diagnostic de vasospasme reste l'artériographie cérébrale qui a l'inconvénient d'être trop sensible (le taux de vasospasme angiographique est toujours supérieur à celui de vasospasme symptomatique) mais l'avantage de permettre le traitement endovasculaire. Le scanner cérébral peut contribuer au diagnostic de vasospasme selon ses deux modalités récentes d'injection. L'angioscanner permet une évaluation anatomique du vasospasme, particulièrement pour le vasospasme sévère (réduction du vasospasme > 75 %) [55]. Le scanner de perfusion permet d'estimer la perfusion du parenchyme par la mesure du temps de transit

moyen (MTT) qui entre dans le calcul du débit sanguin cérébral [56, 57]. L'allongement du MTT et la baisse du débit sont reliés à l'ischémie cérébrale. La mise en évidence d'une ischémie par un scanner de perfusion réalisé dans les trois premiers jours de l'HSA pourrait permettre de prédire la survenue d'une ischémie cérébrale retardée [58]. Ces résultats sont encore préliminaires mais prometteurs. L'IRM peut, elle aussi, permettre d'évaluer les régions à risque d'ischémie en faisant appel à des séquences en diffusion [59]. Comme lors d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques, l'existence d'un *mismatch* diffusion-perfusion peut être utilisée pour décider une intervention neuroradiologique [60].

L'ischémie cérébrale peut également être quantifiée par le dosage plasmatique de la protéine S100bêta. La moyenne de la valeur des quinze premiers jours après HSA (et non la valeur initiale) est corrélée au devenir des patients à douze mois dans une série prospective de 109 patients avec HSA [61].

La prévention du vasospasme repose sur un traitement par nimodipine par voie orale pendant 21 jours. Ceci constitue un standard de soin récemment confirmé [54]. Le recours à la voie veineuse peut être légitime chez le patient comateux mais cette voie d'administration expose le patient à un risque accru d'hypotension artérielle. La prescription de statines de novo a été proposée dans la prévention du vasospasme à la suite de deux études randomisées de faible effectif. Dans une étude randomisée de 39 patients avec vasospasme angiographique, la simvastatine (80 mg/j pendant 14 jours) permettait la réduction des signes cliniques de vasospasme [62]. La même année, dans une seconde étude randomisée de 80 patients avec HSA, la pravastatine (40 mg/j pendant 14 jours) permettait une réduction de l'ischémie cérébrale retardée de 30 à 5 % ($p < 0{,}001$) et de la mortalité de 20 à 5 % ($p = 0{,}04$) [63]. Par ailleurs, une étude rétrospective suggérait que les utilisateurs chroniques de statines auraient un risque plus élevé de vasospasme [64]. Cet optimisme a été tempéré par une étude, certes rétrospective, de type avant-après, dans laquelle la simvastatine n'a eu aucun effet sur l'évolution neurologique après HSA [65]. Par la suite, c'est une étude randomisée de 39 patients qui, utilisant la simvastatine, ne retrouvait aucun effet clinique du médicament [66]. La méta-analyse de ces travaux aboutissait donc à une conclusion négative sur leur intérêt dans la prévention du vasospasme [67]. Il paraît donc nécessaire d'attendre des travaux complémentaires avant de conclure à l'intérêt des statines dans cette pathologie dans la mesure où elles pourraient avoir un intérêt neuroprotecteur distinct de leur effet sur le vasospasme lui-même.

Compte tenu de la possible implication de l'endothéline dans la genèse du vasospasme, son inhibition a été proposée. Dans une étude de phase IIb, le clazosentan, un inhibiteur du récepteur à l'endothéline, a démontré une efficacité sur le vasospasme angiographique. Cet effet semblait plus marqué chez les patients traités par *clipping*. Dans une étude récente de phase III, réalisée chez 1147 patients traités chirurgicalement, le clazosentan n'avait aucun effet sur le devenir neurologique des patients à six mois [68]. L'hypomagnésémie, fréquente au cours de l'HSA, a été reliée à la survenue de vasospasme. L'administration de magnésium a donc fait l'objet de plusieurs essais contrôlés randomisés. Leur méta-analyse a conclu à l'absence d'efficacité sur la prévention de survenue de déficits ischémiques retardés au cours de l'HSA [69].

Le maintien d'une volémie aussi proche que possible de la normale est essentiel. Le traitement appelé *triple H* (hémodilution, hypertension, hypervolémie) a été décrit dans la prise en charge du vasospasme. En prophylaxie du vasospasme, peu de données sont disponibles et une seule étude randomisée a été réalisée. Elle a inclus 32 patients, randomisés entre soins habituels et *triple H therapy* (augmentation de la PAM de 20 mmHg par rapport à la valeur de base). À un an, il n'y avait aucune différence dans le devenir neurologique mais significativement plus de complications dans le groupe intervention [70]. Les recommandations récentes ne préconisent pas l'emploi de la *triple H therapy* à titre prophylactique mais soulignent la nécessité du maintien de la normovolémie. En revanche, dans le traitement du vasospasme, cette stratégie peut être employée. Dans une première étude limitée à 10 patients sans signes de vasospasme, une hypertension agressive (PAM augmentée de 95 à 143 mmHg) était comparée à une hypervolémie (augmentation de 20 % du volume sanguin intrathoracique) et à l'association des deux, chaque patient bénéficiant des trois modalités. L'hypertension seule augmentait le débit sanguin cérébral et la pression tissulaire en oxygène, ce que ne faisait pas l'hypervolémie. L'association n'était pas supérieure à l'hypertension seule [71]. Un autre travail incluait un collectif de 95 patients avec vasospasme qui recevait une expansion volémique (succession d'épreuves de remplissage pendant 2 heures pour obtenir une amélioration du score de Glasgow moteur ou verbal de 1 point) puis une hypertension provoquée (objectif hémodynamique : pression artérielle systolique entre 180 et 220 mmHg ou augmentation de 20 % de sa valeur de base). Une amélioration clinique était observée après expansion volémique chez 43 % des patients et après hypertension chez 68 % des patients. Les auteurs ne concluaient pas à une supériorité d'une modalité sur l'autre et proposaient de toute manière de commencer systématiquement par une expansion volémique suivie, à la demande, d'une hypertension provoquée [72].

La supériorité de l'hypertension obtenue par la perfusion de vasopresseurs n'étant pas décisive, certains l'ont comparée à une augmentation provoquée du débit cardiaque. Dans un ensemble de 10 patients avec vasospasme sévère, une hypertension faisait passer la PAM de 104 à 132 mmHg ($n = 5$) et une perfusion de dobutamine permettait une augmentation de l'index cardiaque de 4,0 à 6,1 $L/min/m^2$ ($n = 5$). Les deux stratégies augmentaient le débit sanguin cérébral de 50 %. La puissance de l'étude était évidemment limitée [73].

En conséquence de ces travaux disparates, la composante la plus efficace semble être l'hypertension [71] alors que l'hémodilution est fortement remise en question [74]. En l'absence d'études méthodologiquement correctes, les recommandations françaises de 2004 restent d'actualité : elles proposaient, à titre thérapeutique, une hypertension contrôlée avec un objectif de PAM entre 100 et 120 mmHg, en l'absence d'infarctus constitué (afin de réduire le risque de transformation hémorragique). Les récentes recommandations américaines se limitent à considérer comme raisonnable l'utilisation de la *triple H therapy* en traitement du vasospasme symptomatique, sans fixer aucun objectif thérapeutique précis.

Le second volet de la thérapeutique repose sur la neuroradiologie interventionnelle. La première option est la perfusion in situ de vasodilatateurs. La substance la plus étudiée est la papavérine mais elle n'est pas dénuée d'effets secondaires exposant notamment le patient à un risque d'hypertension intracrânienne en cas de perfusion rapide [54, 75]. D'autres vasodilatateurs intra-artériels ont été proposés comme la nimodipine, la nicardipine mais surtout la milrinone. Il s'agit d'un inhibiteur de la phosphodiestérase III

qui associe des propriétés inotropes et vasodilatatrices ; son indication habituelle est l'insuffisance cardiaque aiguë. Dans le vasospasme après HSA, diagnostiqué sur angiographie, la perfusion intra-artérielle suivie d'une perfusion par voie veineuse périphérique jusqu'au 14e jour de l'HSA s'est révélée efficace chez 22 patients, tant sur la réversion du vasospasme angiographique que sur l'évolution clinique. La tolérance hémodynamique a été jugée excellente, seuls 10 % des patients nécessitant le recours à de petites doses de noradrénaline pour maintenir la pression artérielle [76]. Ces résultats on été confirmés dans une étude récente [77]. La nicardipine a également été étudiée mais semble avoir des effets systémiques plus marqués [77, 78]. La seconde option fait appel à un moyen mécanique de réduction de la sténose vasculaire : l'angioplastie transluminale par ballon. Celle-ci peut être envisagée au niveau des artères proximales de diamètre ≥ 2 mm [75]. Une amélioration angiographique est rapportée dans 60 à 100 % des cas. Des complications thrombotiques sont relevées chez 4 à 6 % des patients mais il existe également un risque de rupture, souvent mortelle.

Épilepsie

La fréquence des crises comitiales après HSA varie de 6 à 10 % [79]. Une grande partie des crises se produit pendant les premières heures de l'HSA, éventuellement avant l'hospitalisation. Aucune étude n'a pu établir l'intérêt d'un traitement anticomitial prophylactique. Celui-ci pourrait être discuté en présence de facteurs de risque tels qu'un hématome parenchymateux, un hématome sous-dural, un infarctus ou un anévrysme de l'artère cérébrale moyenne [54, 79].

Complications non neurologiques

L'œdème pulmonaire neurogénique (OPN) est retrouvé chez 2 à 6 % des patients à la phase initiale de l'HSA [80]. Le mécanisme est le plus souvent hydrostatique en rapport avec l'intense vasoconstriction veineuse et artérielle consécutive à la libération massive de catécholamines lors de l'hypertension intracrânienne initiale. L'OPN peut être associé à une atteinte myocardique ou non. L'insuffisance respiratoire s'amende le plus souvent en 72 heures, sous ventilation avec pression positive de fin d'expiration, mais les formes graves nécessitent le recours à des techniques plus agressives, telles que le NO inhalé ou la ventilation en décubitus ventral. La correction de l'hypoxémie est une priorité de réanimation, mais elle doit être la plus rapide possible pour ne pas retarder excessivement le traitement du sac anévrysmal.

Les atteintes cardiaques au cours de l'HSA sont également la conséquence de l'hyperactivité sympathique initiale. Les manifestations sont très variables. Les anomalies de l'ECG à type de troubles de repolarisation (inversion de l'onde T, sus ou sous-décalage du segment ST) sont identifiées chez 30 % des patients [81]. L'allongement de QT est plus rare mais favorise l'apparition de troubles du rythme diagnostiqués chez 4 % des patients [82]. Les anomalies ECG sont diffuses et plus fréquentes en cas d'atteinte neurologique sévère. Des anomalies de la fonction myocardique peuvent être détectées en échocardiographie, en particulier au cours de la phase aiguë. Des anomalies de contraction sont observées chez 13 % des patients et une baisse de fraction d'éjection < 50 % chez 15 % d'entre eux [83]. Une des caractéristiques de cette complication est son caractère diffus, non limité à un seul territoire coronaire. Ces anomalies récupèrent le plus souvent en quelques jours mais pourraient être prédictives d'ischémie cérébrale retardée [84]. Une élévation des enzymes cardiaques est relevée chez 12 [85] à 50 % [84] des patients. La troponine I est anormale chez environ 30 % d'entre eux [81, 85-87]. Son élévation est corrélée à la gravité clinique initiale de l'HSA [86]. La coronarographie, lorsqu'elle est réalisée, est normale, confirmant bien la relation entre nécrose de cellules myocardiques et élévation des catécholamines endogènes [88]. Le BNP est également libéré en phase aiguë de l'HSA et son élévation est liée à celle de la troponine I, à l'existence d'anomalies segmentaires de contraction ventriculaire et à une fraction d'éjection < 50 % [89]. L'élévation de la troponine I et du BNP sont toutes deux associées à la mortalité mais seule la troponine est associée à une mauvaise évolution neurologique (puissance statistique peut-être insuffisante pour le BNP) [81]. Le traitement des complications cardiaques graves est celui de l'insuffisance cardiaque aiguë, privilégiant les agents inotropes. Le contrôle hémodynamique peut retarder le traitement du sac anévrysmal.

Des anomalies du métabolisme hydrosodé sont fréquentes après HSA, en particulier l'hyponatrémie. Dans les études des années 1980-2000, une hyponatrémie était diagnostiquée chez environ 30 % des patients souffrant d'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) [90, 91]. Plus récemment, dans une série de 576 patients, l'hyponatrémie n'était retrouvée que chez 14 % des patients [92]. Certaines stratégies thérapeutiques semblent même permettre de l'éviter totalement [93, 94]. Elle survient entre 5 et 20 jours après le début de l'HSA. Pourtant, lorsque tous les troubles du métabolisme sodé sont recherchés, l'hyponatrémie est moins fréquente que l'hypernatrémie [92].

La physiopathologie de l'hyponatrémie au cours de l'HSA demeure sujet à débat entre les tenants du syndrome inapproprié de sécrétion d'hormone antidiurétique et du *cerebral salt wasting syndrome*. C'est cependant ce dernier qui semble actuellement considéré comme le mécanisme dominant [93-95]. Une élévation du peptide atrial natriurétique (ANP) a été mise en évidence dans plusieurs études mais cela n'a pas toujours été retrouvé. Plus récemment, d'autres travaux ont incriminé le *Brain Natriuretic Peptide* (BNP). Pourquoi de telles discordances ? Au moins deux hypothèses peuvent être soulevées. D'une part, la gravité des patients est très différente d'un travail à l'autre, avec comme conséquence des régulations hormonales très différentes. D'autre part, les stratégies thérapeutiques sont très hétérogènes (en termes d'apports sodés, d'utilisation de corticoïdes et de catécholamines). Par ailleurs, l'élévation des peptides natriurétiques semble avoir une cinétique différente : le pic d'ANP est décalé au 3e à 5e jour alors que le pic de BNP est immédiat et corrélé avec l'élévation de troponine Ic [94]. Ceci suggère que ces modifications hormonales dépendraient de mécanismes différents. L'élévation précoce de BNP serait liée à l'agression myocardique initiale, hypothèse en adéquation avec d'autres travaux [96, 97]. L'hypertonie sympathique liée à l'HSA et à la perfusion de catécholamines pour maintenir la pression de perfusion cérébrale, en augmentant le retour veineux, favorisent la distension mécanique des oreillettes, responsable d'élévation de l'ANP. Par ailleurs, il existerait également un découplage entre l'élévation de l'angiotensine II et de la rénine avec des valeurs normales d'aldostérone, aboutissant à une baisse du ratio aldostérone/rénine. Cette dissociation caractérise le syndrome hyperréninique hypo-aldostéronique décrit chez les

patients de réanimation, correspondant à un blocage acquis de la synthèse de l'aldostérone [98].

La restriction hydrique expose dans ces cas à un risque d'hypovolémie et le traitement habituel passe par une majoration initiale des apports sodés, qui doit veiller à ne pas prolonger l'augmentation de natriurèse. Cette stratégie prévient l'apparition d'une hyponatrémie mais peut exposer le patient à une hypernatrémie. Celle-ci est parfois la conséquence d'un diabète insipide qu'il fau-dra éliminer. La survenue d'une hypernatrémie est associée à un mauvais pronostic neurologique [92]. Trois études contrôlées randomisées (provenant de la même équipe) ont montré que la natriurèse pouvait être réduite et la natrémie plus élevée quand le traitement hypervolémique était complété par l'administration de 0,3 mg/j de fludrocortisone ou 1200 mg d'hydrocortisone pendant 10 jours, en raison de son effet minéralocorticoïde [99-101]. Le traitement par fludrocortisone, joint à des apports sodés, est donc l'option des dernières recommandations internationales
[54].

En conclusion, cette revue de la littérature récente sur l'HSA a pour objectif de montrer à quel point il s'agit d'une maladie systémique, à point de départ cérébral mais avec un retentissement cardiaque, respiratoire et métabolique. Une prise en charge optimale ne peut être que le fruit d'une concertation multidisciplinaire entre neurochirurgien, neuroradiologue et réanimateur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. Lancet Neurol. 2003;2:43-53.
2. Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Lancet. 2011;10: 349-56.
3. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. N Engl J Med. 2006;355:928-39.
4. Unruptured intracranial aneurysms - risk of rupture and risks of surgical intervention. International study of unruptured intracranial aneurysms investigators. N Engl J Med. 1998;339:1725-33.
5. Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. Stroke. 2000;31:1054-61.
6. Wolfe CD, Giroud M, Kolominsky-Rabas P, Dundas R, Lemesle M, Heuschmann P, et al. Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. European Registries of Stroke (EROS) Collaboration. Stroke. 2000;31:2074-9.
7. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). Lancet. 2004;363:1925-33.
8. Stegmayr B, Eriksson M, Asplund K. Declining mortality from subarachnoid hemorrhage: changes in incidence and case fatality from 1985 through 2000. Stroke. 2004;35:2059-63. Epub 2004 Jul 22.
9. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. Stroke. 1998;29:251-6.
10. Rinkel GJ. Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice. Lancet Neurol. 2005;4:122-8.
11. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. Stroke. 2005;36:2773-80. Epub 2005 Nov 10.
12. Inagawa T. Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients in Izumo City, Japan. J Neurosurg. 2005;102:60-7.
13. Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, Greebe P, van Duyn CM, Hasan D, et al. Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. BMJ. 1995;311:288-9.
14. Teasdale GM, Wardlaw JM, White PM, Murray G, Teasdale EM, Easton V. The familial risk of subarachnoid haemorrhage. Brain. 2005;128:1677-85. Epub 2005 Apr 7.
15. Risks and benefits of screening for intracranial aneurysms in first-degree relatives of patients with sporadic subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med. 1999;341:1344-50.
16. Ruigrok YM, Rinkel GJ, Algra A, Raaymakers TW, Van Gijn J. Characteristics of intracranial aneurysms in patients with familial subarachnoid hemorrhage. Neurology. 2004;62:891-4.
17. Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, Limburg M, van Gijn J. Outcome in familial subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1995;26:961-3.
18. Gieteling EW, Rinkel GJ. Characteristics of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage in patients with polycystic kidney disease. J Neurol. 2003;250:418-23.
19. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. N Engl J Med. 2000;342:673-80.
20. Linn FH, Wijdicks EF, van der Graaf Y, Weerdesteyn-van Vliet FA, Bartelds AI, van Gijn J. Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Lancet. 1994;344:590-3.
21. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;65:791-3.
22. Edlow JA. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2005;2:99-109.
23. Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med. 2000;342:29-36.
24. Lin CL, Dumont AS, Lieu AS, Yen CP, Hwang SL, Kwan AL, et al. Characterization of perioperative seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2003;99:978-85.
25. Pinto AN, Canhao P, Ferro JM. Seizures at the onset of subarachnoid haemorrhage. J Neurol. 1996;243:161-4.
26. McCarron MO, Alberts MJ, McCarron P. A systematic review of Terson's syndrome: frequency and prognosis after subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:491-3.
27. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51:1457.
28. Dufour H, Bonafe A, Bruder N, Boulard G, Ravussin P, Lejeune JP, et al. Diagnosis in general hospital and immediate care of patients suffering from severe subarachnoid haemorrhage. Ann Fr Anesth Réanim. 2005;24:715-20.
29. Starke RM, Komotar RJ, Kim GH, Kellner CP, Otten ML, Hahn DK, et al. Evaluation of a revised Glasgow Coma Score scale in predicting long-term outcome of poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. J Clin Neurosci. 2009;16:894-9. Epub 2009 Apr 16.
30. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. Stroke. 2001;32:2012-20.
31. Romijn M, Gratama van Andel HA, van Walderveen MA, Sprengers ME, van Rijn JC, van Rooij WJ, et al. Diagnostic accuracy of CT angiography with matched mask bone elimination for detection of intracranial aneurysms: comparison with digital subtraction angiography and 3D rotational angiography. AJNR Am J Neuroradiol. 2008;29:134-9. Epub 2007 Oct 10.
32. Hindman BJ, Bayman EO, Pfisterer WK, Torner JC, Todd MM. No association between intra-operative hypothermia or supplemental protective drug and neurologic outcomes in patients undergoing temporary clipping during cerebral aneurysm surgery: findings from the Intra-operative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial. Anesthesiology. 2010;112:86-101.

33. Bruder N, Ravussin P, Hans P, Berre J, Puybasset L, Audibert G, et al. Anaesthesia for ruptured cerebral aneurysms. Ann Fr Anesth Réanim. 2005;24:775-81.
34. Cloft HJ, Kallmes DF. Cerebral aneurysm perforations complicating therapy with Guglielmi detachable coils: a meta-analysis. AJNR Am J Neuroradiol. 2002;23:1706-9.
35. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, Guterman LR, Hopkins LN. Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures. Part II: Clinical aspects and recommendations. Neurosurgery. 2000;46:1360-75; discussion 1375-6.
36. Varma MK, Price K, Jayakrishnan V, Manickam B, Kessell G. Anaesthetic considerations for interventional neuroradiology. Br J Anaesth. 2007;99:75-85. Epub 2007 Jun 11.
37. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. Lancet. 2002;360:1267-74.
38. Proust F, Bonafe A, Lejeune JP, de Kersaint-Gilly A, Gabrillargues J, Dufour H, et al. Severe subarachnoid haemorrhage: aneurysm occlusion. Ann Fr Anesth Réanim. 2005;24:746-55.
39. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. Lancet. 2007;369:306-18.
40. Qureshi AI, Sung GY, Suri MA, Straw RN, Guterman LR, Hopkins LN. Prognostic value and determinants of ultraearly angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1999;44:967-73; discussion 973-4.
41. Khurana VG, Fox DJ, Meissner I, Meyer FB, Spetzler RF. Update on evidence for a genetic predisposition to cerebral vasospasm. Neurosurg Focus. 2006;21:E3.
42. Charpentier C, Audibert G, Guillemin F, Civit T, Ducrocq X, Bracard S, et al. Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1999;30:1402-8.
43. Kramer AH, Hehir M, Nathan B, Gress D, Dumont AS, Kassell NF, et al. A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2008;109:199-207.
44. Dupont SA, Wijdicks EF, Manno EM, Lanzino G, Rabinstein AA. Prediction of angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: value of the Hijdra sum scoring system. Neurocrit Care. 2009;11:172-6. Epub 2009 Jul 30.
45. Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH. Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. Neurosurgery. 2005;56:633-54.
46. Rabinstein AA, Weigand S, Atkinson JL, Wijdicks EF. Patterns of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2005;36:992-7. Epub 2005 Apr 14.
47. Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, Vajkoczy P, Macdonald RL, Nishizawa S, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. Neurol Res. 2009;31:151-8.
48. Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD, McClelland RL, Fulgham JR, Manno EM, et al. Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2004;35:1862-6. Epub 2004 Jun 24.
49. Ohkuma H, Manabe H, Tanaka M, Suzuki S. Impact of cerebral microcirculatory changes on cerebral blood flow during cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2000;31:1621-7.
50. Vergouwen MD, Vermeulen M, Coert BA, Stroes ES, Roos YB. Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 2008;28:1761-70. Epub 2008 Jul 16.
51. Mutch WA. New concepts regarding cerebral vasospasm: glial-centric mechanisms. Can J Anaesth. 2010;57:479-89.
52. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramer MR. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: a systematic review. Stroke. 2001;32:2292-8.
53. Vora YY, Suarez-Almazor M, Steinke DE, Martin ML, Findlay JM. Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1999;44:1237-47; discussion 1247-8.
54. Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke. 2009;40:994-1025. Epub 2009 Jan 22.
55. Binaghi S, Colleoni ML, Maeder P, Uske A, Regli L, Dehdashti AR, et al. CT angiography and perfusion CT in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. AJNR Am J Neuroradiol. 2007;28:750-8.
56. Harrigan MR, Leonardo J, Gibbons KJ, Guterman LR, Hopkins LN. CT perfusion cerebral blood flow imaging in neurological critical care. Neurocrit Care. 2005;2:352-66.
57. Lefournier V, Krainik A, Gory B, Derderian F, Bessou P, Fauvage B, et al. Perfusion CT to quantify the cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. J Neuroradiol. 2010;37:284-91. Epub 2010 Apr 22.
58. van der Schaaf I, Wermer MJ, van der Graaf Y, Hoff RG, Rinkel GJ, Velthuis BK. CT after subarachnoid hemorrhage: relation of cerebral perfusion to delayed cerebral ischemia. Neurology. 2006;66:1533-8.
59. Weidauer S, Lanfermann H, Raabe A, Zanella F, Seifert V, Beck J. Impairment of cerebral perfusion and infarct patterns attributable to vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective MRI and DSA study. Stroke. 2007;38:1831-6.
60. Vatter H, Guresir E, Berkefeld J, Beck J, Raabe A, du Mesnil de Rochemont R, et al. Perfusion-diffusion mismatch in MRI to indicate endovascular treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82:876-83.
61. Sanchez-Pena P, Pereira AR, Sourour NA, Biondi A, Lejean L, Colonne C, et al. S100B as an additional prognostic marker in subarachnoid aneurysmal hemorrhage. Crit Care Med. 2008;36:2267-73.
62. Lynch JR, Wang H, McGirt MJ, Floyd J, Friedman AH, Coon AL, et al. Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. Stroke. 2005;36:2024-6. Epub 2005 Jul 28.
63. Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial. Stroke. 2005;36:1627-32.
64. Singhal AB, Topcuoglu MA, Dorer DJ, Ogilvy CS, Carter BS, Koroshetz WJ. SSRI and statin use increases the risk for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Neurology. 2005;64:1008-13.
65. Kramer AH, Gurka MJ, Nathan B, Dumont AS, Kassell NF, Bleck TP. Statin use was not associated with less vasospasm or improved outcome after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2008;62:422-7; discussion 427-30.
66. Chou SH, Smith EE, Badjatia N, Nogueira RG, Sims JR 2nd, Ogilvy CS, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of simvastatin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2008;39:2891-3. Epub 2008 Jul 24.
67. Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update. Stroke. 2010;41:e47-e52.
68. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). Lancet. 2011;10:618-25.

69. Wong GK, Boet R, Poon WS, Chan MT, Gin T, Ng SC, et al. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an updated systemic review and meta-analysis. Crit Care. 2011;15:R52.
70. Egge A, Waterloo K, Sjoholm H, Solberg T, Ingebrigtsen T, Romner B. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study. Neurosurgery. 2001;49:593-605.
71. Muench E, Horn P, Bauhuf C, Roth H, Philipps M, Hermann P, et al. Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med. 2007;35:1844-51; quiz 1852.
72. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, et al. Clinical response to hypertensive hypervolemic therapy and outcome after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2010;66:35-41; discussion 41.
73. Kim DH, Joseph M, Ziadi S, Nates J, Dannenbaum M, Malkoff M. Increases in cardiac output can reverse flow deficits from vasospasm independent of blood pressure: a study using xenon computed tomographic measurement of cerebral blood flow. Neurosurgery. 2003;53:1044-51; discussion 1051-2.
74. Treggiari MM, Deem S. Which H is the most important in triple-H therapy for cerebral vasospasm? Curr Opin Crit Care. 2009;15:83-6.
75. Pierot L, Aggour M, Moret J. Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recent advances in endovascular management. Curr Opin Crit Care. 2010;16:110-6.
76. Fraticelli AT, Cholley BP, Losser MR, Saint Maurice JP, Payen D. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2008;39:893-8. Epub 2008 Jan 31.
77. Schmidt U, Bittner E, Pivi S, Marota JJ. Hemodynamic management and outcome of patients treated for cerebral vasospasm with intra-arterial nicardipine and/or milrinone. Anesth Analg. 2010;110:895-902.
78. Linfante I, Delgado-Mederos R, Andreone V, Gounis M, Hendricks L, Wakhloo AK. Angiographic and hemodynamic effect of high concentration of intra-arterial nicardipine in cerebral vasospasm. Neurosurgery. 2008;63:1080-6; discussion 1086-7.
79. Claassen J, Peery S, Kreiter KT, Hirsch LJ, Du EY, Connolly ES, et al. Predictors and clinical impact of epilepsy after subarachnoid hemorrhage. Neurology. 2003;60:208-14.
80. Baumann A, Audibert G, McDonnell J, Mertes PM. Neurogenic pulmonary edema. Acta Anaesthesiol Scand. 2007;51:447-55.
81. van der Bilt IA, Hasan D, Vandertop WP, Wilde AA, Algra A, Visser FC, et al. Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. Neurology. 2009;72:635-42.
82. Frontera JA, Parra A, Shimbo D, Fernandez A, Schmidt JM, Peter P, et al. Cardiac arrhythmias after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. Cerebrovasc Dis. 2008;26:71-8. Epub 2008 Jun 5.
83. Banki N, Kopelnik A, Tung P, Lawton MT, Gress D, Drew B, et al. Prospective analysis of prevalence, distribution, and rate of recovery of left ventricular systolic dysfunction in patients with subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2006;105:15-20.
84. Mayer SA, Lin J, Homma S, Solomon RA, Lennihan L, Sherman D, et al. Myocardial injury and left ventricular performance after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1999;30:780-6.
85. Parekh N, Venkatesh B, Cross D, Leditschke A, Atherton J, Miles W, et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Am Coll Cardiol. 2000;36:1328-35.
86. Tung P, Kopelnik A, Banki N, Ong K, Ko N, Lawton MT, et al. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2004;35:548-51. Epub 2004 Jan 22.
87. Etgen T, Baum H, Sander K, Sander D. Cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke do not relate to clinical prognosis. Stroke. 2005;36:270-5. Epub 2004 Dec 16.
88. Lee VH, Oh JK, Mulvagh SL, Wijdicks EF. Mechanisms in neurogenic stress cardiomyopathy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2006;5:243-9.
89. Tung PP, Olmsted E, Kopelnik A, Banki NM, Drew BJ, Ko N, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels are associated with early cardiac dysfunction after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2005;36:1567-9. Epub 2005 Jun 9.
90. Isotani E, Suzuki R, Tomita K, Hokari M, Monma S, Marumo F, et al. Alterations in plasma concentrations of natriuretic peptides and antidiuretic hormone after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1994;25:2198-203.
91. Qureshi AI, Suri MF, Sung GY, Straw RN, Yahia AM, Saad M, et al. Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2002;50:749-55; discussion 755-6.
92. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapkovich N, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med. 2006;34:617-23; quiz 624.
93. Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J, et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Lancet. 1997;349:245-9.
94. Audibert G, Steinmann G, de Talance N, Laurens MH, Dao P, Baumann A, et al. Endocrine response after severe subarachnoid hemorrhage related to sodium and blood volume regulation. Anesth Analg. 2009;108:1922-8.
95. Espiner EA, Leikis R, Ferch RD, MacFarlane MR, Bonkowski JA, Frampton CM, et al. The neuro-cardio-endocrine response to acute subarachnoid haemorrhage. Clin Endocrinol (Oxf). 2002;56:629-35.
96. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich ND, Parra A, Commichau C, et al. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. Circulation. 2005;112:2851-6.
97. Hays A, Diringer MN. Elevated troponin levels are associated with higher mortality following intracerebral hemorrhage. Neurology. 2006;66:1330-4.
98. du Cheyron D, Lesage A, Daubin C, Ramakers M, Charbonneau P. Hyperreninemic hypoaldosteronism: a possible etiological factor of septic shock-induced acute renal failure. Intensive Care Med. 2003;29:1703-9. Epub 2003 Aug 28.
99. Mori T, Katayama Y, Kawamata T, Hirayama T. Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg, 1999;91:947-52.
100. Moro N, Katayama Y, Kojima J, Mori T, Kawamata T. Prophylactic management of excessive natriuresis with hydrocortisone for efficient hypervolemic therapy after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2003;34:2807-11. Epub 2003 Dec 01.
101. Katayama Y, Haraoka J, Hirabayashi H, Kawamata T, Kawamoto K, Kitahara T, et al. A randomized controlled trial of hydrocortisone against hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2007;38:2373-5. Epub 2007 Jun 21.

ÉTAT DE MAL ÉPILEPTIQUE

81

Stéphane LEGRIEL

Les états de mal épileptiques (EM) sont des urgences médicales majeures regroupant un ensemble hétérogène de présentations électrocliniques au sein duquel les EM convulsifs (EMC) sont la forme la plus fréquente et la plus grave [1]. La mortalité hospitalière est de 20 % après un EMC [2], 40 % en cas d'EM réfractaire [2] et 65 % en cas d'évolution vers un EM larvé [3]. De plus, près de 60 % des patients présentent une altération fonctionnelle trois mois après un EMC. L'âge des patients, la durée des manifestations épileptiques motrices, l'évolution vers un EM réfractaire et une atteinte structurelle du système nerveux central sont des déterminants majeurs du pronostic [4]. Ainsi, les EMC doivent faire l'objet d'une prise en charge en urgence, et graduée selon la présentation clinique et électrographique. Des protocoles clairs de prise en charge sont donc proposés et des recommandations formalisées d'experts ont été très récemment élaborées dans ce sens [1, 5].

Physiopathologie

Les mécanismes impliqués dans la genèse et la persistance des crises impliquent une hyperexcitabilité neuronale, principalement médiée par le glutamate, induisant une hyperexcitation et hyperexpression des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) à laquelle tente de s'opposer une activité neuro-inhibitrice impliquant l'acide gamma-amminobutyrique (GABA) [6, 7]. La persistance des crises au-delà de la 5e minute, durée de convulsion au-delà de laquelle une crise ne cède que rarement spontanément [8], correspond au concept d'état de mal épileptique imminent. Au-delà de 30 minutes, on considère l'état de mal épileptique comme établi [6]. De nombreuses données expérimentales et cliniques montrent que l'état de mal épileptique est alors autoentretenu, caractérisé par un phénomène de pharmacorésistance aux anticonvulsivants [3, 9] et associé à la survenue de lésions neuronales [10]. À un stade ultime d'évolution, l'état de mal épileptique devient larvé (Figure 81-1), caractérisé par une véritable dissociation électromécanique, où seule persiste une activité épileptique électrographique parfois associée à des manifestations cliniques motrices pauci-symptomatiques [11]. On considère qu'il existe un continuum entre ces trois concepts physiopathologiques de l'état de mal épileptique [6].

Les mécanismes physiopathologiques conduisant à des altérations neuronales après un état de mal épileptique peuvent être schématiquement imputés aux conséquences directes (effets centraux) et indirectes (effets systémiques) de l'état de mal

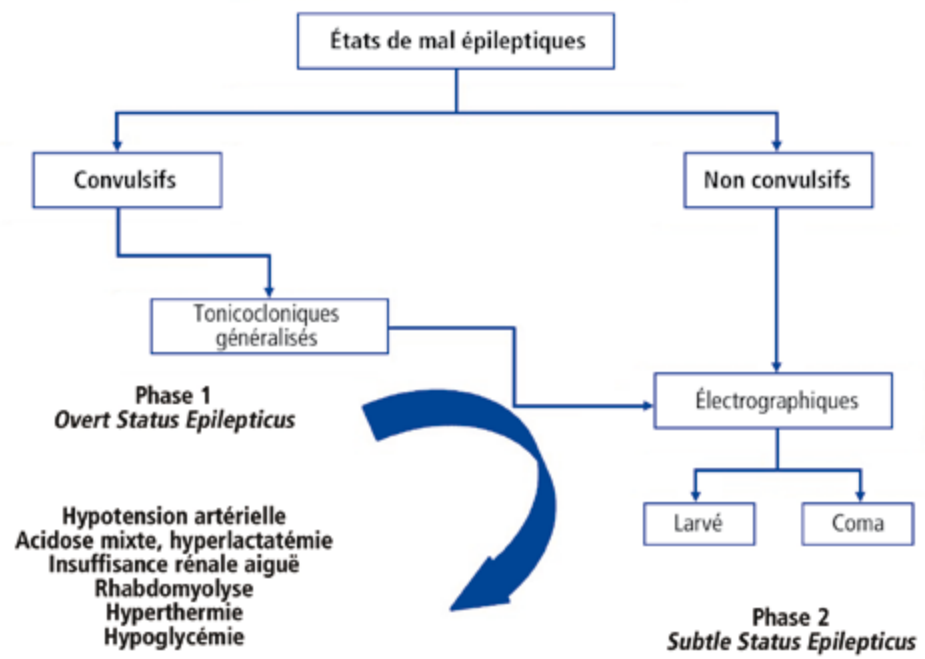


Figure 81-1 Classification simplifiée des états de mal épileptiques.

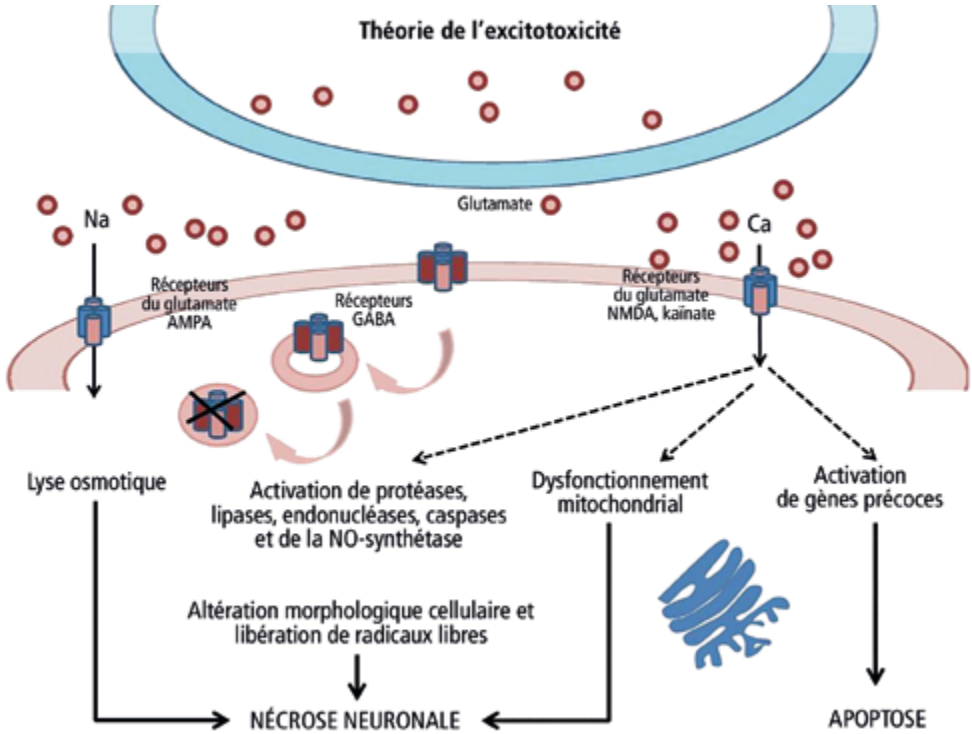


Figure 81-2 Physiopathologie des états de mal épileptiques. Conséquences directes : théorie de l'excitotoxicité.

épileptique lui-même. La description des effets centraux de l'état de mal épileptique fait appel aux théories de l'excitotoxicité et de l'inflammation. La théorie de l'excitotoxicité (Figure 81-2) résulte de l'activation des récepteurs NMDA entraînant un influx calcique intraneuronal, induisant lui-même : un dysfonctionnement mitochondrial, l'activation de protéases, lipases, endonucléases, caspases et de la NO-synthétase et conduisant à une altération morphologique cellulaire ainsi qu'à la libération de radicaux libres et finalement à la nécrose neuronale [12]. L'entrée intracellulaire de calcium a également pour conséquence l'activation de gènes précoces aboutissant rapidement à l'apoptose. L'augmentation de la libération de glutamate est aussi responsable de l'activation des récepteurs AMPA alors responsables d'une entrée de sodium intracellulaire responsable de lyse osmotique [13]. La théorie de l'inflammation (Figure 81-3) est caractérisée par des phénomènes inflammatoires locaux conjuguant une activation astrocytaire et une prolifération microgliale. Cette activation de la gliose est la conséquence de mouvements ioniques et de la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF α, IL-6) liée à la mort neuronale. Les remaniements ainsi induits sont alors à l'origine de la constitution de circuits aberrants responsable d'hyperexcitabilité et d'hypersynchronie qui vont participer à la pérennisation des crises [13]. Enfin, les conséquences systémiques de l'état de mal épileptique (*voir* Figure 81-1) participent également à la perte neuronale [14]. En effet, une fois que la phase initiale d'adaptation physiologique à l'augmentation du métabolisme induit par les crises est dépassée, plusieurs mécanismes concourent alors à l'aggravation de la souffrance neuronale. Ainsi, l'hypoxémie, l'hypoglycémie, l'hyperthermie, l'apparition d'une acidose métabolique lactique, la perte de l'autorégulation du débit sanguin cérébral associée à l'augmentation de la pression intracrânienne par l'œdème cérébral et l'hypotension artérielle secondaire à l'insuffisance de l'activité adrénergique endogène, vont être à l'origine d'une hypoxémie cérébrale qui dans le contexte s'avère d'autant plus délétère [15]. Les conséquences de la faillite des mécanismes d'adaptation sont également responsables de complications plus générales pouvant aboutir à un syndrome de défaillance multiviscérale.

Diagnostic positif

Les EMC constituent la forme d'EM la plus facile à reconnaître. Ils sont définis par la présence d'une activité convulsive motrice durant plus de 5 minutes ou dès la survenue de trois crises convulsives sans retour à un état de conscience normal ou antérieur entre les crises [1, 5, 6]. Selon le type de mouvements anormaux présentés par le patient, les EMC peuvent être partiels ou généralisés, de type tonicoclonique, tonique, clonique, ou myoclonique. Les EMC partiels peuvent être simples ou complexes selon que l'état de conscience est conservé ou non. Enfin, les EMC généralisés peuvent l'être d'emblée ou secondairement. Ils sont associés à des anomalies électrographiques parfois caractéristiques, mais ne nécessitent pas la réalisation systématique d'un EEG pour être identifiés.

Les EM larvés, observés dans 14 [16] à 20 % [3] des cas, sont une véritable dissociation électromécanique cérébrale et correspondent au stade ultime d'un EMC non ou insuffisamment traité (*voir* Figure 81-1). Ils sont caractérisés par un coma parfois accompagné de manifestations cliniques motrices pauci-symptomatiques limitées aux territoires distaux (clonies du pouce et/ou du gros orteil), à la face (clonies palpébrales), ou de simples

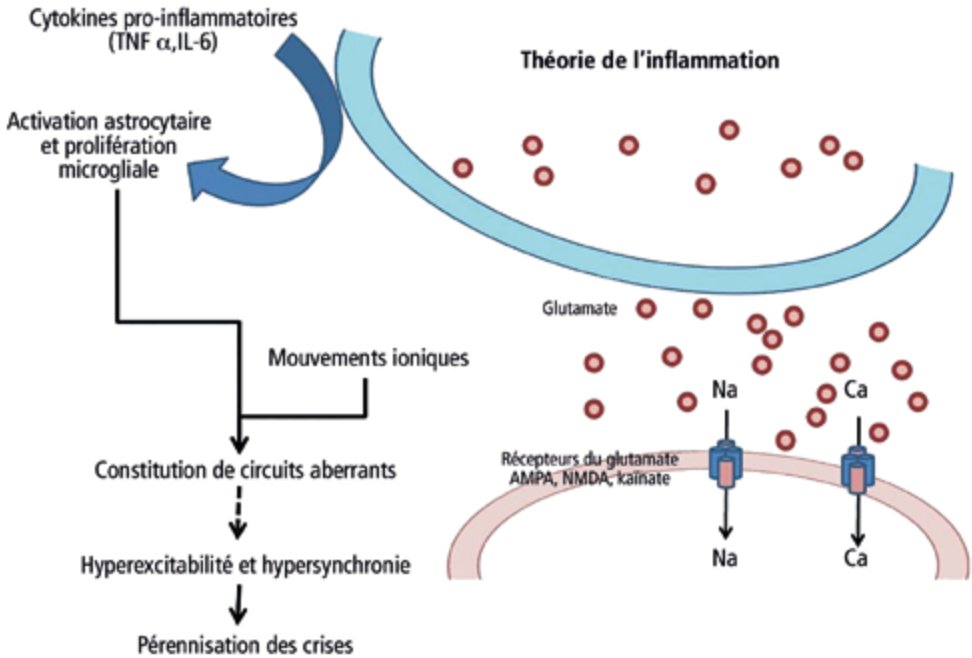


Figure 81-3 Physiopathologie des états de mal épileptiques. Conséquences directes : théorie de l'inflammation.

révulsions oculaires avec de brèves contractions toniques axiales. Au maximum, ils prennent une forme strictement non convulsive, électrographique ou « électrique » pure, où seul l'électro-encéphalogramme permet d'en faire le diagnostic [17, 18]. L'EEG révèle alors une activité paroxystique continue de type : PLEDs (*Periodic Lateralized Epileptiform Discharges*) ou biPEDs (*Bilateral Periodic Epileptiform Discharges*), GPEDs (*Generalized Periodic Epileptiform Discharges*) [17], ou parfois des pointes, activité rythmique lente, ou des ondes triphasiques. Une amélioration clinique après mise en route du traitement anti-épileptique est un argument fort en faveur du diagnostic [17-19].

Les EMC réfractaires sont définis par la résistance à l'administration successive de deux traitements anti-épileptiques différents (type benzodiazépine et anti-épileptique d'action prolongée) et/ou lorsque les manifestations épileptiques durent plus de 60 minutes [1, 20, 21]. En cas d'absence de contrôle de l'activité épileptique après 24 heures d'anesthésie générale, ou en cas de récurrence, on parle d'EM malins ou « super » réfractaires.

Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels des EMC sont dominés par les pseudo-états de mal épileptiques (P-EM). Il s'agit de manifestations d'origine psychiatrique, se présentant sous la forme de troubles neurologiques paroxystiques moteurs et/ou comportementaux mimant une crise d'épilepsie [22, 23]. Leur incidence chez les patients épileptiques connus est d'environ 15 %. Lorsque ces P-EM se présentent en mimant un EMC généralisé, plusieurs éléments cliniques, biologiques et électrographiques caractéristiques ont été identifiés. L'élément clinique le plus discriminant, particulièrement étudié dans le cadre des pseudocrises, est l'ouverture/fermeture des yeux durant l'épisode. Alors que l'ouverture des yeux est la règle dans les crises d'épilepsie authentiques (VPP = 97 %), la fermeture des yeux est quasi constante en cas de pseudocrises (VPP = 94 %) [24]. Les P-EM sont caractérisés par un phénomène de pharmacorésistance et par un effet dépresseur respiratoire plus tardif [25]. Il peut également être observé un taux sanguin de CPK normal en cas de P-EM, alors qu'en cas d'EMC, ce taux augmente dès la 3e heure suivant la crise, avec un pic à la 36e heure [25]. Contrairement aux pseudocrises, le dosage de la prolactine sérique n'est pas un élément discriminant pour identifier un P-EM [26]. En revanche, la réalisation d'un EEG, ne mettant pas en évidence de grapho-éléments de type post-critique après cessation clinique des crises, est en faveur d'un P-EM, alors que ces anomalies sont constamment retrouvées en phase post-critique d'un véritable EMC [27].

Le diagnostic différentiel principal des EM larvés ou électrographiques est représenté par les encéphalopathies. Ainsi, la présence de certains grapho-éléments de type PLEDs, biPEDs, GPEDs ou encore ondes triphasiques doit être interprétée avec précaution en fonction du contexte avant d'affirmer qu'il s'agit ou non d'un EM, et ce, même dans les suites d'un EMC ou en cas de découverte au stade de coma. Ces grapho-éléments peuvent en effet être également présents dans des situations d'encéphalopathie [18, 19, 28, 29].

Stratégie de prise en charge

La stratégie de prise en charge des états de mal épileptiques associe parallèlement : des mesures générales symptomatiques, la mise en route en urgence d'un traitement anti-épileptique gradué et adapté à la présentation clinique et électrographique, et la correction de la cause de l'état de mal épileptique lui-même. Le recours au monitoring EEG continu fait partie prenante de la prise en charge des EM.

Mesures générales

Les mesures générales de prise en charge des EM font appel au traitement symptomatique habituel des patients de réanimation. La stabilité hémodynamique doit être assurée. Les thérapeutiques utilisées sont potentiellement génératrices d'hypotension artérielle et/ou de défaillance cardiaque, et le recours aux catécholamines est souvent nécessaire. L'indication de la protection des voies aériennes supérieures doit être évaluée à tout moment de la prise en charge, tout en gardant à l'esprit que l'objectif des deux premières lignes de traitement est la cessation des crises et le retour à la conscience. Une phase initiale de coma, si elle ne met pas en jeu le pronostic vital du patient, doit donc pouvoir être transitoirement tolérée. En cas de décision d'intubation, le recours à la technique d'induction à séquence rapide associant étomidate et succinylcholine est possible, à moins de suspecter une hyperkaliémie associée. Le propofol ou le thiopental peuvent également être utilisés du fait de leurs propriétés anticonvulsivantes. Une attention particulière doit être portée à l'arrêt transitoire des convulsions qui peuvent alors être masquées par l'utilisation d'un curare. La lutte contre les agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS) est également un des objectifs symptomatiques de prise en charge dès la phase initiale de prise en charge. Une hypoglycémie doit être systématiquement recherchée et corrigée. En cas d'apport glucosé, il doit systématiquement être associé 100 mg de thiamine, tout particulièrement si le contexte est évocateur de déficit en vitamine B1. L'hyperthermie doit être systématiquement corrigée. Une normoxie et une normocapnie doivent pouvoir être assurées, ainsi que le contrôle de la natrémie et la correction d'une anémie [30]. Une acidose métabolique et/ou respiratoire doit être contrôlée et l'évolution vers une insuffisance rénale aiguë avec rhabdomyolyse recherchée. Une pneumopathie d'inhalation peut également compliquer les troubles de conscience initiaux [6]. Enfin, des atteintes post-traumatiques doivent systématiquement être recherchées (traumatisme crânien, luxation d'épaule, etc.).

Stratégies thérapeutiques des états de mal convulsifs

Le traitement de première ligne des EMC généralisés consiste, en France, en l'administration simultanée ou successive d'un anti-épileptique de courte durée d'action, en pratique une benzodiazépine type clonazépam ou diazépam, et d'un anti-épileptique d'action prolongée (Figure 81-4) [1, 31]. Le choix de ce dernier peut se faire parmi le phénobarbital, la phénytoïne, la fosphénytoïne ou le valproate de sodium [32, 33] en tenant compte du spectre d'action anti-épileptique, des contre-indications et effets secondaires attendus de chacun de ces traitements (Tableau 81-I).

En cas de non-cessation des crises au-delà de cette séquence de traitement, ou dès une heure de convulsion continue, on parle d'EM réfractaire [20, 21]. Le recours aux drogues anesthésiques paraît alors justifié d'emblée [34]. Dans certains cas, comme par exemple celui de personnes âgées, où le bénéfice de cette prise en charge « agressive » apparaît incertain, et si le délai d'une heure de convulsion n'est pas atteint, il peut être essayé d'associer un autre traitement anticonvulsivant de longue durée d'action [1, 31].

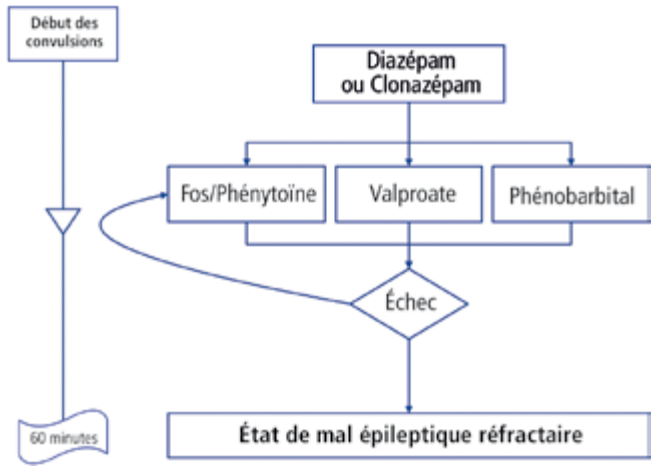


Figure 81-4 Modalités de prise en charge des états de mal épileptiques convulsifs.

Stratégies thérapeutiques des états de mal larvés et électrographiques

Les recommandations actuelles de prise en charge des EM larvés et électrographiques recommandent l'application systématique d'une première séquence de traitement associant une benzodiazépine et un anti-épileptique d'action prolongée (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne ou valproatede sodium) avant de recourir aux anesthésiques [5].

L'étude des vétérans publiée en 1998 [3] retrouvait un phénomène de pharmacorésistance dans 75 à 92 % des cas et un taux de mortalité de 65 % à trente jours après l'application systématique de cette stratégie. Ces caractéristiques épidémiologiques pourraient justifier une prise en charge agressive d'emblée avec un protocole thérapeutique identique à celui des EM réfractaires.

Stratégies thérapeutiques des états de mal réfractaires

La prise en charge des EM réfractaires (Figure 81-5) fait indifféremment appel à la mise en route d'une anesthésie par propofol, thiopental ou midazolam [1, 31, 34-36]. Les modalités communes d'utilisation de ces molécules sont les suivantes [1, 37, 38] : titration toutes les 3 à 5 minutes, sous monitoring EEG, avec comme objectif l'obtention d'un tracé de *burst suppression* avec des périodes de 5 à 10 secondes de suppression. Une fois cet objectif réalisé, une perfusion continue est mise en route avec pour objectif le maintien de ce tracé pendant 12 à 24 heures. De nouvelles administrations en titration par bolus doivent être administrées en cas d'échec du maintien du tracé de *burst suppression* pendant la durée prédéterminée, suivies d'une augmentation progressive de la dose administrée en continu. Les modalités précises d'utilisation de ces anesthésiques sont disponibles dans la Figure 81-4. Dans tous les cas, les patients doivent avoir reçu une dose de charge d'un ou deux anti-épileptiques d'action prolongée qui seront poursuivis après levée de la procédure d'anesthésie [1, 37, 38].

Tableau 81-I Modalités pratiques d'administration des anti-épileptiques d'action prolongée dans le traitement des états de mal épileptiques.

	Valproate de sodium Dépakine®	*Phénytoïne Dilantin®*	*Fosphénytoïne Prodilantin®*	*Phénobarbital Gardénal®*
Contre-indications	Hypersensibilité au produit Hépatite aiguë/chronique ATCD familial hépatite aiguë Prise de méfloquine, millepertuis	Hypersensibilité au produit Certains cytotoxiques, prise de millepertuis, Saquinavir Bradycardie sinusale, bloc sino-auriculaire, BAV II et III, syndrome de Stokes-Adams		Hypersensibilité au produit Insuffisance respiratoire sévère Certains cytotoxiques Prise de millepertuis, Saquinavir, Voriconazole
Particularités selon le type de crise	Toutes formes d'EM, surtout si EMC myoclonique	Pas si EMC myoclonique ni EMNC de type absence		Toutes formes d'EM
Dose de charge initiale	30 mg/kg	18 mg/kg	15 mg/kg d'équivalent phénytoïne (EP)	10 à 15 mg/kg
Dose complémentaire	15 mg/kg	12 mg/kg	10 mg/kg d'EP	5 à 10 mg/kg
Modalités d'administration	IVL 15 min dans 100 mL de sérum physiologique	IVL 1 mg/kg/min, vitesse administration max 50 mg/min, dans sérum physiologique tel que concentration max 5 mg/mL Précipite avec solutés glucosés	IVL 100-150 mg/min d'EP, vitesse administration max 150 mg/min d'EP, dans G5% ou sérum physiologique tel que concentration max 25 mg d'EP par mL	IVL max 100 mg/min, dilué dans 10 mL d'eau PPI
Exemple pour 60 kg	1800 mg dans 100 mL de sérum physiologique IVL sur 15 min	1000 mg dans 200 mL de sérum physiologique IVL sur 20 min maximum	900 mg d'EP dans 18 mL de sérum physiologique ou de G5% IVL sur 6 min maximum	600 à 900 mg dans 10 mL d'eau PPI IVL sur 6 à 9 min
Surveillance pendant l'administration	Pas d'effet dépresseur SNC, respiratoire, ou hémodynamique	Patient scopé pendant la perfusion, ralentissement débit perfusion si bradycardie Effet dépresseur hémodynamique et respiratoire		Effet dépresseur respiratoire, SNC et hémodynamique
Entretien IVSE	Systématique par 1 à 5 mg/kg/h tel que dépakinémie = 75 mg/L puis début relais PO	Si voie digestive non disponible : 7-10 mg/kg par 24 h IVSE à débuter 6 à 12 h après dose de charge	Si voie digestive non disponible : 4 à 5 mg/kg par 24 h IVSE ou en 1 à 2 administration par 24 h à vitesse maximum de 100 mg/min d'EP	Si voie digestive non disponible : 2 à 3 mg/kg par 24 h IVL en 1 administration à vitesse maximum de 5 mg/min
Modalités relais PO	Valproate de sodium Dépakine® 20-30 mg/kg par 24 h En 2 ou 3 prises À débuter pendant relais entretien IVSE	Phénytoïne Dihydan® 2 à 6 mg/kg par 24 h En 1 ou 2 prises, à débuter dans les 12 h suivant la dose de charge		Phénobarbital Gardenal® 2 à 3 mg/kg par 24 h En 1 prise de préférence le soir, à débuter dans les 12 h suivant la dose de charge
Concentration thérapeutique	50-100 mg/L	10-20 µg/mL		15-40 µg/mL

EM : état de mal épileptique ; EMC : état de mal épileptique convulsif ; EMNC : état de mal épileptique non convulsif.

Les EM « malins » ou « super » réfractaires requièrent l'application d'une nouvelle anesthésie, durant au moins 24 heures, qui peut alors nécessiter une combinaison de propofol, de midazolam ou de thiopental. Des stratégies adjuvantes peuvent alors être associées. Certaines comme la diète cétogène [39], l'hypothermie thérapeutique [40, 41] ou l'utilisation de la kétamine [42, 43] sont faciles à mettre en œuvre. D'autres comme le recours à l'isoflurane et desflurane [36, 43], la stimulation du nerf vague [44], l'électroconvulsivothérapie [45] et la résection neurochirurgicale [46, 47] sont exceptionnelles.

Enquête et traitement étiologique

Ces modalités de prise en charge symptomatique des crises ne peuvent se concevoir isolément. Il est impératif de mener parallèlement une enquête étiologique rigoureuse afin d'établir au plus tôt le diagnostic étiologique et d'adapter au mieux le traitement en cause dans la genèse de l'EM [1]. Les principales étiologies sont rappelées dans le Tableau 81-II.

Un examen clinique initial rigoureux doit donc être réalisé et associé à la réalisation d'examens paracliniques à visée diagnostique. Une hypoglycémie (ou hyperglycémie) doit être systématiquement recherchée et corrigée, ainsi que l'hyperthermie et d'éventuels troubles métaboliques : dyscalcémie, dysnatrémie, urémie élevée, dysmagnésémie, hypoxémie, HbCO, hypercapnie [48]. Un dosage de l'alcoolémie peut être réalisé. De même, la recherche d'un sous-dosage en anti-épileptique doit être systématique chez l'épileptique connu. La recherche d'autres anomalies métaboliques (porphyries, dysthyroïdie) ou la recherche de toxiques (cocaïne, amphétamines, antidépresseurs tricycliques/sérotoninergiques) sera motivée par le contexte. On évoquera systématiquement la possibilité d'une cause iatrogène (surdosage en bêtalactamines, quinolones, isoniazide, théophylline...). Parmi les causes toxiques, on évoquera et recherchera systématiquement les éléments associés au syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure [49, 50] qui est le plus souvent réversible après soustraction du patient à la cause. Dans cette même hypothèse, on recherchera une encéphalopathie hypertensive.

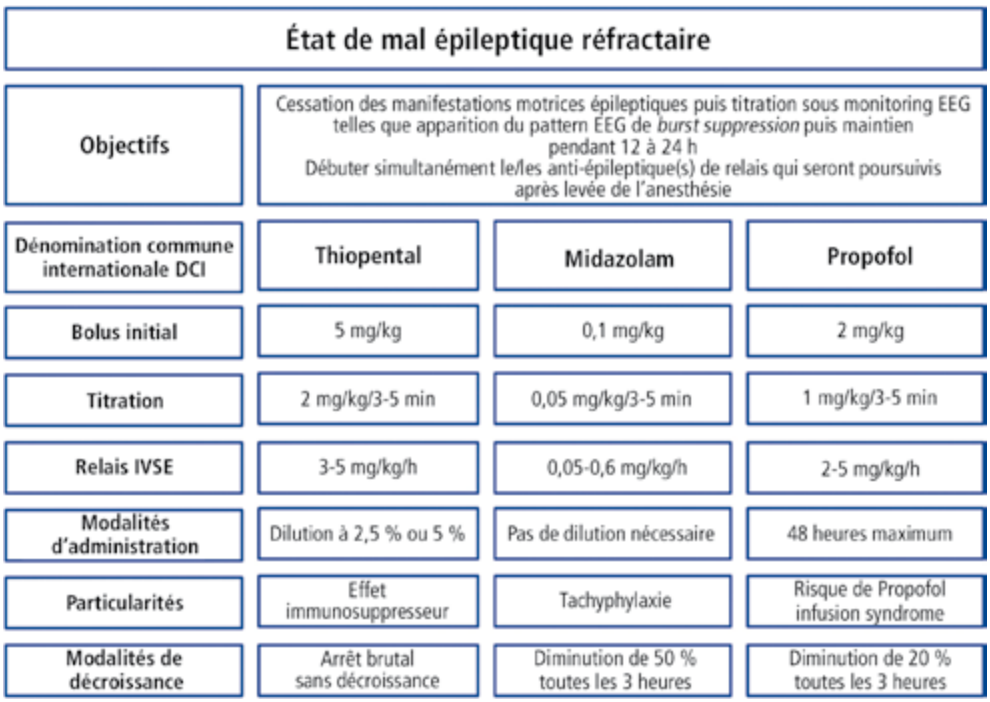


Figure 81-5 Modalités pratiques d'administration des anesthésiques en cas d'état de mal épileptique convulsif réfractaire.

L'imagerie cérébrale sera réalisée idéalement à l'admission pour ne pas être perturbée par l'enregistrement EEG continu et permettre au plus vite la prise en charge dans une structure adaptée en cas de découverte d'une pathologie imposant une prise en charge neurochirurgicale par exemple. Ainsi, un scanner cérébral sans et avec injection devra être systématiquement réalisé à la prise en charge initiale. Une IRM cérébrale devra également être réalisée si possible au cours de l'hospitalisation en réanimation, et ce d'autant que le bilan étiologique sera négatif.

Une ponction lombaire sera également systématiquement réalisée en contexte fébrile, devant une raideur méningée ou chez les patients immunodéprimés et ainsi que chez ceux dont le bilan étiologique reste négatif. Face à la suspicion de méningite, encéphalite ou méningo-encéphalite, les investigations microbiologiques sont larges et orientées vers les micro-organismes suspectés. Elles comprennent chez l'immunocompétent un examen du LCR avec évaluation de la pression, mesure de la glycorachie, protéinorachie, cytologie avec comptage cellulaire, direct et culture bactériologique standard et examen anatomopathologique. Chez l'immunodéprimé, on complète ces explorations par la recherche de germes à croissance lente, encre de chine et cultures mycologiques, antigène cryptocoque, PCR et cultures virales, BAAR, PCR et culture BK. On associe habituellement des prélèvements sanguins également orientés vers les diagnostics probables : hémocultures, antigénémie aspergillaire, cryptocoque, PCR virales et cultures virales, sérologie VIH, antigénémie P24, prélèvements respiratoires à la recherche de germes à croissance lente, BK crachats [51]. En cas de suspicion de méningite néoplasique, la ponction lombaire pourra être répétée jusqu'à trois fois afin d'en améliorer la rentabilité diagnostique [52].

Monitoring EEG continu

L'EEG continu est un outil indispensable à la prise en charge des états de mal épileptiques convulsifs [53]. Il permet d'atteindre deux objectifs majeurs du monitoring : diagnostiquer l'évolution vers un état de mal épileptique non convulsif [54, 55], et vérifier l'efficacité du traitement d'un état de mal épileptique réfractaire [56]. Les freins à son utilisation reposent essentiellement sur les difficultés d'accès à l'interprétation. La facilité de la mise en place et de la gestion de l'enregistrement EEG continu, ainsi que les solutions de télémédecine permettant une interprétation délocalisée quasi simultanée devraient permettre de passer outre ces difficultés. Le recours à cette technique permettrait ainsi d'améliorer

Tableau 81-II Étiologies des états de mal épileptiques convulsifs (d'après [2, 4, 57]).

n (%)	*Tous patients n = 486*	*Épileptiques connus N = 238 (49,0)*	*Non épileptiques connus N = 248 (51,0)*
Étiologies			
Sous-dosage en anti-épileptiques	98 (20,2)	98 (41,1)	0 (0)
Accident vasculaire cérébral	86 (17,7)	22 (9,2)	64 (25,8)
Intoxication/sevrage alcoolique	69 (14,2)	42 (17,6)	27 (10,9)
Troubles métaboliques	55 (11,3)	10 (4,2)	45 (18,1)
Infections du système nerveux central	30 (6,2)	10 (4,2)	20 (8,0)
Intoxications médicamenteuses	30 (6,2)	3 (1,2)	27 (10,9)
Cancer	27 (5,5)	7(2,9)	20 (8,1)
Traumatisme crânien	11 (2,3)	3 (1,2)	8 (3,2)
Autres	21 (4,3)	9 (3,8)	12 (4,8)
Inconnue	106 (21,8)	65 (27,3)	41 (16,5)

la prise en charge et le monitoring des patients avec un état de mal épileptique [53]. En absence de disponibilité de cette technique, un EEG conventionnel devra systématiquement être réalisé et répété autant que nécessaire.

Objectifs thérapeutiques

Dans le cas des EMC, l'objectif thérapeutique immédiat est la cessation clinique des crises et le contrôle rapide de l'absence d'évolution vers un EM de type larvé. Le délai acceptable pour la réalisation de l'EEG chez ces patients n'est pas connu. En pratique, il doit être réalisé au plus tôt, en particulier en absence de retour rapide à un état de conscience normal ou habituel après l'arrêt clinique des convulsions.

Dans le cas des EM larvés, l'objectif thérapeutique est à la disparition des grapho-éléments critiques observés et à la normalisation de l'état clinique du patient. Dans le cas contraire, l'imputabilité de ces anomalies à une origine épileptique est à reconsidérer [18].

Dans le cas des EM réfractaires, l'objectif thérapeutique immédiat actuellement recommandé est l'obtention rapide d'un tracé de *burst suppression* [36]. En effet, si l'on se contente de la simple disparition des crises électriques, on s'expose à un plus grand risque de récurrence que si l'on applique un tracé de *burst suppression* pendant 12 à 24 heures [35]. Les caractéristiques précises du tracé de suppression qui doit être obtenu font toujours débat et le temps de suppression requis n'est pas connu. Ainsi, pour certains auteurs, un grapho-élément de type *burst suppression* de 1 seconde suivi d'une suppression de 10 secondes, est suffisant, alors que pour d'autres, ce temps doit être porté à 15-30 secondes [43]. En l'absence d'études faisant appel à une méthodologie rigoureuse, le bénéfice de cette prise en charge agressive des EM réfractaires n'a cependant pas encore été démontré en termes de réduction de mortalité [21].

Conclusion

Les états de mal convulsifs généralisés obéissent à un mode évolutif au pronostic sombre et doivent donc être reconnus et traités précocement. Les états de mal épileptiques larvés et électrographiques sont difficiles à mettre en évidence et leur diagnostic repose nécessairement sur la réalisation d'un électro-encéphalogramme. De nombreux pièges diagnostiques existent, dominés par les pseudo-états de mal épileptiques qui doivent être systématiquement évoqués. Des progrès thérapeutiques indéniables ont été réalisés ces dernières années, permettant de proposer des stratégies thérapeutiques différentes selon le type d'état de mal épileptique rencontré et son degré de gravité. Les états de mal réfractaires font l'objet d'une prise en charge particulièrement agressive afin de tenter de diminuer la mortalité qui leur est associée. Dans tous les cas, l'EEG continu est la technique idéale de monitoring des patients avec un état de mal épileptique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, et al. EFNS Guideline on the management of status epilepticus in adults. Eur J Neurol. 2010;17:348-55.
2. Legriel S, Mourvillier B, Bele N, et al. Outcomes in 140 critically ill patients with status epilepticus. Intensive Care Med. 2008;34:476-80.
3. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans affairs status epilepticus cooperative study group. N Engl J Med. 1998;339:792-8.
4. Legriel S, Azoulay E, Resche-Rigon M, et al. Functional outcome after convulsive status epilepticus. Crit Care Med. 2010;38:2295-303.
5. Outin H, Blanc T, Vinatier I. Emergency and intensive care unit management of status epilepticus in adult patients and children (new-born excluded). Société de réanimation de langue française experts recommendations. Paris: Rev Neurol. 2009;165:297-305.
6. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. Lancet Neurol. 2006;5:246-56.
7. Chen JW, Naylor DE, Wasterlain CG. Advances in the pathophysiology of status epilepticus. Acta Neurol Scand. 2007;115:7-15.
8. DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. Epilepsia. 1999;40:164-9.
9. Eriksson K, Metsaranta P, Huhtala H, Auvinen A, Kuusela AL, Koivikko M. Treatment delay and the risk of prolonged status epilepticus. Neurology. 2005;65:1316-8.
10. Meldrum BS, Horton RW. Physiology of status epilepticus in primates. Arch Neurol. 1973;28:1-9.
11. Treiman DM. Generalized convulsive status epilepticus in the adult. Epilepsia. 1993;34(Suppl 1):S2-11.
12. Engrand N, Crespel A. Pathophysiologic basis of status epilepticus. Paris: Rev Neurol. 2009;165:315-9.
13. Baldy-Moulinier M, Crespel A. Pathophysiology of epileptic seizures and status epilepticus. Ann Fr Anesth Réanim. 2001;20:97-107.
14. Walton NY. Systemic effects of generalized convulsive status epilepticus. Epilepsia. 1993;34(Suppl 1):S54-8.
15. Simon RP. Physiologic consequences of status epilepticus. Epilepsia. 1985;26(Suppl 1):S58-66.
16. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. Epilepsia. 1998;39:833-40.
17. Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. BMJ. 2005;331:673-7.
18. Meierkord H, Holtkamp M. Nonconvulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. Lancet Neurol. 2007;6:329-39.
19. Jirsch J, Hirsch LJ. Nonconvulsive seizures: developing a rational approach to the diagnosis and management in the critically ill population. Clin Neurophysiol. 2007;118:1660-70.
20. Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. Epilepsia. 2010;51:251-6.
21. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. Arch Neurol. 2005;62:1698-702.
22. Assal F, Coeytaux A, Jallon P. Drug resistant status epilepticus. Neurophysiol Clin. 2000;30:139-45.
23. Walker MC, Howard RS, Smith SJ, Miller DH, Shorvon SD, Hirsch NP. Diagnosis and treatment of status epilepticus on a neurological intensive care unit. QJM. 1996;89:913-20.
24. Chung SS, Gerber P, Kirlin KA. Ictal eye closure is a reliable indicator for psychogenic nonepileptic seizures. Neurology. 2006;66:1730-1.
25. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Diagnosis of psychogenic nonepileptic status epilepticus in the emergency setting. Neurology. 2006;66:1727-9.
26. Chen DK, So YT, Fisher RS. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2005;65:668-75.
27. Dworetzky BA, Mortati KA, Rossetti AO, Vaccaro B, Nelson A, Bromfield EB. Clinical characteristics of psychogenic nonepileptic seizure status in the long-term monitoring unit. Epilepsy Behav. 2006;9:335-8.
28. Walker M, Cross H, Smith S, et al. Nonconvulsive status epilepticus: Epilepsy Research Foundation workshop reports. Epileptic Disord. 2005;7:253-96.

29. Brenner RP. EEG in convulsive and nonconvulsive status epilepticus. J Clin Neurophysiol. 2004;21:319-31.
30. Bruder N, Ravussin P, Bissonnette B, Schoettker P, Chioléro R. Agression cérébrale secondaire d'origine systémique. In: La réanimation neurochirurgicale. Paris: Springer. 2007; p. 71-9.
31. Outin H. Emergency and intensive care unit management of status epilepticus Société de réanimation de langue française Experts Recommendations: the transient triumph of the followers of Sisyphus? Paris: Rev Neurol. 2009;165:293-5.
32. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. Neurology. 2006;67:340-2.
33. van Rijckevorsel K, Boon P, Hauman H, et al. Standards of care for adults with convulsive status epilepticus: Belgian consensus recommendations. Acta Neurol Belg. 2005;105:111-8.
34. Lowenstein DH. The management of refractory status epilepticus: an update. Epilepsia. 2006;47(Suppl 1):35-40.
35. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. Epilepsia. 2002;43:146-53.
36. Holtkamp M. The anaesthetic and intensive care of status epilepticus. Curr Opin Neurol. 2007;20:188-93.
37. Parviainen I, Uusaro A, Kalviainen R, Kaukanen E, Mervaala E, Ruokonen E. High-dose thiopental in the treatment of refractory status epilepticus in intensive care unit. Neurology. 2002;59:1249-51.
38. Parviainen I, Uusaro A, Kalviainen R, Mervaala E, Ruokonen E. Propofol in the treatment of refractory status epilepticus. Intensive Care Med. 2006;32:1075-9.
39. Cervenka MC, Hartman AL, Venkatesan A, Geocadin RG, Kossoff EH. The ketogenic diet for medically and surgically refractory status epilepticus in the neurocritical care unit. Neurocrit Care. 2011;15:519-24.
40. Corry JJ, Dhar R, Murphy T, Diringer MN. Hypothermia for refractory status epilepticus. Neurocrit Care. 2008;9:189-97.
41. Orlowski JP, Erenberg G, Lueders H, Cruse RP. Hypothermia and barbiturate coma for refractory status epilepticus. Crit Care Med. 1984;12:367-72.
42. van Rijckevorsel K, Boon P, Hauman H, et al. Standards of care for nonconvulsive status epilepticus: Belgian consensus recommendations. Acta Neurol Belg. 2006;106:117-24.
43. Dhar R, Mirsattari SM. Current approach to the diagnosis and treatment of refractory status epilepticus. Adv Neurol. 2006;97:245-54.
44. O'Neill B R, Valeriano J, Synowiec A, Thielmann D, Lane C, Wilberger J. Refractory status epilepticus treated with vagal nerve stimulation: case report. Neurosurgery. 2011;69:E1172-5.
45. Kamel H, Cornes SB, Hegde M, Hall SE, Josephson SA. Electroconvulsive therapy for refractory status epilepticus: a case series. Neurocrit Care. 2010;12:204-10.
46. Lhatoo SD, Alexopoulos AV. The surgical treatment of status epilepticus. Epilepsia. 2007;48(Suppl 8):61-5.
47. Rossetti AO. Novel anesthetics and other treatment strategies for refractory status epilepticus. Epilepsia. 2009;50(Suppl 12):51-3.
48. Legriel S, Mentec H. Status epilepticus during acute hypercapnia: a case report. Intensive Care Med. 2005;31:314.
49. Kozak OS, Wijdicks EF, Manno EM, Miley JT, Rabinstein AA. Status epilepticus as initial manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome. Neurology. 2007;69:894-7.
50. Legriel S, Bruneel F, Spreux-Varoquaux O, Birenbaum A, Chadenat ML, Mignon F, et al. Lysergic acid amide-induced posterior reversible encephalopathy syndrome with status epilepticus. Neurocrit Care. 2008;9:247-52.
51. Legriel S, Azoulay E. Life-threatening neurological complications in patients with malignancies. In: Intensive care medicine. New York: Springer. 2009; p. 828-44.
52. Gleissner B, Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. Lancet Neurol. 2006;5:443-52.
53. Friedman D, Claassen J, Hirsch LJ. Continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. Anesth Analg. 2009;109:506-23.
54. Kilbride RD, Costello DJ, Chiappa KH. How seizure detection by continuous electroencephalographic monitoring affects the prescribing of antiepileptic medications. Arch Neurol. 2009;66:723-8.
55. Oddo M, Carrera E, Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. Crit Care Med. 2009;37:2051-6.
56. Kurtz P, Hanafy KA, Claassen J. Continuous EEG monitoring: is it ready for prime time? Curr Opin Crit Care. 2009;15:99-109.
57. Aminoff MJ, Simon RP. Status epilepticus. Causes, clinical features and consequences in 98 patients. Am J Med. 1980;69:657-66.

SÉDATION ET ANALGÉSIE 82 —

Jean-François PAYEN, Gérald CHANQUES et Jean MANTZ

La sédation-analgésie pour les patients de réanimation en ventilation mécanique est devenue un sujet qui a pris une importance notable en raison des conséquences observées liées à l'emploi excessif d'agents sédatifs comme à l'absence de prise en compte de la douleur. De nombreuses revues générales et recommandations ont été proposées sur ce thème [1], et une conférence de consensus Sfar/SRLF a été élaborée en 2008 [2]. Le présent chapitre vise à souligner les points les plus importants sur la sédation-analgésie chez l'adulte. Il faut d'emblée préciser que la « sédation » est un terme qui prête à confusion. Stricto sensu, la sédation se réfère aux troubles de vigilance induits par des hypnotiques, tandis que l'analgésie se rapporte au traitement de la douleur par des morphiniques et non morphiniques.

Objectifs de la sédation-analgésie

On sait depuis longtemps que la sédation pharmacologique interfère avec l'atteinte primaire de l'effecteur (cerveau) et le contrôle ventilatoire. Le coma induit par les hypnotiques permet au patient d'être ventilé mécaniquement, mais supprime l'évaluation clinique du niveau de souffrance neurologique. Dès lors, les objectifs de la sédation-analgésie sont différents selon la présence ou non d'une atteinte cérébrale sous-jacente. Cette interférence entre sédation pharmacologique et lésion cérébrale a été illustrée chez des patients ayant un score de Glasgow inférieur à 9 persistant 36 heures après l'arrêt d'une sédation par midazolam. Des dosages sanguins du midazolam et de son métabolite actif, le 1-hydroxy-midazolam glucuronide (1-OHMG), ont permis d'identifier, pour la moitié de la cohorte, des patients ayant un simple retard de réveil, et pour l'autre moitié, des patients ayant une lésion cérébrale passée inaperçue [3].

Pour le patient admis en réanimation polyvalente sans lésion cérébrale grave, le recours à la sédation et à l'analgésie en réanimation répond à des objectifs précis : lutter contre la douleur et l'inconfort lié à la ventilation mécanique, améliorer l'oxygénation tissulaire en diminuant la consommation tissulaire en oxygène, par exemple chez le patient en détresse respiratoire aiguë ou en état de choc [2]. La douleur en réanimation est fréquente, souvent intense, issue de nombreuses causes parmi lesquelles des procédures quotidiennes (aspiration trachéale, mobilisation, pansements pour soins complexes) [4]. L'idéal est d'obtenir un patient calme et coopérant ou légèrement endormi, sans douleur au moment des soins douloureux.

La situation est différente chez le patient cérébrolésé puisque la résultante d'une atteinte cérébrale sévère primaire (AVC, traumatisme, infection, tumeur) est l'ischémie cérébrale. Or, la meilleure évaluation des conséquences potentielles de cette ischémie cérébrale reste l'examen clinique effectué en l'absence de tout autre facteur pouvant altérer l'état de vigilance du patient. Ici, les objectifs de la sédation-analgésie sont soit de permettre une évaluation neurologique précise le plus tôt possible après l'agression cérébrale initiale en effectuant une fenêtre de sédation, soit de lutter contre des facteurs pouvant aggraver la perfusion cérébrale déjà compromise par la lésion primaire (hypertension intracrânienne, convulsions) en ayant recours à une sédation-analgésie profonde [5].

Conséquences de la sédation-analgésie

L'emploi excessif d'agents hypnotiques, en particulier des benzodiazépines, a un impact direct et indirect sur le devenir du patient de réanimation. Les deux critères les plus souvent mesurés sont la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation. Une prolongation de 2-3 jours de la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation a été mise en évidence dans l'essai clinique très connu de Kress et al., ayant comparé l'administration intraveineuse continue de midazolam (ou propofol) et de morphine à une administration quotidiennement interrompue de la sédation-analgésie [6]. C'est de cette étude qu'est né le concept de sédation intermittente, très en vogue aux États-Unis, qui permet de réduire de manière systématique les posologies journalières des hypnotiques. Cet impact des hypnotiques sur la durée de ventilation mécanique a été confirmé dans de nombreuses études, dont une large cohorte de 3540 patients [7] et un essai clinique randomisé ayant comparé l'absence de sédation à une sédation intermittente [8].

D'autres conséquences liées à la sédation ont été mises en évidence :

- **Les pneumopathies acquises sous ventilation**. Après la mise en place d'un protocole écrit de sédation aboutissant à une diminution des posologies journalières de midazolam et de propofol, l'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique est passée de 15 % à 6 % [9]. Ceci a été associé à une réduction de 4 jours de la durée de ventilation mécanique.

• **L'agitation et le syndrome de sevrage**. L'emploi de sédatifs est associé à la survenue d'épisodes d'agitation, à l'origine d'auto-extubations, d'ablation accidentelle de matériels et de prolongation de la durée de ventilation mécanique [10]. Cette agitation peut aussi s'intégrer dans un véritable syndrome de sevrage aux benzodiazépines, dont le risque de survenue est accru en cas de posologies élevées et de durée d'administration prolongée.

• **La confusion mentale** (*delirium*). Avec une incidence comprise entre 30 et 80 % chez les patients de réanimation, la confusion mentale est un facteur indépendant de surmortalité en réanimation, à l'hôpital et un an après le séjour en réanimation [11, 12]. Parmi les facteurs de risque figure l'emploi des benzodiazépines [13].

• **Les séquelles neuropsychiques** (cauchemars, hallucinations, souvenirs pénibles) et **le syndrome de stress post-traumatique** (PTSD). Environ 30 % des patients ne gardent aucun souvenir de leur séjour en réanimation. Pour les autres, les souvenirs pénibles sont d'ordre physique (douleur, troubles du sommeil) et psychologique (terreurs, dépression, angoisse) [14]. La persistance de troubles neuropsychiques à l'issue du séjour en réanimation serait favorisée par la sédation profonde et la prolongation du séjour en réanimation. Le PTSD est défini au-delà de 3 mois après le séjour en réanimation par l'association de cauchemars et insomnies, un état d'anxiété permanente et des réactions de panique pour tout ce qui rappelle l'événement initial ; il peut toucher 5 à 30 % des patients de réanimation. Le PTSD serait favorisé par de nombreux facteurs, en particulier la sédation prolongée, des troubles psychologiques préalables, des hallucinations post-réanimation [15]. Inversement, une plus grande utilisation de morphine chez des soldats ayant eu des lésions traumatiques a diminué le risque de survenue ultérieure du PTSD [16].

En somme, la sédation-analgésie expose le prescripteur à faire un choix : traiter la douleur et l'agitation et faciliter la ventilation mécanique par un emploi non restreint des hypnotiques et des analgésiques, ou bien limiter la sédation-analgésie et ses effets indésirables [17].

Sédation-analgésie chez le patient sans lésion cérébrale grave

Nécessité d'évaluation du niveau de sédation et de douleur

L'évaluation du niveau de sédation et de douleur reste faible en réanimation. Dans les enquêtes de pratiques médicales, l'évaluation de la sédation est réalisée chez environ 40 % des patients. L'enquête Dolorea, que nous avons réalisée auprès de 1381 patients ventilés dans 44 services de réanimation en France, a montré une fréquence d'évaluation de 43 % et 42 % des patients pour la sédation et l'analgésie, respectivement, à J2 de leur admission en réanimation, tandis que 72 % et 90 % des patients recevaient des hypnotiques et des morphiniques, respectivement [18]. Autrement dit, environ la moitié des patients recevait, en administration continue, un agent hypnotique et un morphinique sans aucune évaluation des effets de ces médicaments sur le niveau de sédation et d'analgésie. Pourtant, la mise en place de protocoles écrits et d'algorithmes permet une réduction des durées de ventilation et de séjour : en administrant des hypnotiques et des morphiniques à partir d'une évaluation systématique du niveau de sédation et de douleur, une réduction de 2 à 3 jours de la durée de ventilation mécanique a pu être observée [19]. En reprenant les résultats de l'enquête Dolorea chez les patients recevant un traitement analgésique au 2e jour de leur admission en réanimation, nous avons montré que l'évaluation de la douleur a été associée à des modifications significatives de la prise en charge en sédation-analgésie : les patients évalués pour la douleur (513/1144 patients) ont eu une évaluation de leur niveau de vigilance (sédation) plus fréquente, une utilisation plus faible des hypnotiques, des posologies journalières plus faibles de midazolam, une utilisation plus importante de non morphiniques (paracétamol, néfopam) et une plus grande attention à la douleur liée aux soins (Tableau 82-I) [20]. Après ajustement sur de nombreuses covariables, l'évaluation de la douleur a été un facteur indépendant de diminution de 3-5 jours dans la durée de ventilation mécanique et de durée de séjour (odds ratio : 1,0-2,0) [20]. Ces résultats soulignent l'importance de l'évaluation de la douleur et de la sédation, afin d'optimiser l'administration des analgésiques et des hypnotiques aux besoins réels du patient.

Tableau 82-I Sédation-analgésie chez 1144 patients ventilés recevant un analgésique à J2 de leur séjour en réanimation, selon la présence ou non d'une évaluation de la douleur (d'après [20]).

	Évaluation de la douleur		*P*
	Non (n = 631)	*Oui (n = 513)*	
Morphiniques, n (%)	600 (95)	474 (92)	0,06
Sufentanil, n (%)	253 (40)	178 (35)	0,06
Fentanyl, n (%)	179 (28)	184 (36)	< 0,01
Morphine, n (%)	94 (15)	60 (12)	0,11
Rémifentanil, n (%)	78 (12)	51 (10)	0,20
Autres morphiniques[a], n (%)	10 (2)	17 (3)	0,05
Non morphiniques[b], n (%)	184 (29)	217 (42)	< 0,01
Évaluation douleur provoquée[c], n (%)	24 (4)	348 (68)	< 0,01
Traitement douleur provoquée, n (%)	106 (17)	134 (26)	< 0,01
Hypnotiques[d], n (%)	544 (86)	384 (26)	< 0,01
Midazolam, n (%) mg/kg/24 h	411 (65) 1,5 (0,8-2,6)	295 (57) 1,1 (0,6-2,0)	< 0,01 < 0,01
Propofol, n (%)	133 (21)	86 (17)	0,06
Autres hypnotiques[e], n (%)	37 (6)	23 (4)	0,30
Évaluation sédation, n/N (%)	162/544 (30)	348/384 (91)	< 0,01
Curares, n (%)	83 (13)	35 (7)	< 0,01

Les doses de midazolam sont exprimées en médiane et interquartiles (25e et 75e percentiles).
a : Tramadol, buprénorphine, nalbuphine, alfentanil.
b : Quelques patients ont reçu plus d'un morphinique et/ou non morphinique.
c : L'aspiration trachéale et la mobilisation du patient ont été les deux procédures les plus fréquentes de douleur provoquée.
d : Quelques patients ont reçu plus d'un hypnotique.
e : Flunitrazépam, lévomépromazine, cyamémazine, gamma-hydroxybutyrate, hydroxyzine, clorazépate, halopéridol, pentobarbital, loxapine, dropéridol et tiapride.

De nombreuses échelles du niveau de sédation (vigilance) existent, la plus connue étant l'échelle de Ramsay. Celle-ci a l'inconvénient de quantifier grossièrement l'état d'agitation et de ne pas prendre en compte la réaction du patient à la ventilation mécanique. D'autres échelles de sédation existent, basées sur l'observation du degré de sédation (éveil à un stimulus verbal ou tactile) ou d'agitation du patient (comportement, mouvements spontanés). Trois échelles de sédation sont validées en réanimation : l'échelle SAS (*Sedation Agitation Scale*) [21], l'échelle RASS (*Richmond Agitation Sedation Scale*), qui quantifient de façon précise le temps d'ouverture des yeux à une stimulation non douloureuse [22], et l'échelle ATICE (*Adaptation to the Intensive Care Environment*), qui combine l'évaluation de la tolérance du patient à son environnement (ou degré d'analgésie) et son degré de vigilance [23]. Actuellement, l'échelle RASS est la plus utilisée dans les études cliniques.

L'évaluation de la douleur en réanimation est possible. Chez le patient coopérant et communicant, l'auto-évaluation de sa douleur est évidemment la méthode la plus fiable : échelle visuelle analogique, échelle numérique, échelle verbale simple. La comparaison de cinq échelles d'auto-évaluation auprès de 111 patients ventilés, vigilants et coopérants, a montré que l'échelle numérique (0-10) inscrite sur une réglette de dimension large (30 × 10 cm) était la façon la plus précise pour les patients de rapporter leur douleur [24]. La présence de troubles de conscience induits par la prescription d'hypnotiques rend nécessaire l'utilisation d'échelles comportementales de douleur (hétéro-évaluation), car l'estimation de la douleur par les proches du patient ou par les soignants est correcte dans moins de 50 % des cas. Deux échelles validées pour l'hétéro-évaluation de la douleur chez l'adulte sont disponibles, basées sur l'expression corporelle à l'état de repos ou en réponse à un stimulus douloureux (aspiration endotrachéale, mobilisation du patient) : l'échelle BPS (*Behavioral Pain Scale*) [25] et l'échelle CPOT (*Critical Care Pain Observation Tool*) [26]. Dans l'enquête Dolorea, l'échelle BPS a été la plus utilisée à J2 (45 % des patients évalués), tandis que l'EVA était employée chez 15 % des patients évalués [18]. L'échelle BPS comporte l'observation de trois critères : l'expression du visage, le tonus des membres supérieurs et l'adaptation au ventilateur. Ainsi, chez des patients en sédation profonde (score de Ramsay 4-6), des procédures douloureuses ont provoqué une augmentation significative du score de douleur par rapport à la situation de repos quatre fois plus importante que les variations entraînées par des soins non douloureux [25]. Pour les patients non intubés mais ayant une communication verbale insuffisante, une adaptation de l'échelle BPS a été proposée, en remplaçant l'item « adaptation au ventilateur » par la mesure de l'intensité des plaintes du patient [27]. En réanimation pédiatrique, l'échelle comportementale de Comfort est la plus utilisée. Cette échelle a été récemment modifiée pour ne plus prendre en compte les variables physiologiques (pression artérielle, fréquence cardiaque) qui sont influencées par des facteurs autres que la douleur [28].

Les techniques de quantification de la profondeur de l'anesthésie ont aussi été testées en réanimation pour évaluer la douleur ou le niveau de sédation : variabilité de la fréquence cardiaque, analyse quantitative de l'EEG (spectre de puissance), potentiels évoqués auditifs, indice bispectral (BIS). Aucune de ces méthodes ne peut remplacer les échelles cliniques. Le seul intérêt du BIS serait de mesurer le niveau de vigilance chez le patient curarisé pour lequel les échelles cliniques sont prises en défaut. La mesure de la taille des pupilles (pupillométrie) au cours d'un stimulus douloureux pourrait avoir un intérêt chez le patient de réanimation [29].

Choix des médicaments

En France, le midazolam, le sufentanil et le fentanyl sont les produits les plus prescrits en réanimation [18]. Mais une très large variabilité existe, avec des insuffisances de prescriptions et des excès. Une vaste enquête nord-américaine a montré que la douleur liée à des procédures douloureuses (mobilisation, pose de cathéters centraux, ablation de drains, aspiration trachéale) n'avait pas donné lieu à une prescription spécifique d'antalgique pour 63 % des patients, et pour le reste, les doses administrées en équivalent-morphine étaient très faibles [30].

Comme pour l'évaluation de la sédation et l'analgésie, il faut administrer de manière séparée les agents de la sédation et les agents analgésiques. Pour chaque classe (hypnotiques, analgésiques), il semble que le choix du produit ne soit pas un élément déterminant. Selon des études randomisées, le rémifentanil est soit identique à d'autres morphiniques, soit permet un gain dans le délai d'extubation de 2-3 heures seulement [31]. De même, l'emploi du propofol n'a d'intérêt que pour des durées courtes de sédation (≤ 36 heures), permettant un gain de 2 heures par rapport au midazolam lors de l'extubation trachéale [32]. Il faut insister sur l'intérêt, souvent négligé, en réanimation des analgésiques non morphiniques (néfopam, paracétamol, kétamine, gabapentine), qui pourraient avoir un effet d'épargne morphinique comparable à ce qui a été rapporté en postopératoire. La dexmédétomidine, alpha-2-agoniste central, possède des propriétés à la fois sédatives et analgésiques, sans effet dépresseur respiratoire. Dans un essai clinique randomisé, la dexmédétomidine a permis de réduire la durée de ventilation mécanique et l'incidence de la confusion mentale par rapport au midazolam [33]. Quant aux curares, leur place est limitée en réanimation, ils sont administrés à moins de 10 % des patients dans l'enquête Dolorea [18]. L'essai clinique, ayant montré une survie meilleure à 90 jours après 48 heures d'utilisation du cisatracurium chez des patients en syndrome de détresse respiratoire aiguë, invite à confirmer ces résultats par d'autres études [34].

Finalement, il faut certainement diminuer au maximum l'emploi des hypnotiques et favoriser la prise en charge de la douleur de repos et au cours des soins. Dans l'enquête Dolorea, plus de 40 % des patients évalués avaient des scores de sédation profonde (Ramsay 5 ou 6, RASS -5 ou -4, SAS 1 ou 2) [18]. Ceci a poussé certains auteurs à proposer l'absence totale de sédation pharmacologique pour les patients de réanimation [8]. Cette approche ne peut être étendue à tous les patients. En revanche, plusieurs stratégies de sédation-analgésie peuvent être proposées :

- L'implémentation de protocoles écrits et d'algorithmes pour adapter régulièrement la sédation et l'analgésie aux besoins du patient. Ce type d'approche a montré une réduction de 2 à 5 jours dans les durées de ventilation et de séjour en réanimation avec une baisse de 30 à 50 % des posologies journalières des benzodiazépines [9, 35]. En combinant la mesure régulière de la douleur et de la sédation pour adapter la prescription de la sédation-analgésie aux besoins du patient, la durée du coma induit par les hypnotiques, la durée de ventilation mécanique et l'incidence de la confusion mentale ont été significativement diminuées [36].
- La sédation basée sur l'analgésie met l'accent sur le contrôle de la douleur sans rechercher une altération de la vigilance. Un morphinique, souvent le rémifentanil, est prescrit en 1re intention et, si besoin, un hypnotique est ajouté ; ce concept permet une réduction significative de la durée de ventilation [37]. Dans ce contexte, le recours aux analgésiques non morphiniques est à privilégier.

• La sédation intermittente est une autre modalité d'emploi des sédatifs et des analgésiques [6]. Cependant, cette stratégie ne peut pas s'appliquer pour tous les patients, en particulier ceux qui ont un polytraumatisme sévère ou une détresse respiratoire aiguë.

• L'épreuve quotidienne de ventilation spontanée, lorsqu'elle est combinée à une sédation intermittente, permet une réduction des durées de ventilation et de séjour en réanimation [38]. En y ajoutant des exercices de stimulation musculaire passive puis active, il a été montré un bénéfice supplémentaire sur ces durées de ventilation et de séjour avec, de surcroît, une réduction de la durée de la confusion mentale [39].

Sédation-analgésie chez le patient cérébrolésé

Fenêtre de sédation

Réaliser un arrêt transitoire de la neurosédation est une modalité très spécifique chez le patient cérébrolésé. Il s'agit de tester cliniquement le statut neurologique du patient, le plus tôt possible après la phase aiguë de l'agression cérébrale, en l'absence de signes d'hypertension intracrânienne (HIC) ou de déplacement majeur des structures cérébrales : qualité de l'éveil, réponse aux ordres, perception de l'environnement, fonctions cognitives, motricité spontanée ou provoquée. Ni l'imagerie cérébrale ni les paramètres paracliniques de surveillance (pression intracrânienne, Doppler transcrânien) ne peuvent remplacer cette évaluation clinique. De cette évaluation dépend la stratégie diagnostique et thérapeutique à mettre en place : poursuite ou non de la neurosédation, poursuite ou non du support hémodynamique et de la ventilation mécanique, indication d'explorations paracliniques (IRM, potentiels évoqués, mesure de la pression tissulaire en oxygène). D'une manière générale, une discordance entre l'absence de lésions visibles en imagerie et l'état neurologique initial après traumatisme crânien doit conduire à tester la fonction neurologique du patient. De même, dès que la cause supposée de l'aggravation neurologique est corrigée, il faut stopper la sédation pour analyser le degré de souffrance cérébrale initiale.

Puisqu'il s'agit de supprimer toute interférence avec les agents de la neurosédation, la fenêtre de sédation est effectuée avec des agents pharmacologiques avec durée d'action la plus courte possible, en l'absence de curare. Parmi ces agents, le rémifentanil a une place de choix et peut être utilisé comme seul agent de neurosédation. Dans un essai randomisé en neuroréanimation chez des patients cérébrolésés sans HIC, la sédation-analgésie basée sur du rémifentanil, avec adjonction à la demande de propofol et de midazolam, a permis d'évaluer le plus rapidement l'état neurologique des patients, par rapport au fentanyl et à la morphine [40].

Neurosédation pour hypertension intracrânienne

La neurosédation pour un patient ayant une HIC, ou qui risque d'en développer, représente une option thérapeutique à part entière, ayant plusieurs objectifs : lutter contre tout stimulus nociceptif pouvant aggraver l'HIC, adapter la ventilation mécanique ($PaCO_2$) pour optimiser le débit sanguin cérébral, réduire la consommation cérébrale en oxygène pour rétablir une balance optimale entre apports et besoins, prévenir ou traiter les convulsions. Cette situation supprime la possibilité d'évaluer cliniquement l'état neurologique sous-jacent du patient et justifie un monitorage multimodal (pression intracrânienne, Doppler transcrânien, imagerie). L'obtention d'une sédation profonde pendant plusieurs jours est ici une nécessité.

Les agents utilisés dans cette indication n'ont pas de spécificité par rapport à la réanimation polyvalente. Pour les hypnotiques, l'emploi du midazolam ou du propofol est habituel. Dans une stratégie de sédation profonde et de longue durée, l'association de ces deux agents est intéressante car leurs effets hypnotiques peuvent s'additionner tout en permettant une réduction des posologies de chacun. Il a été établi une relation entre la posologie de propofol (> 5 mg/kg/h pendant plus de 48 heures) et le risque de survenue du propofol-*related infusion syndrome* (PRIS), en particulier chez les traumatisés crâniens recevant des amines vaso-actives [41]. De plus, une posologie journalière excessive de midazolam prédispose le patient à l'apparition d'un syndrome de sevrage aux benzodiazépines. Pour les morphiniques, l'emploi de produits de longue durée d'action (sufentanil, fentanyl) est justifié ici ; le rémifentanil n'offre que peu d'intérêt pharmacologique dans cette situation, et pourrait exposer les patients à un rebond plus marqué d'hyperalgésie à l'arrêt du traitement.

L'emploi des analgésiques non morphiniques en neuroréanimation doit être également encouragé, y compris en cas de sédation profonde. La kétamine n'est pas une contre-indication chez le patient cérébrolésé, même aux doses anesthésiques (1,5 mg/kg/h) [42]. À faible dose (< 0,3 mg/kg/h), la kétamine est dotée d'une action antihyperalgésique, intéressante dans un contexte d'utilisation de fortes doses de morphiniques. Par ailleurs, des effets indésirables liés à la dexmédétomidine ont été décrits chez des patients de neuroréanimation : agitation au réveil, bradycardie, hypotension ou hypertension artérielle.

Arrêt définitif de la sédation

Le sevrage de la sédation correspond au moment où l'état du patient autorise la décroissance puis l'arrêt de l'administration continue d'agents hypnotiques et morphiniques pour lui permettre de retrouver une autonomie respiratoire (sevrage ventilatoire), éventuellement conclue par l'extubation trachéale. Un état de vigilance permettant l'autonomie respiratoire peut être altéré par la sédation pharmacologique résiduelle et/ou par des lésions cérébrales sous-jacentes. Quelle que soit la pathologie sous-jacente du patient, l'arrêt de la sédation doit répondre à trois objectifs qui peuvent s'opposer : la maîtrise des phénomènes douloureux à une période où les besoins du patient en antalgiques sont encore importants, l'absence de prolongation de la ventilation mécanique et la prévention des phénomènes d'agitation et de sevrage. La gestion de l'arrêt de la sédation commence avec de bonnes modalités d'administration de la sédation-analgésie au cours du séjour en réanimation [43].

Situations au moment de l'arrêt de la sédation

La prolongation inexpliquée de troubles de vigilance à l'arrêt de la sédation est de loin la situation la plus fréquente. Les causes de ce retard de réveil peuvent être pharmacologiques (accumulation

excessive des agents hypnotiques et/ou morphiniques en raison d'une défaillance viscérale, large variabilité de la pharmacologie de ces agents en réanimation) ou correspondre à des lésions neurologiques passées inaperçues. Les facteurs favorisant un retard de réveil sont multiples : âge, existence de lésions cérébrales sous-jacentes, gravité initiale du patient, défaillances viscérales, durée de sédation, hypo-albuminémie, emploi de curares. Bien évidemment, l'absence de mesure du niveau de vigilance au cours de l'administration des agents hypnotiques expose le patient à une prolongation du sevrage ventilatoire.

Inversement, le patient peut avoir un état d'agitation et/ou un syndrome de sevrage à l'arrêt de la sédation-analgésie. Les causes d'une agitation sont variées : douleur, troubles métaboliques, sepsis, hypoxémie, défaillance cardiovasculaire, lésion intracrânienne et, par élimination, syndrome de sevrage. Le syndrome de sevrage est caractérisé par un cortège de symptômes (agitation aiguë, douleurs diffuses, nausées, crampes musculaires, myoclonies, insomnie, anxiété) et des signes cliniques (tachycardie, hypertension artérielle, vomissements, polypnée ou désadaptation du ventilateur, sueurs, fièvre, mydriase bilatérale réactive) [44]. L'administration de fortes posologies de benzodiazépines (> 4 mg/h de midazolam) et/ou de morphiniques (> 200 µg/h de fentanyl) pendant une durée supérieure à 7 jours est l'un des facteurs clairement identifiés favorisant la survenue d'un syndrome de sevrage [45].

Modalités au moment du sevrage

Puisqu'elle vise à tester l'autonomie respiratoire, la décision d'arrêter la sédation doit s'appuyer sur un préalable combinant une analyse de la vigilance et de la fonction respiratoire (Tableau 82-II). Les modalités de l'arrêt de la sédation sont variées mais pas toujours validées : arrêt progressif des sédatifs et des analgésiques, relais médicamenteux par un agent à demi-vie plus courte, usage de protocoles écrits ou pilotés par ordinateur, emploi des alpha-2-agonistes adrénergiques, emploi des analgésiques non morphiniques (néfopam, paracétamol, kétamine).

Chez le patient cérébrolésé, l'arrêt définitif de la neurosédation doit s'envisager dès que le patient remplit certaines conditions spécifiques : absence d'hypertension intracrânienne depuis plus de 48 heures, absence d'hypoperfusion cérébrale estimée par le Doppler transcrânien, absence d'aggravation des lésions cérébrales (TDM cérébrale), absence de défaillance sévère respiratoire et hémodynamique, arrêt d'une éventuelle administration de curares depuis plus de 24 heures, pas de convulsion. Une augmentation de la pression intracrânienne ne doit pas conduire à réintroduire systématiquement la neurosédation.

Que faire en cas d'échec ?

En cas de retard de réveil, la réalisation d'une imagerie cérébrale doit éliminer la présence d'une lésion cérébrale passée inaperçue. En cas d'agitation et/ou de syndrome de sevrage, plusieurs solutions thérapeutiques existent, mais elles n'ont pas été validées par des essais cliniques randomisés. L'emploi des neuroleptiques (halopéridol en bolus intraveineux de 2-5 mg) se justifie en cas d'agitation [45]. En présence d'un syndrome de sevrage aux opiacés, la réintroduction du morphinique en cause est parfois la seule solution efficace. L'emploi de méthadone a été proposé en réanimation pédiatrique. La buprénorphine est une alternative dotée d'un effet antihyperalgésique pouvant limiter les réactions neurovégétatives au sevrage de l'agoniste morphinique [46]. Enfin, la trachéotomie est une modalité admise pour accélérer le sevrage ventilatoire chez les patients ayant des séquelles importantes, neurologiques ou respiratoires, mais aussi en cas d'échec de sevrage de sédation [47].

Tableau 82-II Procédure de sevrage de la sédation chez le patient sans lésion cérébrale grave (d'après [43]).

1) Pendant la phase de sédation-analgésie
- mesure régulière de la vigilance (Ramsay, SAS, RASS, ATICE)
- mesure régulière de la douleur (EVA, EN, BPS)
- si possible, épreuve quotidienne de mise en ventilation spontanée

2) Au moment de l'arrêt de la sédation

Prérequis :
- vigilance normale ou peu altérée (Ramsay 3-4 ; RASS -1 à +1)
- pas ou peu de douleurs (EVA < 40 mm ; BPS < 5)
- FiO_2 < 50 %, PEP < 5 cmH_2O
- absence ou faible doses d'agents vaso-actifs

Modalités possibles :
- arrêt progressif de la sédation-analgésie
- clonidine
- analgésiques non morphiniques

Si échec :
- retard de réveil : scanner cérébral
- agitation/sevrage :
  - éliminer cause organique (sepsis)
  - neuroleptique
  - réintroduction des morphiniques
  - agonistes morphiniques partiels
  - trachéotomie

EVA : échelle visuelle analogique ; EN : échelle numérique.

Confusion mentale en réanimation

La confusion mentale est devenue en quelques années une réalité incontournable en réanimation et en période postopératoire. Cette entité fréquente est responsable d'une surmortalité et d'une augmentation de la morbidité.

Dépister la confusion mentale

La confusion mentale se distingue des autres dysfonctions cognitives du système nerveux central, bien qu'elle puisse y être associée : désorientation temporospatiale, délire, démence, *delirium tremens* [48]. Elle est caractérisée par un début brutal des symptômes à partir du 3e jour du séjour en réanimation, une durée limitée de quelques jours et une évolution fluctuante et réversible. La confusion mentale associe des troubles de la vigilance, des troubles de l'attention et une désorganisation de la pensée. En pratique, le dépistage de la confusion mentale en réanimation repose sur des outils cliniques, l'échelle la plus populaire étant l'échelle CAM-ICU (*confusion assessment method for the intensive care unit*). La CAM-ICU est positive quand il y a un début brutal des troubles de la vigilance (par opposition aux syndromes démentiels) et/ou une variabilité temporelle de celle-ci mesurée par l'échelle RASS, une inattention et, soit une pensée

Tableau 82-III Dépistage de la confusion mentale par l'échelle CAM-ICU (d'après [49]). Le dépistage est positif en présence des caractéristiques I + II + (III ou IV) chez un patient ayant un score de vigilance RASS compris entre -3 et +4.

I. Début brutal ou fluctuation de la vigilance
A. Changement brutal par rapport à l'état habituel ?
B. Fluctuation de la vigilance au cours des 24 dernières heures ?

II. Distractibilité ou inattention [score inférieur à 8/10 à l'Examen de Dépistage de l'Attention (EDA)]
EDA auditif : serrez la main quand je dis « A » au cours de ABRACADABRA
EDA visuel : présentation de 5 images, puis 5 autres. Avez-vous déjà vu cette image ?



III. Désorganisation de la pensée (3 réponses incorrectes sur 4 à l'un des 2 jeux)
Jeu A :
1. Une pierre flotte-t-elle sur l'eau ?
2. Y a-t-il des poissons dans la mer ?
3. Un kilogramme est-il plus lourd que 2 kilogrammes ?
4. Pouvez-vous utiliser un marteau pour enfoncer un clou ?
Jeu B :
1. Une feuille flotte-t-elle sur l'eau ?
2. Y a-t-il des éléphants dans la mer ?
3. Deux kilogrammes sont-ils plus lourds plus qu'un kilogramme ?
4. Pouvez-vous utiliser un marteau pour couper du bois ?

IV. Altération du niveau de vigilance
Le patient normalement éveillé et conscient est spontanément attentif à son environnement avec des interactions appropriées (RASS = 0) : suivi du regard, réponse aux ordres simples. Un niveau de sédation profonde (RAS -4 ou -5) exclut le dépistage de la confusion mentale.
Hypervigilant : RASS +1 à +4
Hypovigilant : RASS -1 à -3

incohérente, soit des troubles de vigilance (Tableau 82-III) [49]. Le patient confus est soit agité (état d'hyperactivité motrice, RAS +1 à +4) (< 10 % des patients), soit endormi (état d'hypoactivité motrice, RASS -1 à -3) (40-90 % des patients) ; un niveau de sédation profonde avec un RASS -4 ou -5 exclut le dépistage de la confusion mentale. Il faut souligner qu'il existe des états d'agitation sans confusion, par exemple ceux provoqués par la douleur, la ventilation mécanique. D'autres outils de dépistage de la confusion mentale en réanimation sont utilisables : *Nursing Delirium Screening Scale* (Nu-DESC), *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC) [50]. On peut y ajouter : *Mini-Mental State Examination* (MMSE) et *Delirium Rating Scale* (DRS).

Facteurs de risque de la confusion mentale

L'impact de la confusion mentale est majeur sur le devenir du patient : après ajustement sur les principales covariables, la confusion mentale est un facteur indépendant de surmortalité en réanimation, à l'hôpital, à six mois et à un an après le séjour en réanimation (odds ratio : 1,5-3,0) [11, 12]. La confusion mentale est associée à un allongement de la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation, à une utilisation plus fréquente des moyens de contention physique et aux extubations trachéales accidentelles par agitation.

Les circonstances pouvant favoriser la confusion mentale peuvent se résumer ainsi : une pathologie chronique préexistante, un épisode aigu comme agent déclenchant, un environnement et/ou une iatrogénie médicamenteuse. Ainsi, on a identifié des facteurs de risque issus de critères démographiques et d'antécédents (facteurs prédisposants) : âge supérieur à 65 ans, antécédents psychiatriques (dépression, démence), antécédents neurologiques (épilepsie, accident vasculaire cérébral), éthylisme, toxicomanie, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire chronique, HTA, VIH. Parallèlement, parmi les facteurs de risque liés à un épisode aigu, aux médicaments et à l'environnement, on a identifié de nombreux facteurs de risque : gravité initiale du patient, sepsis, troubles du sommeil, hypoxémie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, malnutrition, contention physique, dysnatrémie et dysrégulation glycémique [51]. Les fortes doses de benzodiazépines (midazolam, lorazépam) utilisées comme agent de sédation sont un facteur précipitant bien démontré. Chez 198 patients ventilés mécaniquement, l'administration de lorazépam a été associée à la survenue d'une confusion mentale dans les 24 heures suivantes, le risque de confusion étant lié à la posologie de lorazépam [13]. En chirurgie lourde non cardiaque, la douleur pré- et postopératoire est aussi un facteur associé à la survenue d'une confusion mentale [52].

La physiopathologie de la confusion mentale n'est pas univoque. Elle serait basée sur une augmentation de l'activité dopaminergique, une réduction de l'activité cholinergique et/ou de l'activité GABAergique. Ces deux mécanismes expliquent aisément l'importance de l'âge comme facteur favorisant la confusion mentale. De même, on comprend le rôle des benzodiazépines en raison de leur affinité pour les récepteurs GABA, provoquant un déséquilibre entre ces neurotransmetteurs. D'autres mécanismes font appel à une altération du métabolisme du tryptophane à l'origine d'un état de somnolence ou d'hyperexcitation, et d'une souffrance neurologique d'origine ischémique et/ou inflammatoire [51].

Quelles solutions thérapeutiques ?

La première démarche thérapeutique face à un patient confus est de rechercher une cause organique, en premier lieu un sepsis. D'autres causes organiques sont possibles : hypoxémie, dysrégulation glycémique, troubles hydro-électrolytiques, lésion intracrânienne, douleur. Parmi les causes d'agitation, il faut penser au syndrome de sevrage aux morphiniques, aux benzodiazépines, aux antidépresseurs et à la nicotine.

Parmi les médicaments pouvant prévenir ou traiter la confusion mentale, on peut citer les neuroleptiques (halopéridol et neuroleptiques atypiques) et la dexmédétomidine. Outre l'halopéridol utilisé pour traiter un état d'agitation, d'autres neuroleptiques dits « atypiques » ont été testés dans cette indication, notamment la rispéridone, l'olanzapine, la ziprasidone, la quétiapine. Cependant, des essais cliniques ayant utilisé ces agents antipsychotiques atypiques pour la prévention ou le traitement de la confusion en réanimation n'ont pas montré une efficacité supérieure à

l'halopéridol ou au placebo [53, 54]. Par rapport au lorazépam et au midazolam, la dexmédétomidine a permis de réduire de 20 % l'incidence de la confusion mentale et des troubles de conscience au cours d'une sédation de 3 à 5 jours [33, 55].

Cas particulier du sujet âgé

L'incidence de la confusion mentale en réanimation est plus élevée parmi les patients âgés (> 60 ans), pouvant atteindre 70 à 90 % des sujets. Ceci s'explique par des comorbidités préexistantes plus fréquentes (démence, syndrome dépressif, insuffisance rénale, usage des benzodiazépines), par une atteinte plus sévère des fonctions vitales et par l'usage non restreint chez ces patients des sédatifs et des morphiniques [56]. Les sujets âgés ayant un épisode de confusion mentale ont davantage de complications acquises pendant leur séjour en réanimation par rapport à ceux n'ayant pas de confusion mentale : épisodes d'arythmie cardiaque, pneumopathies, réintubation trachéale, infections urinaires, insuffisance rénale, accidents thrombo-emboliques, saignements gastro-intestinaux [57]. Leur retour à domicile est moins fréquent et ils ont une perte plus marquée de leur autonomie pour la vie quotidienne [57]. Dans cette population particulièrement à risque, des solutions préventives existent en période péri-opératoire, associant un véritable plan de prise en charge multimodal : oxygénothérapie, équilibre hydro-électrolytique, analgésie locorégionale dès que possible, mobilisation et réhabilitation précoce, nutrition entérale précoce. Un tel programme de prise en charge après fracture du col du fémur a permis de réduire la mortalité hospitalière et les complications postopératoires (confusion mentale, infections respiratoires, infections urinaires) [58].

Conclusion

Quelle que soit la stratégie adoptée (titration, protocole écrit, sédation intermittente), il est indispensable d'impliquer l'ensemble du personnel soignant (médecins, infirmiers, kinésithérapeutes) à l'élaboration de protocoles écrits. Ces protocoles doivent définir le choix des outils d'évaluation et leur rythme d'utilisation, le choix des produits de la sédation et de l'analgésie, le niveau de vigilance souhaité, les soins douloureux qui nécessitent une gestion spécifique de la douleur, et les modalités de recours en cas d'inefficacité thérapeutique. Les équipes médicales doivent aussi se préparer à dépister et prévenir la confusion mentale en réanimation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sessler CN, Varney K. Patient-focused sedation and analgesia in the ICU. Chest. 2008;133:552-65.
2. Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G, et al. Sédation-analgésie en réanimation (nouveau-né exclu). Ann Fr Anesth Réanim. 2008;27:541-51.
3. McKenzie CA, McKinnon W, Naughton DP, et al. Differentiating midazolam over-sedation from neurological damage in the intensive care unit. Crit Care. 2005;9:R32-36.
4. Payen JF, Chanques G. Prise en charge de la douleur. Ann Fr Anesth Réanim. 2008;27:633-40.
5. Payen JF, Francony G, Canet C, Coppo F, Fauvage B. Neurosédation en réanimation. Ann Fr Anesth Réanim. 2009;28:1015-9.
6. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. N Engl J Med. 2000;342:1471-7.
7. Arroliga A, Frutos-Vivar F, Hall J, et al. Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. Chest. 2005;128:496-506.
8. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. Lancet. 2010;375:475-80.
9. Quenot JP, Ladoire S, Devoucoux F, et al. Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med. 2007;35:2031-6.
10. Jaber S, Chanques G, Altairac C, et al. A prospective study of agitation in a medical-surgical ICU: incidence, risk factors, and outcomes. Chest. 2005;128:2749-57.
11. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. JAMA. 2004;291:1753-62.
12. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. Intensive Care Med. 2007;33:66-73.
13. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. Anesthesiology. 2006;104:21-6.
14. Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, et al. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. Crit Care Med. 2002;30:746-52.
15. Jones C, Backman C, Capuzzo M, et al. Precipitants of post-traumatic stress disorder following intensive care: a hypothesis generating study of diversity in care. Intensive Care Med. 2007;33:978-85.
16. Holbrook TL, Galarneau MR, Dye JL, et al. Morphine use after combat injury in Iraq and post-traumatic stress disorder. N Engl J Med. 2010;362:110-7.
17. Payen JF. Toward tailored sedation with halogenated anesthetics in the intensive care unit? Anesthesiology. 2010;113:1268-9.
18. Payen JF, Chanques G, Mantz J, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. Anesthesiology. 2007;106:687-95.
19. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. Crit Care Med. 2006;34:1691-9.
20. Payen JF, Bosson JL, Chanques G, et al. Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a post hoc analysis of the DOLOREA study. Anesthesiology. 2009;111:1308-16.
21. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. Crit Care Med. 1999;27:1325-9.
22. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:1338-44.
23. De Jonghe B, Cook D, Griffith L, et al. Adaptation to the Intensive Care Environment (ATICE): development and validation of a new sedation assessment instrument. Crit Care Med. 2003;31:2344-54.
24. Chanques G, Viel E, Constantin JM, et al. The measurement of pain in intensive care unit: comparison of 5 self-report intensity scales. Pain. 2010;151:711-21.
25. Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. Crit Care Med. 2001;29:2258-63.
26. Gelinas C, Fillion L, Puntillo KA, et al. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. Am J Crit Care. 2006;15:420-7.
27. Chanques G, Payen JF, Mercier G, et al. Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale. Intensive Care Med. 2009;35:2060-7.
28. Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale. Pediatr Crit Care Med. 2005;6:58-63.
29. Li D, Miaskowski C, Burkhardt D, Puntillo K. Evaluations of physiologic reactivity and reflexive behaviors during noxious procedures in sedated critically ill patients. J Crit Care. 2009;24:472 e9-13.

30. Puntillo KA, Wild LR, Morris AB, et al. Practices and predictors of analgesic interventions for adults undergoing painful procedures. Am J Crit Care. 2002;11:415-29.
31. Muellejans B, Matthey T, Scholpp J, Schill M. Sedation in the intensive care unit with remifentanil/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. Crit Care. 2006;10:R91.
32. Walder B, Elia N, Henzi I, et al. A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review. Anesth Analg. 2001;92:975-83.
33. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. JAMA. 2009;301:489-99.
34. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2010;363:1107-16.
35. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Fangio P, et al. Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. Crit Care Med. 2005;33:120-7.
36. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, et al. Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. Anesth Analg. 2010;111:451-63.
37. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanil with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial. Crit Care. 2005;9:R200-10.
38. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (awakening and breathing controlled trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2008;371:126-34.
39. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. Lancet. 2009;373:1874-82.
40. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, et al. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanil versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial. Crit Care. 2004;8:R268-80.
41. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, et al. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. Lancet. 2001;357:117-8.
42. Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? Anesth Analg. 2005;101:524-34.
43. Payen JF, Mantz J, De Jonghe B. Arrêt de la sédation. In: Sfar LCdl, editor. Conférences d'actualisation 50e congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris: Elsevier. 2008; p. 247-59.
44. Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, et al. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. Crit Care Med. 1998;26:676-84.
45. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med. 2002;30:119-41.
46. Koppert W, Ihmsen H, Korber N, et al. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. Pain. 2005;118:15-22.
47. Nieszkowska A, Combes A, Luyt CE, et al. Impact of tracheotomy on sedative administration, sedation level, and comfort of mechanically ventilated intensive care unit patients. Crit Care Med. 2005;33:2527-33.
48. Morandi A, Pandharipande P, Trabucchi M, et al. Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients. Intensive Care Med. 2008;34:1907-15.
49. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM- ICU). JAMA. 2001;286:2703-10.
50. Devlin JW, Fong JJ, Fraser GL, Riker RR. Delirium assessment in the critically ill. Intensive Care Med. 2007;33:929-40.
51. Figueroa-Ramos MI, Arroyo-Novoa CM, Lee KA, et al. Sleep and delirium in ICU patients: a review of mechanisms and manifestations. Intensive Care Med. 2009;35:781-95.
52. Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, et al. Postoperative delirium: the importance of pain and pain management. Anesth Analg. 2006;102:1267-73.
53. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. Intensive Care Med. 2004;30:444-9.
54. Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, et al. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery - a randomized controlled trial. Crit Care Med. 2009;37:1762-8.
55. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. JAMA. 2007;298:2644-53.
56. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, et al. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. Crit Care Med. 2009;37:177-83.
57. Balas MC, Happ MB, Yang W, et al. Outcomes associated with delirium in older patients in surgical ICUs. Chest. 2009;135:18-25.
58. Pedersen SJ, Borgbjerg FM, Schousboe B, et al. A comprehensive hip fracture program reduces complication rates and mortality. J Am Geriatr Soc. 2008;56:1831-8.

DYSFONCTION COGNITIVE POSTOPÉRATOIRE

83

Stein SILVA, Patrice PERAN et Vincent MINVILLE

L'importante diminution de la mortalité liée aux actes anesthésiques observée ces dernières années a été accompagnée d'un regain d'intérêt pour l'étude de la morbidité induite par ces procédures. De nos jours, l'acte anesthésique idéal est celui qui permet non seulement la restitution ad integrum des fonctions vitales, mais aussi la récupération complète des capacités cognitives permettant un retour adapté à la vie en société [1].

D'un point de vue neuropsychologique, l'anesthésie constitue un modèle contrôlé de modulation de l'état de conscience et de la perception douloureuse [2]. Pendant longtemps, les effets comportementaux des agents anesthésiques ont été considérés comme étant des processus transitoires, dont l'intensité et la durée pouvaient être maîtrisées entièrement à l'aide de modèles pharmacologiques [3]. Des données récentes, essentiellement issues des travaux épidémiologiques, ont ébranlé ces certitudes. En effet, les travaux réalisés dans ce domaine ont permis d'identifier une dégradation significative de certains processus cognitifs à distance de l'acte anesthésique. Enfin, il faut noter que ce constat épidémiologique connu sous le terme de dysfonction cognitive postopératoire résiduelle (DCPO) se situe au premier plan des questions rapportées par les patients lors des consultations préanesthésiques [4].

Dans ce chapitre, nous espérons apporter une lecture critique de la littérature en soulignant les éléments les plus pertinents destinés à l'usage des praticiens. Après la mise en place du cadre nosologique nécessaire, nous décrirons les principaux résultats des travaux publiés dans ce domaine. Nous évoquerons les difficultés méthodologiques propres à cet axe de recherche. Ensuite, nous développerons les principales hypothèses physiopathologiques proposées à ce jour. Enfin, notre conclusion associera une synthèse et une description des perspectives de recherche les plus prometteuses dans ce domaine.

Fonctions cognitives

Les fonctions cognitives regroupent l'ensemble des processus mentaux qui permettent aux individus d'acquérir des connaissances, de résoudre des problèmes et de planifier leur avenir [5]. Il s'agit d'un ensemble de fonctions complexes impliquées aussi bien dans la perception de l'environnement que dans le traitement des informations et l'intégration des données autour de la notion de soi. De cette manière, la cognition comprend des processus aussi divers que la mémorisation, l'attention, le traitement visuospatial, la génération et l'interprétation du langage, le calcul mental

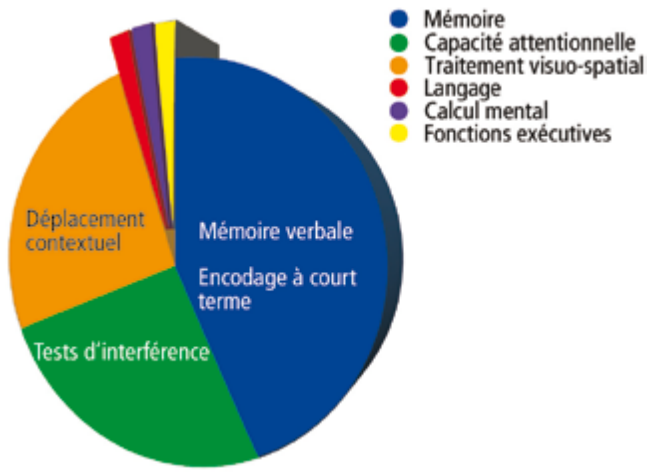


Figure 83-1 Capacités cognitives.
Sont représentées en couleur six capacités cognitives majeures. Parmi ces dernières, trois ont été évaluées dans les cohortes du groupe ISPOCD1,15-17 (mémoire, capacité attentionnelle, traitement visuospatial). Les tests effectués par ce groupe sont cités à l'intérieur de la figure (déplacement contextuel, test d'interférence, mémoire verbale, encodage à court terme).

ou encore l'exécution des actions (Figure 83-1). Chacune de ces fonctions est liée à l'activité de structures corticales spécifiques organisées de manière hiérarchique [6].

L'analyse comportementale de ces différents processus est possible grâce à l'utilisation de tests psychométriques. Une grande partie de ces tests sont validés et leur utilisation semble indispensable dans le cadre de l'étude des DCPO, car des détériorations importantes des fonctions cognitives sont possibles en dehors de toute plainte fonctionnelle de la part des patients [7, 8]. Cependant, il faut noter que l'utilisation et l'interprétation de ces outils peuvent être difficiles. En effet, le choix des différents tests dans le cadre du dépistage des DCPO doit prendre en compte leur :

– **faisabilité** *:* la durée et la nature du test doivent être adaptées au lieu où est réalisée l'étude. Certains travaux ont utilisé un ensemble de tests nécessitant plusieurs heures de recueil [9] ;

– **pertinence diagnostique** : ou la nécessité d'utiliser des tests sensibles et spécifiques. La plupart des études réalisées dans ce domaine ont privilégié des « batteries de tests » capables d'analyser plusieurs domaines cognitifs [10] ;

– **reproductibilité** : la validation des tests employés doit comprendre une quantification de la variabilité intra- et interobservateur [11] et l'impact de la répétition des tests sur le niveau de performance (phénomènes d'apprentissage, développement de nouvelles stratégies).

Troubles cognitifs postopératoires

Au décours de la période opératoire, les différentes propriétés cognitives peuvent être altérées de manière plus ou moins durable. En fonction du délai de survenue de ces troubles, nous pouvons distinguer [8] :

- **Troubles cognitifs à la phase de réveil** (délai de survenue < 24 heures). Il s'agit d'un déficit cognitif global, centré sur les troubles attentionnels. Ces troubles traduisent dans une grande majorité des cas, l'effet pharmacologique résiduel des agents anesthésiques et analgésiques administrés pendant la période peropératoire. Leur diagnostic repose sur l'évaluation du niveau de conscience à partir de l'examen psychomoteur.
- **Troubles cognitifs aigus** (délai de survenue < 7 jours). Comprennent le syndrome confusionnel et les dysfonctions liées à une lésion cérébrale aiguë organique. L'examen clinique permet d'établir leur diagnostic.
- **Dysfonctions cognitives postopératoires résiduelles** (délai de survenue > 7 jours). D'apparition plus tardive et plus insidieuse. Leur diagnostic repose sur des tests neuropsychologiques standardisés.

Données épidémiologiques

Difficultés méthodologiques

L'étude des DCPO est un domaine de recherche récent et en pleine expansion. Depuis le travail rétrospectif de Bedford et al. [12], nombreux travaux prospectifs se sont intéressés aux performances cognitives des patients ayant bénéficié d'un acte anesthésique. Les données issues de cette recherche épidémiologique ont été à l'origine de l'identification de ce syndrome et des facteurs de risque potentiels. Cependant, avant de discuter la portée des résultats obtenus par ces travaux, il faut souligner les difficultés méthodologiques propres à la recherche dans ce domaine :

- **Les critères de définition utilisés** : il est important de comprendre que dans le contexte de l'évaluation des performances cognitives postopératoires, seule une partie des capacités cognitives peut être analysée dans le temps limité d'un entretien postopératoire, d'où l'importance du choix des tests neuropsychologiques utilisés. Par ailleurs, il est indispensable de déterminer une valeur seuil à partir de laquelle les anomalies observées sont considérées comme étant significatives d'un point de vue statistique. De cette manière, la définition des DCPO traduite par des modifications des valeurs centrales des mesures pour un nombre minimal de tests effectués, varie de manière importante d'une étude à une autre (Tableaux 83-I et II).
- **La taille des échantillons étudiés** : probablement, une grande majorité des travaux effectués dans ce domaine ont manqué de puissance pour mettre en évidence une différence significative entre les groupes étudiés. À titre d'exemple, si on considère un risque alpha de 0,05 et bêta de 0,8, et si l'incidence dans le groupe de contrôle est de 10 % et on espère identifier une incidence de 20 % dans le groupe postopératoire, il faudrait des échantillons égaux de 199 patients par groupe pour objectiver cette différence. La taille de cet échantillon augmente si l'incidence dans le groupe de contrôle est plus importante. La plupart des travaux effectués dans ce domaine ont étudié des cohortes de taille inférieure (*voir* Tableaux 83-I et 83-II).
- **La méthodologie d'analyse statistique** : il est important de distinguer l'impact de l'acte anesthésique sur les performances cognitives de manière indépendante au déclin cognitif lié à l'âge. D'où la pertinence des études prospectives ayant un groupe de contrôle apparié dans ce domaine. Nous nous limiterons dans ce chapitre à l'analyse de ce type de travaux (*voir* Tableaux 83-I et 83-II).

Facteurs confondants

Certains éléments décrits dans la littérature rendent difficile l'interprétation de résultats obtenus. Nous pouvons citer en particulier la difficulté liée à la définition d'une population de contrôle [9, 10, 13], la chronologie des évaluations neuropsychologiques [1], l'apprentissage des tests répétés au décours de la réalisation de la recherche [4], ou encore des éléments tels que le niveau d'éducation des participants [11] et l'état thymique postopératoire immédiat [14].

En réponse à ces difficultés méthodologiques, un groupe de travail multidisciplinaire s'est formé à une échelle européenne. Ce groupe connu sous le nom de ISPOCD (*International Study if PostOperative Cognitive Dysfunction*) a réalisé à ce jour les travaux les plus robustes dans ce domaine [1, 15-17], grâce à l'étude des cohortes importantes de patients anesthésiés suivis de manière prospective selon une méthodologie comparable : suivi concomitant d'un groupe de contrôle et d'un groupe exposé à l'anesthésie, utilisation d'une large batterie de tests validés prenant en compte l'effet d'apprentissage, l'analyse normalisée des données. En effet, ce groupe a utilisé, dans toutes ses études, l'association d'un test de mémorisation verbale (*visual verbal learning test*), d'un test d'interférence entre paires de mots (*stroop cour word interference*) examinant les capacités attentionnelles des sujets, d'un test de codage explorant la mémoire à court terme (*digit symbol substitution task*) et enfin d'un test de déplacement contextuel (*trail making test*) (*voir* Figure 83-1). La dysfonction cognitive postopératoire a été exprimée en déviations standards normalisées (Z score). Ce paramètre intègre le niveau de performance des patients aux tests cognitifs mais aussi la variabilité intrinsèque du test utilisé (biais d'apprentissage).

Prévalence

Dès la première étude ISPOCD [16], l'anesthésie associée à la chirurgie non cardiaque s'accompagnaient de troubles cognitifs résiduels, à distance de l'intervention, notamment chez les personnes âgées. Un DCPO était observé à trois mois chez 7 % des patients âgés de 60 à 69 ans et chez 14 % des patients âgés de plus de 70 ans. Dans le contexte de la chirurgie cardiaque, des données analogues ont été obtenues avec une incidence d'environ 10 % de DPCO chez le sujet de plus de 60 ans [11].

Tableau 83-I Travaux ayant analysé de manière longitudinale un groupe DCPO versus un groupe contrôle en chirurgie non cardiaque.

Auteur	*Année*	*Intervalle (jours)*	*Effectif (inclusion)*	*Effectif (analyse)*	*Tests*	*Définition DCPO*	*Groupe étudié*	*Groupe contrôle*	*Valeur de P*
Intervalle de 7 à 21 jours postopératoires									
Shaw [36]	1987	7	50	48	A, C, D, F	> 1 SD dans un test	31 %	NR	NR
Billig [37]	1996	7	108	108	A, F	ANOVA	Stable	Stable	NS
Moller [16]	1998	7	1218	1214	B,C,D	Z scores	25,8 %	3,4 %	p < 0,001
Dijkstra [7]	1999	7	56	48	B, C, D	Z scores	27 %	6 %	p < 0,048
Rasmussen [38]	2000	7	65	52	B, C, D	Z scores	32,7 %	3,4 %*	NA
Jonhson [22]	2002	7	508	463	B, C, D	Z scores	19,2 %	4 %	p < 0,001
Canet [13]	2003	7	372	323	B, C, D	Z scores	6,8 %	3,4 %*	NA
Intervalle de 21 jours à 6 mois postopératoires									
Billig [37]	1996	42	108	NR	A, F	ANOVA	Stable	Stable	NS
Goldstein [39]	1998	28	172	NR	A, F	> 1 SD dans un test	Stable	Stable	NS
Moller [16]	1998	84	1218	947	B, C, D	Z scores	9,9 %	2,8 %	p < 0,003
Dijkstra [7]	1999	84	56	48	B, C, D	Z scores	8 %	2 %	NS
Rasmussen [38]	2000	84	65	53	B, C, D	Z scores	9,4 %	2,8 %*	NA
Johnson [22]	2002	84	508	422	B, C, D	Z scores	6,2 %	4,1 %	NS
Canet [13]	2003	84	372	323	B, C, D	Z scores	6,6 %	2,8 %	NS
Iohom [40]	2004	42	42	40	A, B, C, E	> 1 SD dans un test	53 %	23 %	p < 0,003
Price [10]	2008	90	417	337	B, F, G	> 1 SD dans un test	46,8 %	NR	p < 0,005
Intervalle de 6 mois à 2 ans postopératoires									
Gilberstadt [41]	1968	183	74	NR	A, B, C, D	Comparaison de test	Stable	Stable	NS
Billig [37]	1996	365	108	104	A, F	ANOVA	9 %	12 %	NS
Abildstrom [15]	2000	365-730	336	336	B, C, D	Z scores	10,4 %	10,6 %	NS

Tests : A (langage), B (mémorisation et apprentissage), C (capacités attentionnelles), D (traitement visuospatial), E (calcul mental), F (fonctions excutives), G (mesures composites). ANOVA : analyse de variance ; SD : déviation standard ; NR : non rapportée ; NS : non significatif ; NA : non applicable ; * : groupe contrôle (d'après [16]).

Peu de travaux se sont intéressés à l'évolution temporelle de ces troubles. Néanmoins, la prévalence des DCPO semble diminuer avec le temps : seul 1 % des sujets semble présenter une dysfonction cognitive plus d'un an après l'anesthésie [15]. Il faut noter que le déficit des fonctions supérieures observé lors des DCPO, n'affecte pas de manière homogène toutes les composantes cognitives. Par exemple, ce déficit semble plus porté sur la mémoire que sur les fonctions exécutives [10, 18].

Facteurs de risque

Il est intéressant de noter que le choix du type d'anesthésie (générale ou régionale) ne semble pas être un facteur de risque de DCPO [19]. Nous pouvons souligner qu'au cours des études du groupe ISPOCD, les mesures périodiques de la saturation artérielle en oxygène (SpO_2) et de la pression artérielle péri-opératoire (la nuit pré-opératoire, lors de l'intervention et de la phase de réveil, jusqu'à la troisième nuit postopératoire) n'ont pas permis de déceler un risque accru de DCPO, sous la forme d'une augmentation significative du Z score en présence d'une hypoxémie ou d'une hypotension artérielle prolongée [15]. Ce résultat est à rapprocher du travail prospectif randomisé effectué chez 20 802 patients opérés avec ou sans surveillance per- et post-opératoire de la SpO_2, et qui montre l'absence de diminution des complications postopératoires, y compris neurologiques, malgré la surveillance de ce paramètre [20]. L'ensemble de ces éléments a incité la communauté scientifique à rechercher des mécanismes physiopathologiques indépendants de ces facteurs.

Nous avons évoqué l'importance de l'âge en tant que facteur de risque indépendant des DCPO (*voir* Tableaux 83-I et II). À l'opposé, des facteurs protecteurs ont été décrits tels que le niveau socio-économique [21] ou un score d'intelligence élevé [22].

Le type de chirurgie constitue un facteur largement débattu dans la littérature. Dans le contexte de la chirurgie cardiaque, l'hypothèse d'une origine embolique systémique, liée aux procédures de circulation extracorporelle, a été formulée [23]. Néanmoins, nombre de travaux comparatifs entre des cohortes de patients ayant ou non bénéficié des procédures sous circulation extracorporelle n'ont pas retrouvé de différence significative entre les groupes et n'ont pas permis de confirmer cette hypothèse (*voir* Tableau 83-II).

Conséquences fonctionnelles

Quelles sont les conséquences à long terme de ces troubles ? Les données disponibles à ce jour sont contradictoires. De manière générale, la fréquence des troubles et leur étendue semblent diminuer avec le temps [1, 9, 15, 16, 24]. Des travaux récents se

Tableau 83-II Travaux ayant analysé de manière longitudinale un groupe DCPO versus un groupe contrôle en chirurgie cardiaque.

Auteur	*Année*	*Intervalle (jours)*	*Effectif (inclusion)*	*Effectif (analyse)*	*Tests*	*Définition DCPO*	*Groupe étudié*	*Groupe contrôle*	*Valeur de p*
Chirurgie avec circulation extracorporelle									
Mullges [42]	2002	9	67	67	A, B, C, D	> 1 SD dans un test	Stable	Stable	NS
Potter [43]	2004	1080	464	464	A, B, C	Z score	Stable	Stable	NS
Evered [44]	2009	365	332	307	A, B	> 1 SD dans deux tests	13 %	NR	NA
Chirurgie avec versus sans circulation extracorporelle									
Selnes [45]	2003	1080	152	152	A, B, C, F	> 1 SD dans un test	Stable	Stable	NS
McKhann [46]	2005	365	140	140	A, B, C, F	Z score	Stable	Stable	NS
Jensen [47]	2006	103	59	51	A,C,G	> 1 SD dans deux tests	9,8 %	7,4 %	NS
Hammon [48]	2007	180	NR	27	A, B, C	> 1 SD dans un test	26 %	27 %	NS
Van Dijk [49]	2007	1825	139	117	A, B, C, D	> 20 % dans > 20 % variables	50,4 %	50,3 %	NS
Selnes [50]	2007	1095	152	152	A, B, C, G	Z score	Stable	Stable	NS

Tests : A (langage), B (mémorisation et apprentissage), C (capacités attentionnelles), D (traitement visuospatial), E (calcul mental), F (fonctions excutives), G (mesures composites). ANOVA : analyse de variance ; SD : déviation standard ; NR : non rapportée ; NS : non significatif ; NA : non applicable.

sont intéressés à l'impact fonctionnel de ces phénomènes. Des scores de « qualité de vie » ont été utilisés et n'ont pas permis de mettre en évidence un lien entre les DCPO et la perte d'autonomie décrite par les patients [25]. À l'opposé, d'autres travaux ont identifié une majoration du risque de dépendance économique traduite par l'incapacité à rester dans le marché du travail après la survenue d'un DCPO [1]. Des travaux supplémentaires sont indispensables pour quantifier le niveau de handicap lié à ces troubles.

Hypothèses physiopathologiques

Le substrat neuronal des fonctions cognitives défaillantes au cours des DCPO correspond probablement à des réseaux cérébraux distribués, intégrant des structures associatives telles que le cortex préfrontal et pariétal de manière bilatérale [3]. La notion de réseau est probablement importante et constituerait, pour certains, le corrélat anatomique de l'adaptabilité des capacités cognitives d'un sujet tout le long de sa vie. Des études récentes dans le domaine, il émerge un concept intéressant qui est celui de la *réserve cognitive* [26, 27]. Cette dernière traduit la notion d'un potentiel génétique pré-établi et d'un capital neuronal fonctionnel propre à chaque sujet. Tout ce qui est à même d'amputer les circuits synaptiques dont dispose un individu, est susceptible de détériorer, de manière plus ou moins prolongée, les performances cognitives (Figure 83-2).

Les mécanismes vulnérants de cette réserve cognitive dans un contexte péri-opératoire pourraient être à l'origine d'anomalies du métabolisme phospholipidique, responsables de remaniements pathologiques des membranes cellulaires associés à des phénomènes apoptotiques. En effet, certains travaux ont identifié un lien entre la survenu de DCPO et des allèles des apolipoprotéines (ApoE4) [28, 29] impliqués dans la genèse de la maladie d'Alzheimer. À l'instar des phénomènes décrits au décours de ce syndrome démentiel, un déficit cholinergique lié à l'âge pourrait accélérer le développement des anomalies phospholipidiques et être à l'origine d'une vulnérabilité accrue de ces sujets lors de la survenue d'une agression extérieure dans un contexte anesthésique [30]. La destruction de ces circuits neuronaux au décours de cette période pourrait être liée à des phénomènes de stress inflammatoire [31-33] et d'activation neuro-endocrine [34], déclenchés par des stimuli à la fois chirurgicaux et anesthésiques. Par ailleurs, des lésions cérébrales liées à des mécanismes emboliques ont été caractérisées [23]. Enfin, l'effet des agents anesthésiques pourrait être directement incriminé, comme le suggèrent les travaux sur des animaux ayant mis en évidence une formation de plaques bêta-amyloïdes par l'inhalation d'isoflurane [35].

La diminution de la prévalence des DCPO au cours du temps et l'impact variable de ces troubles sur la qualité de vie des patients atteints sont en faveur de la mise en place de mécanismes de réparation cérébrale structurelle et fonctionnelle (plasticité cérébrale) et de l'utilisation, par les patients, des stratégies adaptatives pour pallier aux déficits cognitifs initiaux. Il est important de souligner ces processus, car ils constituent une cible thérapeutique d'avenir dans le cadre des protocoles de réadaptation postopératoire.

Prise en charge

À ce stade, aucune thérapeutique médicamenteuse spécifique ne peut être recommandée. Cependant, les notions clairement identifiées par les travaux précédemment cités de « terrain à risque » incitent à informer le patient et son entourage de l'éventualité d'une telle complication lors des consultations de pré-anesthésie. L'évolution des déficits cognitifs précoces vers un DCPO résiduel incite à un dépistage systématique de ces troubles dès la phase postopératoire immédiate et à l'organisation d'un réseau multidisciplinaire de prise en charge. Probablement, seule une stratégie des soins multiple (médicale, sociale, psychologique) pourrait diminuer l'impact individuel et collectif de ces troubles.

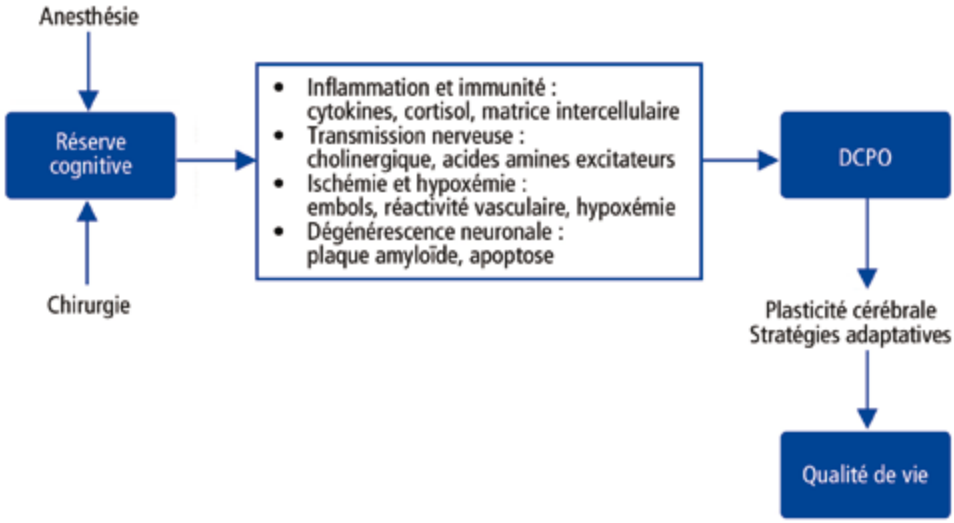


Figure 83-2 Hypothèses physiopathologiques.
Au décours de la phase péri-opératoire, des processus vulnérants (anesthésie, chirurgie) sont à l'origine d'anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles. De cette manière, la réserve cognitive [26, 27] de chaque individu est modifiée par des mécanismes inflammatoires [31-33], neurotoxiques [34], ischémiques [23] et dégénératifs [35]. L'évolution dans le temps des déficits cognitifs initialement détectés et l'impact variable de ces troubles sur la qualité de vie des sujets à distance de l'agression initiale, sont compatibles avec la mise en place de processus de réparation cérébral et le développement des stratégies adaptatives.

Conclusions et perspectives

Des travaux épidémiologiques récents ont permis de confirmer la réalité d'un ensemble de troubles cognitifs survenant à distance d'une procédure anesthésique et chirurgicale. La notion de terrain semble établie avec l'âge et le bas niveau intellectuel préopé-ratoire comme étant des facteurs de risque importants. Le type d'anesthésie (générale versus régionale) ou la nature de l'acte chirurgical effectué semblent avoir un faible impact sur l'apparition de ces troubles. L'évolution dans le temps de ces troubles tend vers la diminution des anomalies initialement détectées et l'impact fonctionnel de ces troubles est variable d'une étude à l'autre en fonction des critères d'évaluation utilisés.

Les travaux à venir devront confirmer la pertinence clinique de cette entité. Pour cela, un consensus devra être créé autour des critères de définition utilisés et des procédures d'évaluation capables de prendre en compte les variations physiologiques des capacités cognitives au cours du temps. Du point de vue des mécanismes, des données importantes peuvent être attendues à l'interface des spécialités cliniques et fondamentales à ce jour éloignées. Ces approches ont déjà permis d'évoquer l'implication des processus inflammatoires et de la neurotransmission cholinergique aussi bien dans le domaine du DCPO que des troubles cognitifs décrits au cours du delirium en réanimation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. Anesthesiology. 2009;110:548-55.
2. Baars BJ, Ramsoy TZ, Laureys S. Brain, conscious experience and the observing self. Trends Neurosci. 2003;26:671-5.
3. Boly M, Massimini M, Tononi G. Theoretical approaches to the diagnosis of altered states of consciousness. Prog Brain Res. 2009;177:383-98.
4. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. Br J Anaesth. 2005;95:82-7.
5. Dehaene S, Naccache L. Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. Cognition. 2001;79:1-37.
6. Crick F, Koch C. A framework for consciousness. Nat Neurosci. 2003;6:119-26.
7. Dijkstra JB, Houx PJ, Jolles J. Cognition after major surgery in the elderly: test performance and complaints. Br J Anaesth. 1999;82:867-74.
8. Rasmussen LS. Perioperative cognitive decline: the extent of the problem. Acta Anaesthesiol Belg. 1999;50:199-204.
9. Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. Anesthesiology. 2007;106:572-90.
10. Price CC, Garvan CW, Monk TG. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. Anesthesiology. 2008;108:8-17.
11. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. Anesthesiology. 2008;108:18-30.
12. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. Lancet. 1955;269:259-63.
13. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, Enlund M, Kuipers HM, Hanning CD, et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. Acta Anaesthesiol Scand. 2003;47:1204-10.
14. Stockton P, Cohen-Mansfield J, Billig N. Mental status change in older surgical patients. Cognition, depression, and other comorbidity. Am J Geriatr Psychiatry. 2000;8:40-6.
15. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen PA. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International study of postoperative cognitive dysfunction. Acta Anaesthesiol Scand. 2000;44:1246-51.
16. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International study of postoperative cognitive dysfunction. Lancet. 1998;351:857-61.

17. Rasmussen LS, Steentoft A, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT. Benzodiazepines and postoperative cognitive dysfunction in the elderly. ISPOCD Group. International study of postoperative cognitive dysfunction. Br J Anaesth. 1999;83:585-9.
18. Silverstein JH, Steinmetz J, Reichenberg A, Harvey PD, Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction in patients with preoperative cognitive impairment: which domains are most vulnerable? Anesthesiology. 2007;106:431-5.
19. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. Acta Anaesthesiol Scand. 2003;47:260-6.
20. Moller JT. Randomized evaluation of pulse oxymetry in 20.802 patients. Peiroperative events and postoperative complications. Anesthesiology. 1993;78:436-44.
21. Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, de Jonghe JF, van der Ploeg T, van Gool WA, Eikelenboom P. Risk factors and prediction of postoperative delirium in elderly hip-surgery patients: implementation and validation of a medical risk factor model. J Am Geriatr Soc. 2006;54:817-22.
22. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Korttila K, et al. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. Anesthesiology. 2002;96:1351-7.
23. Culley DJ, Crosby G. Mechanisms of postoperative neurobehavioral deficits and stroke may differ. Anesth Analg. 2003;97:601; author reply 601.
24. Kat MG, Vreeswijk R, de Jonghe JF, van der Ploeg T, van Gool WA, Eikelenboom P, et al. Long-term cognitive outcome of delirium in elderly hip surgery patients. A prospective matched controlled study over two and a half years. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;26:1-8.
25. Avidan MS, Searleman AC, Storandt M, Barnett K, Vannucci A, Saager L, et al. Long-term cognitive decline in older subjects was not attributable to noncardiac surgery or major illness. Anesthesiology. 2009;111:964-70.
26. Silverstein JH, Timberger M, Reich DL, Uysal S. Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. Anesthesiology. 2007;106:622-8.
27. Wacker P, Nunes PV, Cabrita H, Forlenza OV. Postoperative delirium is associated with poor cognitive outcome and dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 2006;21:221-7.
28. Abildstrom H, Christiansen M, Siersma VD, Rasmussen LS. Apolipoprotein E genotype and cognitive dysfunction after noncardiac surgery. Anesthesiology. 2004;101:855-61.
29. Askar FZ, Cetin HY, Kumral E, Cetin O, Acarer A, Kosova B, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele and neurobehavioral status after on-pump coronary artery bypass grafting. J Card Surg. 2005;20:501-5.
30. Fodale V, Quattrone D, Trecroci C, Caminiti V, Santamaria LB. Alzheimer's disease and anaesthesia: implications for the central cholinergic system. Br J Anaesth. 2006;97:445-52.
31. Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, Ma D, Monaco C, Feldmann M, et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. Ann Neurol. 2010;68:360-8.
32. Kudoh A, Takase H, Katagai H, Takazawa T. Postoperative interleukin-6 and cortisol concentrations in elderly patients with postoperative confusion. Neuroimmunomodulation 2005;12:60-6.
33. Terrando N, Monaco C, Ma D, Foxwell BM, Feldmann M, Maze M. Tumor necrosis factor-alpha triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107:20518-22.
34. Hudson AE, Hemmings HC Jr. Are anaesthetics toxic to the brain? Br J Anaesth. 2011;107:30-7.
35. Xie Z, Dong Y, Maeda U, Alfille P, Culley DJ, Crosby G, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels. Anesthesiology. 2006;104:988-94.
36. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG, et al. Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. Stroke. 1987;18:700-7.
37. Billig N, Stockton P. Cognitive and affective changes after cataract surgery in an elderly population. Am J Geriatr Psychiatry. 1996;4:29-38.
38. Rasmussen LS, Christiansen M, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT. Do blood concentrations of neurone specific enolase and S-100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? ISPOCD Group. Br J Anaesth. 2000;84:242-4.
39. Goldstein MZ, Young BL, Fogel BS, Benedict RH. Occurrence and predictors of short-term mental and functional changes in older adults undergoing elective surgery under general anesthesia. Am J Geriatr Psychiatry. 1998;6:42-52.
40. Iohom G, Szarvas S, Larney V, O'Brien J, Buckley E, Butler M, et al. Perioperative plasma concentrations of stable nitric oxide products are predictive of cognitive dysfunction after laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg. 2004;99:1245-52, table of contents.
41. Gilberstadt H, Aberwald R, Crosbie S, Schuell H, Jimenez E. Effect of surgery on psychological and social functioning in elderly patients. Arch Intern Med. 1968;122:109-15.
42. Mullges W, Babin-Ebell J, Reents W, Toyka KV. Cognitive performance after coronary artery bypass grafting: a follow-up study. Neurology. 2002;59:741-3.
43. Potter GG, Plassman BL, Helms MJ, Steffens DC, Welsh-Bohmer KA. Age effects of coronary artery bypass graft on cognitive status change among elderly male twins. Neurology. 2004;63:2245-9.
44. Evered LA, Silbert BS, Scott DA, Maruff P, Laughton KM, Volitakis I, Cowie T, et al. Plasma amyloid beta42 and amyloid beta40 levels are associated with early cognitive dysfunction after cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2009;88:1426-32.
45. Selnes OA, Grega MA, Borowicz LM, Jr., Royall RM, McKhann GM, Baumgartner WA. Cognitive changes with coronary artery disease: a prospective study of coronary artery bypass graft patients and nonsurgical controls. Ann Thorac Surg. 2003;75:1377-84; discussion 1384-6.
46. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM, Jr., Bailey MM, Barry SJ, Zeger SL, et al. Is there cognitive decline one year after CABG? Comparison with surgical and nonsurgical controls. Neurology. 2005;65:991-9.
47. Jensen BO, Hughes P, Rasmussen LS, Pedersen PU, Steinbruchel DA. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a randomized trial. Circulation. 2006;113:2790-5.
48. Hammon JW, Stump DA, Butterworth JF, Moody DM, Rorie K, Deal DD, et al. Coronary artery bypass grafting with single cross-clamp results in fewer persistent neuropsychological deficits than multiple clamp or off-pump coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 2007;84:1174-8; discussion 1178-9.
49. van Dijk D, Spoor M, Hijman R, Nathoe HM, Borst C, Jansen EW, et al. Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery. JAMA. 2007;297:701-8.
50. Selnes OA, Grega MA, Bailey MM, Pham L, Zeger S, Baumgartner WA, et al. Neurocognitive outcomes 3 years after coronary artery bypass graft surgery: a controlled study. Ann Thorac Surg. 2007;84:1885-96.

ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX ISCHÉMIQUES ET HÉMORRAGIQUES

84 —

Vincent DEGOS, Ségolène MROZEK, Aymeric LUZI et Thomas GEERAERTS

Aujourd'hui, seule une faible proportion des accidents vasculaires cérébraux (AVC) est admise en réanimation. Le vieillissement de la population et la prise en charge de plus en plus agressive des patients les plus graves devraient conduire à une augmentation de l'admission de ces patients en réanimation. La décision d'une gestion thérapeutique intensive doit se fonder sur des critères anamnestiques, cliniques et radiologiques mais également intégrer les souhaits du patient et de sa famille, les handicaps et comorbidités antérieurs et enfin une estimation aussi objective que possible du devenir. S'il existe un ensemble de données identifiées qui permettent de juger de l'évolution, aucune ne peut servir indépendamment à la prise de décision de poursuite ou d'arrêt de la réanimation.

Épidémiologie et structures pour la prise en charge

Les AVC sont la seconde cause de mortalité au niveau mondial et la sixième cause en termes d'années de handicap. Les AVC représentent la majorité des causes de handicap moteur chez l'adulte et frappent environ 140 000 sujets par an en France et 750 000 sujets aux États-Unis. En France, ils représentent la première cause de handicap acquis de l'adulte, la seconde cause de démence et la troisième cause de mortalité. Le coût correspond à plus de 4 % des dépenses de santé dans les pays développés [1]. L'âge moyen de survenue est de 70 ans mais un AVC peut se produire à tout âge. La mortalité à 6 mois est de 30 à 40 %. Parmi les AVC, on distingue classiquement les infarctus cérébraux et les hématomes intracérébraux.

Les infarctus cérébraux représentent 85 % des AVC et les hémorragies cérébrales 15 % des AVC. Seulement 10 % des accidents ischémiques sont sous-tentoriels. La survenue d'une occlusion proximale de l'artère cérébrale moyenne, responsable des infarctus cérébraux dits « malins », concerne 10 % de l'ensemble des AVC. Les cardiopathies emboligènes représentent la première cause des accidents ischémiques constitués, suivie par l'athéromatose des grosses artères et l'atteinte des petites artères. Chez le sujet jeune de moins de 45 ans, des causes plus rares sont à rechercher (notamment une dissection artérielle) mais dans près de 30 % des cas, aucune cause précise ne peut être mise en évidence.

Les hémorragies intracérébrales spontanées peuvent être liées à une rupture de petits vaisseaux liée à l'hypertension artérielle ou à l'angiopathie amyloïde. Les causes dites secondaires sont les malformations vasculaires (malformations artérioveineuses, fistules durales, cavernomes, thromboses veineuses cérébrales), les anomalies de la coagulation (thrombopénies profondes, coagulations intravasculaires disséminées et prises d'anticoagulants) et les pathologies cérébrales sous-jacentes comme les tumeurs cérébrales et les thromboses veineuses cérébrales. L'incidence augmente avec l'âge, surtout au-delà de 55 ans, mais il existe également des facteurs génétiques. Chez les sujets d'origine africaine ou japonaise, l'incidence des hémorragies cérébrales est environ doublée par rapport au reste de la population. La mortalité à 30 jours des hémorragies cérébrales est évaluée entre 35 et 52 %, la moitié des décès survenant dans les 48 premières heures suivant l'AVC. Tout hématome non typique dans sa localisation ou survenant chez un sujet jeune non hypertendu doit faire rechercher une pathologie sous-jacente de type vasculaire ou hématologique nécessitant une prise en charge spécifique.

La multiplication des actes de neuroradiologie interventionnelle et de chirurgie décompressive fait qu'aujourd'hui, d'avantage de patients graves sont pris en charge dans les structures de réanimation. Les admissions en réanimation concernent surtout des patients âgés de moins de 60 ans, suite à un infarctus cérébral malin. Cependant, le vieillissement de la population s'accompagne d'un âge de survenue plus tardif que chez des sujets avec de bons états d'autonomie préalables et chez qui la question du bénéfice de la réanimation se pose. En 2010, des recommandations éditées par les sociétés de réanimation pour la prise en charge des AVC en réanimation ont pour la première fois été publiées [2].

L'impact sur le pronostic vital et fonctionnel de l'admission des patients souffrant d'un AVC au sein des unités neurovasculaires (UNV) est largement démontré [3]. Une revue récente confirme une réduction significative de la mortalité (3 % de réduction absolue), de la dépendance (5 % de réduction) et de l'institutionnalisation (2 % de réduction) quels que soient l'âge, le sexe ou la présentation clinique initiale [4]. La gestion multidisciplinaire dispensée par ces structures préviendrait le décès ou le handicap chez 50 patients pour 1000 accidents ischémiques traités, contre 6 pour 1000 pour l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et 4 pour 1000 pour l'acide acétylsalicylique (Aspirine®).

Partant de ce constat, existe-t-il une légitimité pour une gestion des AVCI graves par une structure de réanimation ? Les recommandations édictées par l'ESO (*European Stroke Organisation*) en 2008 distinguent deux entités : les UNV dites « primaires » qui réunissent les moyens humains, matériels et l'expertise nécessaires à la prise en charge de la majorité des AVC et les UNV « secondaires » qui ajoutent à ces compétences un plateau

médicochirurgical de technologie avancée (nouvelles méthodes diagnostiques et de rééducation, radiologie interventionnelle, chirurgie vasculaire et neurochirurgie). Une unité de réanimation est un composant essentiel de ce plateau technique permettant d'accueillir les malades ventilés et multidéfaillants en cas d'aggravation de la pathologie initiale ou au décours d'un geste chirurgi-cal par exemple.

Les travaux qui évaluent l'impact pronostique de la gestion par une équipe de neuroréanimation sont basés sur une méthodologie « avant-après ». Ainsi, l'instauration d'une équipe spécialisée en neuroréanimation permettait de réduire la mortalité et la durée de séjour intra-hospitalières chez une population hétérogène de cérébrolésés comprenant des sujets hospitalisés pour AVC [5] et chez un groupe de patients admis pour hémorragie intracérébrale [6]. Concernant l'accident ischémique grave, un gain en termes de durée d'hospitalisation et de retour au domicile semble se dessiner [7]. Toutefois ces données sont issues d'analyses rétrospectives dont les conclusions restent critiquables.

Accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI)

Facteurs pronostiques

Âge

Parmi l'ensemble des paramètres étudiés, l'âge apparaît comme le déterminant majeur du handicap et de la mortalité. Une étude britannique incluant 545 malades appariés à 330 sujets contrôles, montre une augmentation de mortalité d'un facteur 4,5 pour les 65-74 ans et 8,7 pour les plus de 85 ans en analyse multi-variée. Chez les plus de 80 ans, les risques relatifs de mortalité à 1 mois et 1 an sont respectivement 3,5 et 5 fois plus importants que pour le reste de la population d'étude et les sujets de moins de 60 ans ne présentent pas d'excès de mortalité dans une cohorte canadienne de 3631 malades.

Motif d'admission en réanimation

Le motif de l'admission en réanimation est un autre élément d'importance. L'issue semble en effet plus favorable lorsque le transfert en réanimation fait suite à une intubation pour une aggravation transitoire liée à un événement intercurrent plutôt qu'en raison d'une aggravation neurologique propre. La mise sous ventilation mécanique est identifiée dans les études comme un facteur indépendant de mortalité mais reste sujette à débat car, comme nous venons de le dire, les conséquences diffèrent selon les motifs de l'intubation. Une revue de 2005 fait état d'une mortalité à 1 an de 73 % chez les malades ventilés après accident cérébral ischémique avec, chez près d'un tiers des survivants, peu ou pas de séquelles, confortant l'idée qu'il existe une proportion non négligeable de patients graves qui évoluent favorablement [8].

Examen clinique

L'examen neurologique initial ainsi que l'évolution de celui-ci dans les premiers jours sont d'une importance capitale dans l'évaluation de la gravité et du pronostic. L'état de vigilance est le meilleur reflet de la gravité et le coma d'emblée ou à la phase aiguë soulève la question de la futilité de la mise en place d'une thérapeutique agressive. La mortalité à 30 jours est majorée d'un facteur 15 vis-à-vis des patients sans trouble de la vigilance au sein de la cohorte canadienne précitée [9].

La recherche des réflexes du tronc cérébral apporte également des informations fondamentales. En effet, l'abolition bilatérale du réflexe photomoteur et cornéen aurait une valeur prédictive positive de 100 % pour la mortalité à un an lors d'une étude prospective menée chez 58 patients ventilés. Et au sein d'une importante population de comateux (n = 346) composée à 35 % d'accidents ischémiques, la présence du réflexe photomoteur était associée au réveil dans 80 % des cas.

De même, le syndrome clinique déterminé par le territoire anatomique ischémié et le volume lésionnel conditionnent l'évolutivité. Si l'on ne considère que les accidents ischémiques sustentoriels, il est bien évident que les conséquences en termes de mortalité diffèrent entre un petit infarctus profond (lacune) et un infarctus sylvien total.

L'infarctus cérébral « malin », responsable des tableaux les plus sévères, entraîne le décès dans 50 à 80 % des cas selon les séries si aucun traitement chirurgical n'est entrepris. Sa définition diagnostique n'est pas consensuelle. Il est suspecté lorsque survient un déficit moteur hémicorporel associé, selon l'hémisphère atteint, à des troubles phasiques ou une héminégligence et à une déviation de la tête et des yeux homolatérale à la lésion. L'altération de la vigilance, en général d'installation rapidement progressive, est la conséquence de la majoration de l'œdème ischémique responsable d'un effet de masse sur les structures médianes puis d'un engagement temporal.

L'autre élément clé dans l'estimation pronostique est l'échelle du *National Institute of Health Stroke Score* (NIHSS) qui intègre l'évaluation du langage et dont trois des items sont dédiés à l'évaluation de la vigilance (Tableau 84-I). La reproductibilité intra- et interobservateur est excellente ainsi que la corrélation avec le volume de l'infarctus estimé en tomodensitométrie (TDM) cérébrale au septième jour. C'est de plus un indicateur fiable du devenir fonctionnel. Quatre-vingt pour cent des patients ayant un NIHSS compris entre 4 et 6 ne présentent pas ou peu de séquelles alors que 80 % décèdent ou sont porteurs d'un handicap lourd si ce score est ≥ 15/42 pour un infarctus touchant l'hémisphère droit ou ≥ 20/42 pour l'hémisphère gauche [10, 11]. Un score ≥ 15 est associé à un risque accru de transformation hémorragique, de décès et de dépendance après thrombolyse [12].

Il est ici essentiel de rappeler que le score de Glasgow n'a pas sa place dans l'évaluation de la sévérité des accidents cérébraux ischémiques car il s'agit d'un score validé uniquement pour l'évaluation des traumatisés crâniens.

La présence de comorbidités au moment de l'accident ischémique conditionne aussi le pronostic fonctionnel et vital des patients : 20 % ont un antécédent d'infarctus du myocarde, et 25 % des survivants décèderont d'un événement vasculaire.

Les accidents ischémiques d'origine cardio-emboliques sont aussi de moins bon pronostic : leurs taux de mortalité à 28 jours et à 1 an sont supérieurs d'environ 30 % par rapport aux accidents constitués d'autres étiologies. La fibrillation auriculaire est de plus un facteur indépendant de mauvais pronostic vital à un an quel que soit l'âge.

Imagerie

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de référence recommandé pour tous les accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Toutefois, du fait de la gravité clinique des

Tableau 84-I Échelle NIHSS.

1a. Niveau de conscience	**0** : vigilance normale, réponses aisées **1** : non vigilant, réveillable par des stimulations mineures pour répondre ou exécuter les consignes **2** : non vigilant, requiert des stimulations répétées pour maintenir son attention ; ou bien est obnubilé et requiert des stimulations intenses ou douloureuses pour effectuer des mouvements non automatiques **3** : répond seulement de façon réflexe ou totalement aréactif
1b. Questions : le patient est questionné sur le mois et son âge	**0** : réponses correctes aux deux questions **1** : réponse correcte à une question **2** : aucune réponse correcte
1c. Commandes : ouvrir et fermer les yeux, serrer et relâcher la main non parétique	**0** : exécute les deux tâches correctement **1** : exécute une tâche correctement **2** : n'exécute aucune tâche
2. Oculomotricité : seuls les mouvements horizontaux sont évalués	**0** : normal **1** : paralysie partielle ; le regard est anormal sur un œil ou les deux, sans déviation forcée du regard ni paralysie complète **2** : déviation forcée du regard ou paralysie complète non surmontée par les réflexes oculocéphaliques
3. Vision	**0** : aucun trouble du champ visuel **1** : hémianopsie partielle **2** : hémianopsie totale **3** : double hémianopsie, incluant cécité corticale
4. Paralysie faciale	**0** : mouvement normal et symétrique **1** : paralysie mineure (affaissement du sillon nasogénien ; sourire asymétrique) **2** : paralysie partielle : paralysie totale ou presque de l'hémiface inférieure **3** : paralysie complète d'un ou des deux côtés
5a. Motricité MSG : bras tendu à 90 ° en position assise, à 45 ° en décubitus durant 10 secondes	**0** : pas de chute **1** : chute vers le bas avant 10 secondes sans heurter le lit **2** : effort contre pesanteur possible mais le bras ne peut atteindre ou maintenir la position et tombe sur le lit **3** : aucun effort contre pesanteur, le bras tombe **4** : aucun mouvement
5b. Motricité MSD : bras tendu à 90 ° en position assise, à 45 ° en décubitus durant 10 secondes	**0** : pas de chute **1** : chute vers le bas avant 10 secondes sans heurter le lit **2** : effort contre pesanteur possible mais le bras ne peut atteindre ou maintenir la position et tombe sur le lit **3** : aucun effort contre pesanteur, le bras tombe **4** : aucun mouvement
6a. Motricité MIG : jambes tendues à 30 ° pendant 5 secondes	**0** : pas de chute **1** : chute avant 5 secondes, les jambes ne heurtant pas le lit **2** : effort contre pesanteur mais les jambes chutent sur le lit **3** : pas d'effort contre pesanteur **4** : aucun mouvement
6b. Motricité MID : jambes tendues à 30 ° pendant 5 secondes	**0** : pas de chute **1** : chute avant 5 secondes, les jambes ne heurtant pas le lit **2** : effort contre pesanteur mais les jambes chutent sur le lit **3** : pas d'effort contre pesanteur **4** : aucun mouvement
7. Ataxie : n'est testée que si elle est hors de proportion avec un déficit moteur	**0** : absente **1** : présente sur un membre **2** : présente sur deux membres
8. Sensibilité : sensibilité à la piqûre ou réaction de retrait après stimulation nociceptive	**0** : normale, pas de déficit sensitif **1** : hypoesthésie modérée : le patient sent que la piqûre est atténuée ou abolie mais a conscience d'être touché **2** : anesthésie: le patient n'a pas conscience d'être touché
9. Langage	**0** : normal **1** : aphasie modérée : perte de fluence verbale, difficulté de compréhension sans limitation des idées exprimées ou de la forme de l'expression **2** : aphasie sévère : expression fragmentaire, dénomination des objets impossible ; les échanges sont limités, l'examinateur supporte le poids de la conversation **3** : aphasie globale : mutisme ; pas de langage utile ou de compréhension du langage oral
10. Dysarthrie	**0** : normale **1** : modérée : le patient bute sur certains mots, au pire il est compris avec difficultés **2** : sévère : le discours est incompréhensible, sans proportion avec une éventuelle aphasie ; ou bien le patient est mutique ou anarthrique
11. Extinction et négligence	**0** : pas d'anomalie **1** : négligence ou extinction visuelle, tactile, auditive ou personnelle aux stimulations bilatérales simultanées **2** : héminégligence sévère ou extinction dans plusieurs modalités sensorielles ; ne reconnaît pas sa main ou s'oriente vers un seul hémi-espace

patients abordés dans ce chapitre, des difficultés liées au transport et au matériel, cet examen est souvent remplacé par le scanner (Figure 84-1). La taille de l'infarctus en IRM de diffusion (DWI) est un critère pronostique essentiel [13, 14]. Cette carac-téristique ne saurait se substituer seule aux indicateurs cliniques tels que l'âge ou la sévérité, mais parmi les modèles décrits pour prédire le devenir, ceux incluant la variable « Volume lésion-nel en DWI » sont plus puissants que ceux qui ne l'intègrent pas. Ainsi, un volume DWI > 145 mL avant la quatorzième heure était prédictif de l'évolution vers un œdème malin avec une sensibilité à 100 % et une spécificité à 94 % dans une étude portant sur 28 patients consécutifs atteints d'infarctus sylvien total sur une occlusion proximale de l'artère cérébrale moyenne (ACM) ou du siphon carotidien. De plus, ce volume lésionnel serait lié au risque de transformation hémorragique avec ou sans thrombolyse.

La présence de signes précoces d'ischémie dans plus de 50 % du territoire de l'ACM sur un scanner cérébral réalisé dans les 6 heures est un critère fiable de survenue d'un infarctus cérébral malin. Le déplacement de la glande pinéale ≥ 4 mm observé sur un scanner cérébral réalisé dans les 48 heures est associé au décès avec une un déplacement du septum pellucidum ≥ 12 mm avec un volume lésionnel estimé à plus de 400 mL, la probabilité de décès est de 100 %.

Le scanner cérébral de perfusion couplé à des séquences angiographiques participe de plus en plus à la sélection des patients pour la thrombolyse. Cette technique permet de surcroît, d'estimer la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui prédirait la survenue d'une transformation hémorragique ou d'un œdème malin avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 79 %. Toutefois, elle n'est pas considérée comme suffisamment fiable pour être utilisée en pratique courante.

Biomarqueurs

Une revue récente rappelle qu'aucun marqueur biologique n'a fait la preuve de sa pertinence dans l'évaluation pronostique des accidents ischémiques constitués [15].

Les indicateurs cardiaques tels que la troponine et le *Brain Natriuretic Peptid* (BNP) seraient corrélés à une évolution défavorable. Ceci probablement en raison d'une association avec l'étiologie cardio-embolique qui constitue par elle-même un critère de mauvais pronostic. De plus, ces modifications biologiques pourraient indiquer une dysfonction cardiaque préalable ou consécutive à l'accident ischémique.

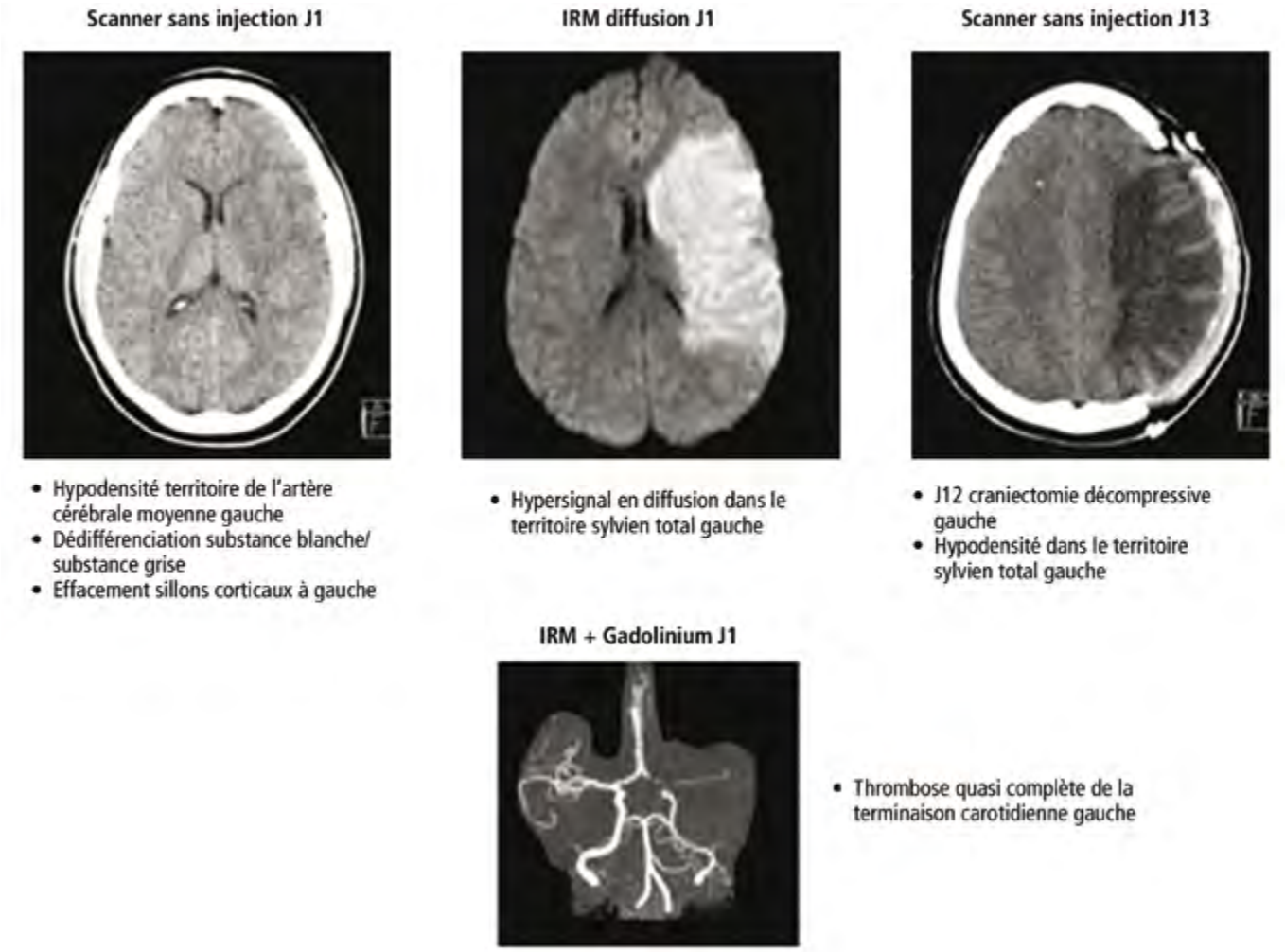


Figure 84-1 Accident vasculaire cérébral ischémique du territoire sylvien gauche par thrombose quasi complète de la terminaison carotidienne gauche et évolution.

La prédiction par les biomarqueurs de la récidive d'un AVC, du succès de la thrombolyse ou d'une transformation hémorragique ou enfin de la survenue d'un événement coronarien ne semble pas suffisamment fiable. Par ailleurs, les marqueurs de destruction du tissu glial ou neuronal tels que la protéine S100β ou le glutamate semblent prometteurs mais les preuves restent pour le moment insuffisantes.

Prise en charge spécifique des AVCI

Stratégies de reperfusion de l'ischémie aiguë cérébrale

La levée de l'occlusion vasculaire, due à un thrombus athéromateux ou fibrinocruorique, a pour objectif de restaurer une perfusion normale afin de limiter les conséquences et la durée d'une ischémie aiguë. Si l'on se réfère au concept du *time is brain*, celle-ci doit être la plus précoce possible. Elle peut être rediscutée à la lumière du bilan lésionnel préalable tiré de l'imagerie scannographique ou par IRM sur la base du *mismatch* qui parfois réoriente la stratégie thérapeutique [16].

La thrombolyse par voie intraveineuse par l'activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA) dans les 4 h 30 suivant l'accident ischémique demeure la seule approche validée et recommandée même si les stratégies multimodales semblent être des voies intéressantes mais non validées par des études randomisées d'envergure [17, 18]. On peut rappeler que les études concernant la thrombolyse intraveineuse montrent une amélioration du nombre de patients indépendants à 3 mois avec cependant une absence d'amélioration de la mortalité.

La tendance actuelle est à l'évaluation des performances des traitements qui reposent en grande partie sur la radiologie interventionnelle tels que la thrombolyse intra-artérielle ou la thrombectomie mécanique. Elles sont proposées à des patients sélectionnés et doivent être réalisées dans des centres dotés de plateaux techniques spécialisés en neuroradiologie interventionnelle. Leurs indications (issues d'un consensus de spécialistes) pour le moment s'appliquent dans les 6 heures suivant une occlusion proximale de l'ACM ou terminale de la carotide interne ou dans les 24 heures d'une obstruction du tronc basilaire [19, 20]. Les procédures de désobstruction endovasculaire ont été initialement tentées chez des patients avec occlusion du tronc basilaire. En raison du pronostic effroyable de ce type d'infarctus cérébraux du tronc cérébral, des délais plus longs sont acceptés (6-12 heures voire exceptionnellement 24 heures). Cependant, ces procédures doivent être débutées le plus tôt possible après le début des troubles de la vigilance.

Anti-agrégants plaquettaires

Les preuves issues de plus de 40 000 patients inclus au sein d'essais randomisés montrent que l'administration d'aspirine dans les 48 heures d'un accident ischémique cérébral améliore la morbi-mortalité [21, 22]. Cet effet est réel mais modeste puisqu'on observe une réduction de la mortalité et du handicap chez 12 patients traités sur 1000 accidents ischémiques au prix de 2 pour 1000 complications hémorragiques graves [23]. Son utilité se situe surtout dans la prévention de la récidive qui est évitée chez 7 patients pour 1000 traités [19]. Rappelons que ce traitement doit être débuté avec un délai de 24 heures en cas de thrombolyse préalable.

Anticoagulation précoce

L'ensemble des données sur l'administration précoce d'héparine non fractionnée (HNF) ou d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) n'est pas en faveur d'un bénéfice d'un tel traitement. En effet, les effets positifs sont contrebalancés par un taux élevé de complications hémorragiques. Une méta-analyse rapporte que pour 9 récidives ischémiques évitées, il existe 9 transformations hémorragiques chez 1000 patients traités. Malgré tout persiste un débat sur l'utilité d'une anticoagulation précoce dans certaines situations particulières (haut risque cardio-embolique, sténose carotidienne serrée avant chirurgie, dissection carotidienne). L'infarctus malin et l'hypertension artérielle sévère restent des contre-indications à l'anticoagulation précoce.

Traitement spécifique de l'œdème ischémique

On distingue classiquement l'œdème cytotoxique et l'œdème vasogénique dans la formation de l'œdème postischémique. L'**œdème cytotoxique** apparaît quelques minutes après le début de l'ischémie cérébrale du fait d'une défaillance énergétique et d'une dépolarisation membranaire d'origine anoxique aboutissant à l'accumulation de Na^+, et donc d'eau en intracellulaire. La rupture de BHE représente le facteur essentiel de la formation de l'**œdème vasogénique** à l'origine d'une fuite d'eau et de protéines du compartiment intravasculaire vers les secteurs interstitiels et intracellulaires. Elle survient plus tardivement et fait suite à un transport anormal du Na^+ vers le secteur extracellulaire.

L'impact de la reperfusion sur l'évolution de l'œdème reste débattu. Les effets bénéfiques ou délétères de la reperfusion semblent dépendre de la sévérité et de la durée de l'ischémie ainsi que de l'efficacité de la reperfusion. Il est intéressant de noter que l'absence totale de débit sanguin cérébral ne modifie pas le contenu en Na^+ et en eau du parenchyme cérébral, suggérant qu'un débit est nécessaire pour entraîner un œdème postischémique [24, 25]. Si la reperfusion se produit sur un tissu endommagé, l'augmentation de perméabilité vasculaire pourrait engendrer un œdème vasogénique.

Anti-œdémateux

MANNITOL

Il exerce un effet osmotique en drainant l'eau des espaces interstitiels et intracellulaires à travers la BHE. Théoriquement, son action dépend de l'intégrité de la BHE. L'effet pourrait être donc plus prononcé du côté sain, aggravant le mécanisme de l'engagement sous-falcique. L'accumulation de mannitol dans les tissus endommagés, à l'origine d'une inversion du gradient osmotique et d'une aggravation de l'œdème, a également été observée. Une analyse de la *Cochrane Review* rapporte que sur cinq essais, aucun ne permet d'affirmer qu'il existe un réel bénéfice à l'administration de mannitol dans cette indication [26]. La mortalité à 30 jours et à 1 an ne semble pas non plus être influencée par l'utilisation du mannitol si l'on se réfère à une étude observationnelle menée chez 805 patients. Toutefois, ces études ne se sont pas attachées à mesurer la réduction de l'œdème et de l'hypertension intracrânienne obtenue par l'administration du mannitol dans le cadre des accidents ischémiques hémisphériques. Certaines séries rapportent une augmentation de la pression de perfusion cérébrale et de la pression tissulaire en oxygène que ce soit du côté ischémique ou non ischémique après un bolus unique de 40 g.

L'utilisation du mannitol chez ces patients n'est fondée que sur des données expérimentales ou observationnelles mais semble pertinente s'il s'agit d'une dose unique visant une diminution transitoire de la pression intracrânienne dans l'attente d'un traitement complémentaire.

SÉRUM SALÉ HYPERTONIQUE

C'est une alternative au mannitol car, en plus de son effet osmotique et en cas de BHE intacte, il est complètement exclu du système nerveux central. Il entraîne par ailleurs une expansion volémique qui améliore potentiellement la perfusion cérébrale. Son utilisation dans l'hypertension intracrânienne liée aux traumatismes crâniens est beaucoup mieux documentée que celle survenant dans les suites d'un accident ischémique cérébral grave. Seules deux séries sur des petits effectifs montrent une réduction de la pression intracrânienne après échec du mannitol [27, 28]. La charge hydrosodée induite par l'administration de sérum salé hypertonique chez des sujets souvent âgés aux antécédents cardiovasculaires doit être prise en compte dans le risque de survenue d'un œdème pulmonaire.

GLYCÉROL

Autre agent anti-œdémateux, il a l'avantage d'être métabolisé après passage de la BHE, ce qui réduit le risque d'inversion du gradient osmotique. Son efficacité a été évaluée dans de nombreux essais dont une revue fait la synthèse [29]. Au total, sur 482 sujets traités versus 463 contrôles, il n'y a pas de baisse de la mortalité à court terme sauf si l'on s'intéresse à la sous-population des accidents ischémiques cérébraux. Cet effet disparaît à long terme de même que la réduction de l'incapacité. Son utilisation n'est donc pas recommandée.

CORTICOÏDES

Là encore, les conclusions des auteurs d'une revue Cochrane sont en faveur d'une insuffisance de preuve pour un éventuel bénéfice des corticoïdes dans la prise en charge de l'œdème postischémique [30]. Ils ne sont donc pas recommandés [3].

Barbituriques

Leur action sur la pression intracrânienne résulte d'une baisse de la consommation en oxygène du cerveau qui du fait du « couplage métabolique » entraîne une réduction du débit sanguin puis du volume sanguin cérébral. Son utilisation est sujette à caution du fait des complications associées telles que le risque accru d'infections, de dysfonction hépatique et ses effets hémodynamiques. Il existe peu de données dans le cadre des accidents ischémiques cérébraux graves et elles sont plutôt décevantes. Le seul essai prospectif non contrôlé rapporte chez 60 accidents ischémiques graves du territoire sylvien, une diminution de la pression intracrânienne chez 50 d'entre eux alors que l'osmothérapie et l'hyperventilation avaient échoué.

Hypothermie thérapeutique

Les effets neuroprotecteurs de l'hypothermie sont aujourd'hui bien documentés. La manipulation de la température est devenue un outil thérapeutique important chez les patients de neuroréanimation.

Six études de faisabilité de l'hypothermie modérée ont été conduites chez des patients présentant un accident ischémique cérébral grave. Elles ont toutes conclu à une faisabilité correcte y compris en cas d'association à la thrombolyse [31] et chez les patients conscients et non sédatés si l'hypothermie était modérée (environ 35,5 °C) [32]. En cas d'hypothermie plus profonde (32-33 °C), une sédation était à chaque fois associée. Le délai d'induction de l'hypothermie variait de 3 à 28 heures après le début des signes neurologiques, pour une durée allant de 6 heures à 72 heures.

Dans la plupart des études, l'hypothermie induisait une diminution significative de la pression intracrânienne. La période de réchauffement semble cruciale car elle expose au rebond de l'hypertension intracrânienne qui contribue potentiellement à l'aggravation des lésions. Un réchauffement progressif est préconisé (0,1 °C par heure) afin d'éviter ces poussées [33].

Les complications sont nombreuses avec, selon les séries, une incidence qui varie de 40 à 100 % pour l'hypotension artérielle, de 37 à 76 % pour la thrombopénie, de 11 à 50 % pour les pneumopathies et de 30 à 60 % pour les bradycardies.

Parmi ces études, le taux de mortalité s'échelonnait de 38 à 47 % ce qui est bien loin des 80 % de décès rapportés dans une série historique chez des patients victimes d'accidents ischémiques malins. De plus, le devenir des survivants semble favorable avec un index de Barthel (Tableau 84-II) à 3 mois entre 65 et 70 [34, 35] ou à 75 à 6 mois. Bien que ces résultats soient encourageants, ils doivent être modérés par l'ensemble des biais méthodologiques issus d'études préliminaires non contrôlées. Des preuves apportées par des essais randomisés contrôlés manquent encore.

Craniectomie décompressive

L'hémicraniectomie décompressive permet d'éviter l'engagement temporal d'un infarctus sylvien malin. Ces dernières années,

Tableau 84-II Index de Barthel.

Items	*Avec aide*	*Indépendant*
Alimentation (avec aide si nécessaire pour couper les aliments)	5	10
Transfert du fauteuil au lit et retour (peut s'asseoir dans son lit)	5-10	15
Toilette personnelle (se laver le visage, se coiffer, se raser, se laver les dents)	0	5
Transfert aux et des toilettes (y compris déshabillage, s'essuyer, tirer la chasse)	5	10
Se baigner seul	0	15
Marche en terrain plat (ou si marche impossible, utilisation du fauteuil roulant)	0	5
Monter et descendre les escaliers	5	10
Habillage (y compris nouer les lacets, attacher les fermetures)	5	10
Contrôle intestinal	5	10
Contrôle vésical	5	10
Total	-	-

Indicateurs de retour à domicile à 2 mois :
> 20 : les premiers jours
> 40 : au moment du transfert en centre de rééducation
> 60 à 3 mois
Seuils de l'index de Barthel :
> 60 : contrôle sphinctérien, toilette et alimentation seul, déplacement sans aide
> 85 : peut s'habiller, transfert lit fauteuil
> 100 : indépendance complète

l'utilisation de la chirurgie de décompression après accident ischémique malin a soulevé la question de l'utilité d'un geste agressif qui certes, permet de sauver la vie du patient mais parfois au prix d'un lourd handicap.

L'analyse poolée de trois essais thérapeutiques randomisés européens comparant une prise en charge médicale seule à l'hémicraniectomie décompressive a permis d'apporter des éléments de réponse. Un total de 93 patients ont été inclus en fonction de leur âge (18 à 60 ans), du score NIHSS (> 15), de l'altération de la vigilance, d'un infarctus de plus de 50 % au scanner cérébral ou de plus de 145 mL à l'IRM de diffusion et une chirurgie débutée dans les 48 heures. La chirurgie permettait une réduction de 50 % de la mortalité, une augmentation de 23 % du nombre de patients en vie avec un handicap résiduel modéré (Rankin 2 à 3) et de 51 % du nombre de patients avec un handicap résiduel modéré ou sévère (Rankin 2 à 4) [36]. Le score de Rankin modifié (mRS : *Modified Rankin Score*) est détaillé dans le Tableau 84-III.

Cette chirurgie, lorsqu'elle est réalisée précocement (dans les 48 heures et sans attendre les signes d'engagement) et appliquée à la population de ces essais thérapeutiques (c'est-à-dire, des sujets jeunes de moins de 55 à 60 ans et sans comorbidités sévères associées), n'augmente pas le nombre de patients sévèrement handicapés à un an de suivi (environ 5 %). L'âge jeune et le délai d'intervention < 48 heures sont les deux facteurs de meilleur pronostic.

La combinaison d'une hypothermie modérée (35 °C) et de l'hémicraniectomie décompressive versus la chirurgie seule dans les 24 heures d'un infarctus sylvien malin a fait l'objet d'une étude randomisée chez 25 sujets. Il existe une tendance en faveur de l'association de ce traitement mais la différence n'est pas statistiquement significative.

Il faut néanmoins garder à l'esprit certaines données avant de proposer un tel traitement. D'abord, bien que la chirurgie double la probabilité de survie avec peu de séquelles, le risque d'une incapacité sévère (Rankin à 4) est multiplié par dix. En pratique, il existe des réserves lors d'atteinte de l'hémisphère majeur avec troubles du langage et du comportement. Ainsi, l'hémicraniectomie droite est souvent privilégiée, bien que cette attitude soit aujourd'hui remise en cause. Enfin, l'opportunité de la réalisation de ce geste chez les plus de 60 ans ou après 48 heures d'évolution reste incertaine.

Traitements chirurgicaux de l'infarctus cérébelleux

Dans certaines localisations cérébelleuses isolées et présentant un aspect pseudotumoral avec un œdème périlésionnel, la résection chirurgicale cérébelleuse peut être une alternative pour éviter à la fois le risque d'hydrocéphalie aiguë et celui d'engagement cérébral.

Prise en charge en réanimation des AVCI

Les traitements mis en œuvre en neuroréanimation ont pour objectif de limiter l'extension de l'infarctus initial et l'apparition de lésions ischémiques secondaires ainsi que de prévenir, dépister ou contenir la survenue d'une hypertension intracrânienne. Ils s'appuient avant tout sur le dépistage et la prévention des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS). La pertinence de l'utilisation des outils habituels de monitorage dans le cadre des infarctus cérébraux graves en réanimation reste débattue.

Tableau 84-III Score de Rankin modifié.

0	Aucun symptôme
1	Pas d'incapacité en dehors des symptômes : activités et autonomie conservées
2	Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie
3	Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
4	Handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
5	Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de *nursing* permanent
6	Mort

Surveillance

Clinique

Lorsque le patient n'est pas comateux ni sédaté, l'évaluation clinique reste la pierre angulaire de la surveillance des patients cérébrolésés, quel que soit le motif d'admission. Dans le champ des accidents ischémiques cérébraux, l'échelle NIHSS est la plus pertinente pour quantifier une éventuelle aggravation. Celle-ci est parfois la conséquence d'une anomalie hémodynamique ou métabolique qui doit être recherchée.

Monitorage de la pression intracrânienne (PIC)

La présence d'une pression intracrânienne supérieure à 25 mmHg à la pose, dans les suites d'un accident ischémique malin, est corrélée à un pronostic défavorable. L'utilité d'un tel monitorage reste toutefois discutée du fait de l'absence de preuve d'une efficacité sur la survie. De plus, il est souvent constaté une aggravation clinique réelle en dehors de toute modification de la pression intracrânienne.

La mise en place de ce dispositif n'est pas sans danger. Le risque d'hématome intracérébral lié à la pose ou au retrait d'un capteur de pression intracrânienne est d'environ 2 à 4 %. Ce risque n'a par ailleurs pas été évalué après thrombolyse ou sous anticoagulation. Hormis dans les suites d'une chirurgie de décompression où la pose d'un capteur de pression controlatéral au site opératoire est recommandée [2], ses indications ne sont donc pas clairement définies. Elles doivent tenir compte de la sévérité de l'hypertension intracrânienne, des mesures thérapeutiques qui seront mises en œuvre et des complications potentielles. Une hémostase normale est nécessaire à l'utilisation d'un tel monitorage. La thrombolyse reste une contre-indication absolue à la mise en place d'un capteur intracérébral de pression, tant que l'hémostase n'est pas normalisée.

Neuro-imagerie

Chez les patients de réanimation, la surveillance est souvent basée sur le scanner cérébral du fait des contraintes inhérentes à l'IRM. Toutefois, de nombreuses publications soulignent ses limites pour le dépistage d'une hypertension intracrânienne, dont la prédiction reste difficile y compris en examinant les signes scannographiques classiques que sont la disparition des sillons corticaux, la présence d'un engagement sous-falcique, ou la dédifférenciation substance blanche/substance grise. Le risque d'hypertension intracrânienne

est multiplié par trois en cas de citernes de la base comprimées ou absentes. De plus, elle peut survenir en cas de TDM jugée normale et inversement, des modifications scannographiques ne s'accompagnent pas toujours de changements de pression intracrânienne. Une surveillance basée sur des scanners répétés sans arguments cliniques apparaît donc non rentable, très consommatrice de temps et dangereuse du fait du transport qu'elle impose au patient.

Échographie-Doppler transcrânien

Cet examen est, avant tout, reconnu comme extrêmement sensible pour la recherche d'une baisse de la pression de perfusion cérébrale. Il est non invasif, réalisable au lit du malade mais présente comme principale limite le fait d'être opérateur-dépendant. Il permet de juger précisément du retentissement hémodynamique d'une hypertension intracrânienne, consécutive par exemple à une « poussée » d'œdème ischémique. Il permet de déceler précocement et avec précision les malades qui vont évoluer vers un œdème malin lors d'accident ischémique cérébral. L'échographie transcrânienne apporte des informations sur le déplacement latéral du 3e ventricule qui permet de quantifier le déplacement de la ligne médiane. Chez 42 sujets victimes d'un infarctus hémisphérique, Gerriets a montré que lorsque ce dernier était supérieur à 2,5 mm à 16 heures de l'AVC, supérieur à 3,5 mm à 24 heures, supérieur à 4 mm à 32 heures et supérieur à 5 mm à 40 heures, le décès survenait dans 100 % des cas si la chirurgie de décompression n'était pas entreprise [37]. Ces données pourraient permettre de dépister une aggravation au lit du malade et ainsi de cibler les patients éligibles à la chirurgie.

Oxygénation et ventilation mécanique

La ventilation mécanique a pour but de prévenir de l'hypoxémie qui, si elle n'est pas corrigée, aggrave les lésions ischémiques cérébrales. La détérioration de la vigilance observée après un accident ischémique cérébral grave s'accompagne d'une obstruction des voies aériennes avec en conséquence une hypoxémie, une hypoventilation et des pneumopathies d'inhalation. L'augmentation de leur incidence en cas de coma justifie une protection des voies aériennes. Cependant, il n'existe pas de preuve dans la littérature de l'efficacité de cette stratégie.

L'utilisation de haut volume courant étant impliquée dans l'augmentation de l'incidence du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) chez les patients de neuroréanimation, la ventilation protectrice doit être la règle [38, 39].

L'oxygène en tant que thérapie visant à limiter les conséquences de l'ischémie fait l'objet d'une attention particulière. Les capacités de l'oxygénothérapie hyperbare (OHB) et de l'oxygénothérapie normobare hyperoxique (ONH) à réduire la taille de l'infarctus sont encourageantes mais n'ont pu être démontrées que chez l'animal à ce jour [40, 41]. Cette diminution de la taille de l'infarctus est d'autant plus significative si la thrombolyse permet une revascularisation. De plus, le taux de transformations hémorragiques est moindre dans le groupe ONH ou OHB associé à la thrombolyse par rapport au rt-PA seul [40]. Les études cliniques sont décevantes et pâtissent de leurs petits effectifs. L'ONH présente moins de contraintes et de désagréments que l'OHB. Administrée dans les 12 h de l'accident ischémique, elle permet une amélioration du NIHSS à 4 heures et 24 heures mais pas à 3 mois. Cette même équipe mène actuellement une étude comparative, randomisée visant à évaluer le bénéfice de ces traitements, devant inclure 240 sujets et dont les résultats sont attendus.

Les objectifs de capnie doivent être dans les valeurs normales ($PaCO_2$ entre 35 et 40 mmHg). En effet, l'hypocapnie entraîne une diminution du volume sanguin cérébral, du débit sanguin cérébral par vasoconstriction et donc de la pression intracrânienne. Mais cet effet est en général transitoire et peut aggraver le volume de l'infarctus [42]. Il existe également un risque de rebond de la pression intracrânienne par vasodilatation lorsque la $PaCO_2$ revient à la normale.

La ventilation mécanique chez le patient cérébrolésé n'est pas un objectif thérapeutique en elle-même, mais plutôt un traitement adjuvant qui doit avoir pour but une prévention de l'hypoxémie et le maintien d'une normocapnie. Il est probable que son bénéfice ne soit jamais clairement démontré. Toutefois, même s'il n'existe pas d'étude randomisée démontrant un bénéfice de la ventilation mécanique chez les patients présentant un AVC grave, il paraît raisonnable de recommander l'intubation et la ventilation mécanique quand un état comateux s'installe, que l'hématose n'est pas assurée par une oxygénothérapie classique et lorsque le pronostic neurologique est suffisamment favorable pour envisager un bénéfice à une réanimation intensive.

Neurosédation

La sédation permet de contrôler de nombreux facteurs participant aux agressions secondaires qui seront détaillés dans un autre chapitre.

Aucune stratégie de neuroprotection pharmacologique n'a démontré une réelle efficacité. À noter que le préconditionnement par sévoflurane permet une réduction de la taille de l'infarctus et de l'apoptose au cours d'une ischémie cérébrale transitoire provoquée chez le rat. Cet effet est retrouvé au 3e jour mais non au 7e ou au 14e jours [43]. D'autres agents « neuroprotecteurs » tels que le clométhiazole, activateur des récepteurs GABAa ou le NXY-059 qui piège les radicaux libres oxygénés n'ont pas apporté le bénéfice attendu sur le devenir clinique des malades.

Équilibre hémodynamique

Il existe peu de certitudes concernant la façon dont doivent être gérées les modifications tensionnelles à la phase aiguë. Les patients présentant les chiffres les plus élevés et les plus bas dans les 24 premières heures sont ceux qui ont la plus grande probabilité de détérioration clinique précoce et d'évolution défavorable à distance. La vulnérabilité du territoire ischémié et la menace sur la zone de pénombre en cas de chute de la pression de perfusion cérébrale ont conduit à un principe de non-intervention sur une hypertension artérielle à moins que celle-ci ne dépasse 220 mmHg de pression artérielle systolique et 120 mmHg de diastolique [19]. Avant et après thrombolyse, il est communément admis qu'il faut maintenir une pression artérielle inférieure à 185 mmHg afin de réduire le risque de transformation hémorragique [19] (Tableau 84-IV). Toutefois, il n'existe pas de preuves suffisamment solides pour affirmer que la modification pharmacologique de la pression artérielle intervienne sur le pronostic des accidents ischémiques cérébraux [44].

Contrôle glycémique

L'hyperglycémie, qui survient dans 60 % des cas après un AVCI, même en l'absence de diabète préalable, est clairement identifiée comme associée à un mauvais pronostic. En réanimation polyvalente, l'éventuel bénéfice d'un contrôle strict de la glycémie

Tableau 84-IV Objectifs tensionnels des accidents cérébraux vasculaires ischémiques et hémorragiques à la phase aiguë.

	AVC ischémique	*AVC hémorragique*
Traitement fibrinolytique	PAS < 185 mmHg PAD < 110 mmHg	
Pas d'antécédent d'HTA	PAS < 220 mmHg PAD < 120 mmHg	PAS < 160 mmHg PAD < 95 mmHg
Antécédent d'HTA ou d'hypertrophie ventriculaire gauche		PAS < 180 mmHg PAS < 120mmHg

HTA : hypertension artérielle ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique.

(80 mg/dL à 110 mg/dL) prête toujours à polémique. En neuroréanimation, les données actuelles montrent une absence de différence sur l'évolution entre ces deux stratégies [45].

L'étude britannique GIST pour Glucose Insuline Stroke Trial est le plus important essai contrôlé réalisé à ce jour chez les patients victimes d'accidents ischémiques cérébraux [46]. Elle a permis d'inclure 933 patients randomisés en un groupe insulinothérapie intensive versus un groupe placebo. Le critère principal de mortalité à trois mois ne différait pas entre les groupes mais l'effectif prévu au départ n'avait pu être atteint en raison d'un rythme trop lent d'inclusions.

Épilepsie

La fréquence rapportée des crises comitiales à la phase aiguë des AVC varie de 2 à 23 % selon les séries [19, 20]. Elles surviennent plus fréquemment dans les 24 premières heures et sont souvent partielles, secondairement généralisées. Une crise d'épilepsie généralisée peut être source d'augmentation de la pression intracrânienne et constitue un facteur aggravant. Cependant, il n'existe pas à ce jour de preuve en faveur d'une prévention médicamenteuse primaire ou secondaire [47]. Il est toutefois recommandé de donner un traitement anti-épileptique après une crise d'épilepsie dans le cadre d'un accident ischémique cérébral [2].

Accident vasculaire cérébral hémorragique (AVCH)

Facteurs de risque

Traitements anticoagulants

Les traitements anticoagulants multiplient par dix le risque d'hémorragie intracérébrale. Le traitement par acide acétylsalicylique (Aspirine®), qui diminue la fréquence des accidents ischémiques cérébraux, augmente également le nombre d'hémorragie intracérébrale. Les patients traités par antivitamine K (AVK), estimés à plus de 600 000 personnes en France, présentent un fort risque de complication hémorragique. Les hémorragies intracérébrales sont une des complications les plus graves de l'anticoagulation orale au long court. Elles représentent 10 % des complications hémorragiques des AVK et la quasi-totalité des complications mortelles. L'association de l'acide acétylsalicylique à un traitement par AVK double le risque d'hémorragie intracérébrale par rapport au risque du traitement par AVK. De plus, celles survenant chez les patients sous anticoagulants sont plus importantes et ont une mortalité supérieure. La surmortalité générée par la prise d'AVK est fortement dose-dépendante. Le surdosage en AVK reste le facteur de risque le plus important de survenue d'hémorragie intracérébrale. Chez les patients prenant au long cours des AVK, l'âge, l'anticoagulation d'initiation récente, un *International Normalized Ratio* (INR) fluctuant et élevé et une pathologie cérébrovasculaire associée, sont les facteurs de risque principaux d'hémorragie intracérébrale.

Elles sont aussi une des complications graves mais peu fréquentes de la thrombolyse associée à l'héparinothérapie après infarctus du myocarde. L'incidence est évaluée entre 0,4 à 1,3 % après une administration de rt-PA. Dans les deux tiers des cas, ils surviennent rapidement dans les 6 premières heures et leur localisation est essentiellement lobaire (Figure 84-2). Une hypertension artérielle aiguë non contrôlée avant la perfusion de rt-PA, la survenue d'arythmies ventriculaires et l'hypofibrinogénémie ont été identifiées comme des facteurs de risque d'hémorragies intracérébrales lors de l'administration de rt-PA.

La complication la plus redoutée de la thrombolyse des accidents ischémiques cérébraux est la survenue d'une hémorragie intracérébrale symptomatique (transformation hémorragique). Son incidence varie de 6 à 11 % en fonction des protocoles employés pour la thrombolyse intraveineuse (versus 0,6 à 3 % dans les groupes placebo) [48]. Les transformations hémorragiques liées au traitement thrombolytique sont le plus souvent très volumineuses, et sont à l'origine d'une invalidité majeure dans 50 à 75 % des cas. Les analyses secondaires des essais sur le rt-PA ont permis d'identifier les facteurs de risque de transformation hémorragique grave après l'administration de rt-PA. Ces facteurs sont l'âge, un traitement par acide acétylsalicylique et une hypodensité étendue sur le scanner initial [49].

Autres facteurs de risque médicaux

Après la prise d'anticoagulants, l'hypertension artérielle est le facteur de risque le plus important d'hémorragie intracérébrale. Environ 60 à 70 % des cas peuvent être attribués à l'hypertension artérielle et son contrôle en diminue l'incidence. Typiquement, les hémorragies intracérébrales liées à l'hypertension artérielle surviennent dans les noyaux gris centraux (putamen, thalamus, noyau caudé) (Figure 84-3).

L'alcoolisme chronique, le tabagisme et le diabète sont également reconnus comme facteurs de risques d'accident vasculaire cérébral hémorragique.

Facteurs pronostiques

Les trois facteurs les plus fréquemment associés à un mauvais pronostic neurologique sont le volume de l'hématome, la présence d'une hémorragie ventriculaire et une altération de la conscience. Le score ICH (*Intra Cranial Hemorrhage*) associant des données cliniques et scannographiques permet ainsi de déterminer le pronostic des malades [50]. Le volume de l'hématome apparaît comme étant un des facteurs le plus important. Le volume d'un hématome peut être calculé de deux manières. La première méthode est de mesurer l'hématome à l'aide d'une reconstruction obtenue grâce à un scanner spiralé. La seconde méthode est un calcul à l'aide de mesure simple des trois axes de l'hématome par la formule : (A × B × C / 2) où A, B et C sont les diamètres de

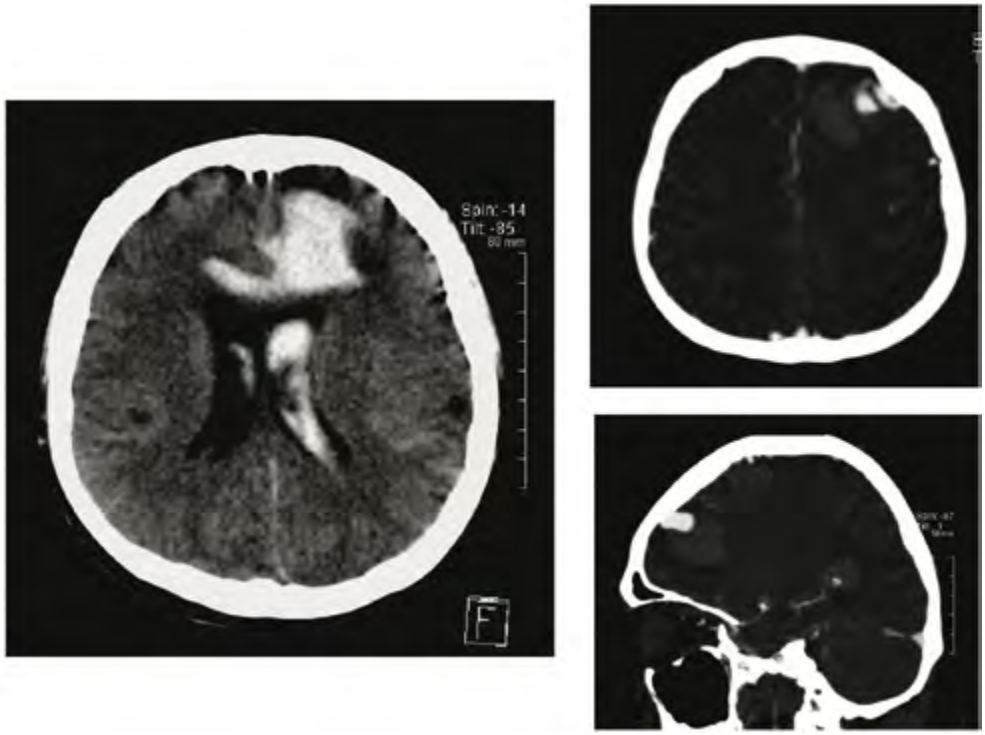


Figure 84-2 Scanner cérébral d'une patiente présentant un accident vasculaire hémorragique lobaire frontal gauche, lié à une rupture de la malformation artérioveineuse visible sur l'angioscanner cérébral (partie gauche de la figure).

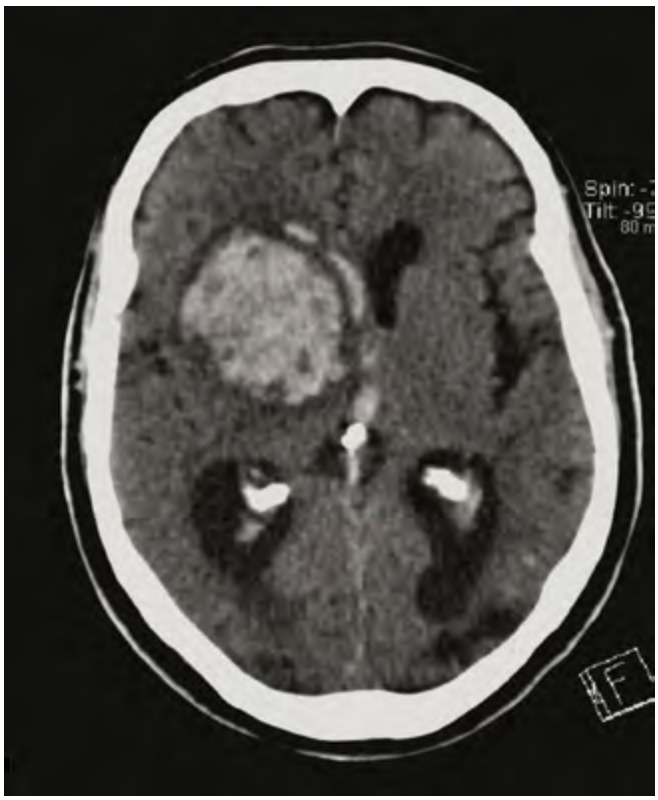


Figure 84-3 Scanner cérébral d'un patient hypertendu présentant un accident vasculaire hémorragique profond droit.

l'hématome. En pratique, il est facile de mesurer les deux plus grands diamètres de l'hématome sur une planche de scanner (A et B) et de multiplier le nombre de planches où l'hématome est présent par l'épaisseur des coupes pour obtenir la valeur C (l'épaisseur de coupe est habituellement de 5 mm).

Il est maintenant clairement établi que le volume de l'hématome n'est pas stable à la phase initiale du saignement. Son volume poursuit une augmentation dans les heures qui suivent l'hémorragie initiale. Dans les 3 heures qui suivent le début des symptômes, environ 38 % des patients ont une augmentation de volume de plus de 33 %. Après les 24 premières heures, le volume de l'hématome reste stable. Ces données montrent qu'il existe une fenêtre thérapeutique pour prévenir l'évolution du saignement pendant les premières heures qui suivent l'hémorragie cérébrale.

Prise en charge spécifique des AVCH

Les particularités de la prise en charge portent principalement sur la gestion de l'anticoagulation, de la pression artérielle et parfois de l'hypertension intracrânienne.

Traitement hémostatique précoce

RESTAURATION D'UNE COAGULATION NORMALE

La gravité de l'hémorragie cérébrale et le risque lié à l'augmentation du volume de l'hématome pendant les premières heures expliquent la recommandation formelle de tous les auteurs d'antagoniser en urgence l'effet des AVK, avant même le résultat des

tests de coagulation. L'objectif de l'antagonisation est de maintenir l'INR en dessous de 1,5. Cette valeur est estimée suffisante pour éviter tout risque de resaignement, même si aucune étude n'a réellement évalué cette limite. De plus, ce niveau de coagulation autorise, en fonction des indications, une prise en charge neurochirurgicale.

Dans le cas d'une hémorragie intracérébrale sous AVK, la recommandation en France est l'administration concomitante en urgence de vitamine K et de facteurs vitamine K-dépendants. Cette association est la plus efficace pour la gestion de toute complication hémorragique sous AVK [51]. Les doses recommandées sont de 5 mg par voie intraveineuse pour la vitamine K associée au complexe prothrombinique (PPSB) à 25 UI/kg (soit 1 mL/kg) par voie intraveineuse lente (en 15 min soit 4 mL/min). Deux sociétés commercialisent en France des solutions de PPSB : le Kaskadyl® (LFB) et l'Octaplex® (Octapharma). Ce sont des médicaments dérivés du sang, soumis à l'exigence de la traçabilité. Ils contiennent des concentrations variables de facteurs vitamine K-dépendants. Leur efficacité et leur tolérance n'ont jamais été comparées. Après l'administration des PPSB, il est recommandé de faire un contrôle immédiat de l'INR ainsi que 6 à 12 heures après l'administration et de vérifier le taux plaquettaire sur l'hémogramme. L'administration conjointe de vitamine K est essentielle. La demi-vie du facteur VII étant de 5 heures, le relai des facteurs exogènes des PPSB par une sécrétion endogène est nécessaire. Comme l'administration de vitamine K est active dès la 5e heure sur la sécrétion endogène des facteurs vitamine K-dépendants, il est primordial d'administrer de manière conjointe la vitamine K et les PPSB.

L'administration de plasma frais congelés (PFC) ne trouve pas d'indication dans cette situation dans la mesure où l'administration de PPSB correspond exactement au déficit en facteur généré par les AVK, que l'attente nécessaire pour décongeler les PFC peut être déterminante et que le risque de surcharge par la transfusion de grand volume n'est pas nulle. La seule indication des PFC dans ce cadre est un antécédent de thrombopénie immuno-allergique à l'héparine, les PPSB contenant en effet, une faible quantité d'héparine. Dans cette situation bien précise, certains auteurs discutent même la mise en route d'un traitement de facteur VII activé.

Malgré toutes les preuves sur l'efficacité et la nécessité de l'utilisation rapide de l'association PPSB + vitamine K, il semble que, dans de nombreuses situations, les recommandations internationales ne soient pas respectées. En 2001, une étude de pratique française montrait que seulement 29 % des patients présentant une hémorragie grave sous AVK recevaient un traitement associant concentrés de facteurs et vitamine K, et seulement 50 % des patients admis pour une hémorragie intracérébrale étaient traités par concentrés de facteurs. Les doses moyennes utilisées (15 UI/kg^{-1}) étaient par ailleurs inférieures aux recommandations en vigueur. Il est enfin surprenant de constater une utilisation encore large des PFC dans l'antagonisation des AVK, et ce malgré des études cliniques d'efficacité et de recommandations précises sur la nécessité d'utilisation des concentrés de facteurs de coagulation.

Lorsqu'une hémorragie cérébrale apparaît sous traitement par héparine (HNF ou HBPM), le sulfate de protamine permet d'antagoniser rapidement l'anticoagulation. La dose de sulfate de protamine à injecter correspond, en règle générale, à la quantité d'HNF ou d'HBPM injectée au cours des 4 heures précédentes. La posologie est de 1 mg de sulfate de protamine (soit 100 unités anti-héparine ou UAH) pour 100 unités d'héparine. Lorsque l'héparine est administrée par voie intraveineuse continue, il est facile de calculer, d'après le débit horaire de la seringue électrique, le nombre d'unités à neutraliser par le sulfate de protamine. Lorsque l'héparine est injectée par voie sous-cutanée, l'évaluation de la dose de sulfate de protamine à injecter est plus difficile à déterminer. Si l'injection a été réalisée dans les 4 heures précédentes, il semble justifié d'appliquer la règle de calcul précédente : 100 UAH neutralisant 100 U d'héparine. Si l'injection date de 6 heures voire plus, il est probablement prudent de diminuer (de moitié environ) cette posologie théorique de sulfate de protamine. L'attitude doit intégrer la notion de durée de vie de la molécule et, le cas échéant, les résultats biologiques disponibles.

En revanche, l'attitude est moins claire pour les patients traités par anti-agrégants plaquettaires. Compte tenu du délai nécessaire à l'obtention de concentrés plaquettaires dans certaines structures, et du manque de données permettant de montrer leur efficacité, la transfusion de concentrés plaquettaires est très dépendante des centres. Dans le cas d'une prise en charge neurochirurgicale d'hémorragie intracérébrale survenant sous anti-agrégants plaquettaires, elle apparaît alors recommandée et si possible sans retarder la chirurgie.

TRAITEMENT HÉMOSTATIQUE PAR LE FACTEUR VII ACTIVÉ

Le rationnel d'un traitement hémostatique précoce pour limiter l'extension immédiate de l'hémorragie cérébrale étant clairement établi, le facteur VII activé (Novoseven®) recombinant (rFVIIa) pourrait avoir une indication. Mayer et al. ont rapporté lors d'une étude prospective randomisée contrôlée avec administration de rFVIIa dans les 4 premières heures suivant le début des signes cliniques, une diminution de moitié de l'augmentation du volume de l'hématome chez des malades ne recevant pas de traitement anticoagulant. Dans le groupe placebo, 32 % des patients avaient une augmentation du volume de l'hématome de plus de 33 % soit de 12,5 mL. Ils rapportent également une diminution de la mortalité chez les patients traités, bien que cela n'était pas un critère d'efficacité défini a priori. La même équipe par la suite a mené une étude multicentrique, randomisée sur un plus grand effectif. Ils retrouvent alors un effet sur la taille de l'hématome sans différence en termes de mortalité [52]. D'autres études sont nécessaires avant de promouvoir l'utilisation du facteur VII activé dans les AVCH. Toutefois, dans le cas d'antécédent de thrombopénie immuno-allergique à l'héparine avec difficultés pour rapidement récupérer des PFC, la prescription du facteur VII activé pourrait alors être envisagée.

QUAND REPRENDRE LES ANTICOAGULANTS ?

Le risque de récidive après un premier accident vasculaire cérébral hémorragique est estimé à 4 % avec une prépondérance de resaignement pour les localisations hémisphériques. La reprise de l'anticoagulation doit donc prendre en compte deux éléments : le bénéfice attendu de l'anticoagulation et les risques identifiés de cette reprise.

- **Les prothèses valvulaires mécaniques** : les risques de la reprise de l'anticoagulation sont peu ou pas dépendants de l'indication initiale du traitement anticoagulant. Parmi les indications reconnues des AVK, l'arrêt prolongé d'une anticoagulation efficace pour les prothèses valvulaires mécaniques (PVM) présente un risque non négligeable de thrombose valvulaire et de phénomènes emboliques. Une méta-analyse rapporte une incidence des

accidents thrombo-emboliques valvulaires à 4 % chez les patients porteurs de PVM non anticoagulés. Ce risque est ramené à 1 % en cas de traitement par AVK, alors que le risque hémorragique global n'est que de 1 %. Les autres études s'intéressant au problème des PVM démontrent la faisabilité et l'innocuité d'une reprise des AVK à distance de l'hémorragie cérébrale chez les patients porteurs de PVM. Une seule étude s'intéresse à la reprise précoce d'une anticoagulation par héparine intraveineuse dans les 36 heures suivant l'hémorragie, sans mettre en évidence de resaignement précoce [53]. Toutes ces données incitent à une reprise systématique de l'anticoagulation orale après une hémorragie intracérébrale sous AVK chez les malades porteurs de PVM. La durée de la fenêtre thérapeutique reste à déterminer, une à deux semaines d'arrêt des anticoagulants semblant être un compromis acceptable. Le risque thrombotique des PVM en position mitrale, supérieur au risque des PVM aortiques, n'a jamais été étudié dans un tel contexte.

- **Les autres indications d'AVK :** en ce qui concerne les autres indications d'AVK (pathologies thrombo-emboliques artérielles ou veineuses), il n'existe pas ou peu d'arguments pour définir un algorithme spécifique. Devant le risque non négligeable de resaignement après hémorragie intracérébrale, certains auteurs proposent un arrêt définitif de l'anticoagulation en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire lorsque la localisation de l'accident vasculaire est hémisphérique et une reprise lorsque la localisation touche les noyaux gris centraux [54]. Par ailleurs, il existe un risque important de récidive de thrombophlébite profonde chez les malades à risque dans le premier mois suivant une hémorragie intracérébrale. Ce risque diminue (< 10 %) après le premier mois. L'absence de reprise d'anticoagulation dans un contexte de thrombophlébite récente expose donc à un risque majeur de récurrence.

La reprise de l'anticoagulation après hémorragie intracérébrale reste un élément difficile à apprécier. Il s'agira le plus souvent d'une décision au cas par cas, multidisciplinaire, en prenant en compte le bénéfice de l'anticoagulation et le risque de récurrence hémorragique. La reprise de l'anticoagulation doit être systématique mais sans urgence à distance de l'épisode aigu chez les patients porteurs de PVM dans un délai de 8 à 15 jours, peut-être plus précocement en ce qui concerne les PVM mitrales. Dans les autres indications, la reprise des AVK doit être plus discutée et la substitution par un traitement anti-agrégant plaquettaire peut être évoquée. La seule indication d'une reprise très précoce de l'anticoagulation semble être les accidents thrombo-emboliques veineux récents (moins de un mois), pour lesquels une héparinothérapie intraveineuse doit être entreprise dans les 48 heures suivant l'accident vasculaire cérébrale hémorragique.

TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

De nombreuses études rapportent une corrélation entre la sévérité de l'hypertension artérielle et un mauvais pronostic neurologique des hémorragies intracérébrales. La pression artérielle moyenne (PAM) conditionnant la perfusion cérébrale, il existe en théorie un risque de diminution de perfusion des zones dites de pénombre entourant l'hématome. Des études animales rapportent une conservation du débit sanguin cérébral autour de l'hématome après hémorragie intracérébrale. Chez l'homme, une étude avec réalisation d'IRM chez des patients présentant des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ne met pas en évidence de zone de pénombre à la périphérie de l'hématome [55]. Il semble donc que, contrairement à l'accident ischémique, la notion de zone de pénombre ou d'hypoperfusion périlésionnelle ne soit pas valide dans l'hémorragie intracérébrale. Les recommandations actuelles sont ainsi de traiter de manière agressive une hypertension artérielle sévère. Certains préconisent un objectif de PAM entre 100 et 120 mmHg [56]. Les traitements anti-hypertenseurs doivent présenter une demi-vie courte afin de pouvoir rapidement modifier la tension artérielle. Les experts de la Société de réanimation de langue française (SRLF) et de la Société française d'anesthésie-réanimation (Sfar) recommandent depuis 2010, chez le patient hypertendu connu ou porteur d'une hypertrophie ventriculaire gauche, de traiter l'hypertension artérielle si, à plusieurs reprises, la pression artérielle systolique (PAS) est mesurée supérieure à 180 mmHg et/ou la pression artérielle diastolique (PAD) supérieure à 120 mmHg (« accord fort »). En l'absence d'antécédent d'hypertension artérielle, ils recommandent de traiter l'hypertension artérielle si la PAS est mesurée à plusieurs reprises supérieure à 160 mmHg et/ou la PAD supérieure à 95 mmHg (« accord fort ») [2] (*voir* Tableau 84-IV).

PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION INTRACRÂNIENNE ET TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le traitement de l'hypertension intracrânienne ne présente pas de particularités dans l'hémorragie intracérébrale. L'osmothérapie par sérum salé hypertonique à 20 % (à la dose de 40 mL en 20 minutes) ou mannitol à 20 % (250 à 500 mL en 20 minutes) semble être le traitement le plus rapide et le plus efficace lors de signes d'engagement. La prise en charge des ACSOS n'est pas spécifique aux hémorragies cérébrales. Elle doit être particulièrement contrôlée à la phase aiguë. De plus, les recommandations concernant la mise en route d'une protection des voies aériennes supérieures associée à une ventilation mécanique sont définies comme pour les autres troubles neurologiques par un score de Glasgow inférieur ou égal à 7.

La particularité de la prise en charge des hémorragies intracérébrales graves est la discussion au cas par cas d'une indication chirurgicale. L'indication d'une évacuation chirurgicale est portée lorsqu'il existe un effet de masse responsable du déficit ou du trouble de conscience. Cette relation de cause à effet est souvent difficile à affirmer expliquant la variabilité des indications en fonctions de l'opérateur. Parmi les indications consensuelles d'intervention chirurgicale figurent le drainage ventriculaire d'une hydrocéphalie aiguë compliquant ou non une inondation ventriculaire et les hémorragies cérébelleuses avec signes de compression du tronc cérébral. Dans cette dernière indication, il est montré qu'une localisation vermienne ou une hydrocéphalie aiguë à l'admission sont des facteurs indépendants d'aggravation neurologique.

Pour les autres malades, les indications sont discutées au cas par cas. L'étude STICH est la seule étude prospective randomisée de grande échelle ayant tenté d'évaluer l'intérêt de la chirurgie dans l'hémorragie intracérébrale. Cette étude randomisée de 1033 patients vus dans les 72 premières heures entre chirurgie précoce et traitement médical n'a pas montré de bénéfice à la chirurgie. La randomisation des malades avait été effectuée après exclusion des malades justifiant, d'après les chirurgiens, d'une intervention en urgence et des malades présentant la rupture d'une malformation vasculaire cérébrale. L'analyse des sous-groupes montre une tendance à un bénéfice de la chirurgie

lorsque l'hématome est superficiel (≤ 1 cm de la surface corticale) ou lobaire (par rapport à un hématome des noyaux gris centraux) [57]. Ainsi, les patients jeunes ayant une hémorragie superficielle et des signes d'engagement font partie des malades pouvant bénéficier d'une prise en charge chirurgicale. En ce qui concerne les malades présentant des hématomes lobaires liés à une rupture d'anévrysme sylvien, une discussion devra être engagée entre le neurochirurgien et le radiologue interventionnel afin de déterminer la meilleure stratégie pour à la fois éviter tout resaignement par le sac anévrysmal et gérer l'effet de masse exercé par l'hématome.

Par ailleurs, les experts rapportent que l'hémicraniectomie décompressive n'est pas recommandée dans le traitement de l'hémorragie cérébrale (« accord fort »). Elle peut être discutée dans l'hypertension intracrânienne secondaire à un œdème vasogénique et/ou une hémorragie intracrânienne compliquant une thrombose veineuse cérébrale et s'aggravant malgré une héparinothérapie efficace (« accord fort ») [2].

À noter que les patients présentant des signes d'hypertension intracrânienne au scanner, ou a fortiori des troubles de la conscience ou une hypertension artérielle sévère, doivent être surveillés de manière très étroite. L'aggravation neurologique est souvent très rapide (hydrocéphalie, resaignement) et peut nécessiter une intervention neurochirurgicale en urgence. L'amélioration neurologique postopératoire évolue souvent aussi vite que l'a été la dégradation.

Thromboses veineuses cérébrales

Les thromboses veineuses cérébrales (TVC) sont une pathologie rare qui représente environ 1 % de l'ensemble des AVC, le plus souvent des sujets jeunes [58, 59]. Il existe une légère prédominance féminine avec un pic chez la femme jeune (contraception orale associée au tabagisme, post-partum). La présentation clinique peut être trompeuse et la suspicion de ce diagnostic nécessite de réaliser en urgence les examens utiles afin de ne pas retarder la prise en charge thérapeutique. Les études les plus récentes retrouvent une évolution favorable dans environ 80 % des cas et la mortalité est actuellement estimée à 8,3 % [59].

Présentation clinique et facteurs de risque

Contrairement aux thromboses d'origine artérielle qui s'installent brutalement, le mode d'installation des TVC est extrêmement variable. Dans l'étude ISCVT [58, 59], l'installation des signes était subaiguë (> 48 h, moins de 30 jours) dans 55 % des cas, aiguë (< 48 heures) dans 37 % des cas et chronique (> 30 jours) dans 7 % des cas. Les TVC ont une présentation clinique très variée associant soit des signes d'hypertension intracrânienne secondaire à l'interruption du drainage veineux, soit des signes focaux traduisant une complication cérébrale (œdème focal, hématome intracérébral ou infarctus veineux), soit les deux. Les céphalées représentent le symptôme le plus fréquent et concernent près de 90 % des patients dans certaines séries [60, 61]. Les crises comitiales partielles ou généralisées peuvent être le premier signe (environ 15 % des cas) et surviennent chez 40 % des patients au cours de l'évolution. Les troubles de la conscience peuvent être présents. Ils sont néanmoins rarement inauguraux. Deux tableaux septiques sont particulièrement sévères. La thrombophlébite du sinus caverneux (ophtalmoplégie douloureuse, chémosis et ptosis) est particulièrement à redouter en cas de staphylococcie maligne de la face [62, 63]. Le syndrome de Lemière qui fait suite à une angine ou une pharyngite à *F. necrophorum,* entraîne la formation de trombi septiques dans les veines de voisinage, avec extension locorégionale et métastases septiques.

Examens paracliniques diagnostiques et préthérapeutiques

Un bilan biologique standard associé à un bilan inflammatoire est réalisé en première intention. Certaines études montrent que les D-dimères peuvent être normaux dans environ un quart des cas de TVC où la symptomatologie est frustre, résumée à des céphalées isolées [65]. L'augmentation de la pression intracrânienne est fréquente car trouvée chez plus de 80 % des patients ayant une TVC [58]. Les anomalies, non spécifiques, de la cytologie du LCR pouvant se rencontrer au cours d'une TVC sont une pléïocytose lymphocytaire modérée, associée à une discrète hyperprotéinorachie. L'étude du LCR par ponction lombaire peut être néanmoins tout à fait normale. Elle reste contre-indiquée avant l'imagerie cérébrale et en cas de signes de localisations neurologiques.

Le scanner cérébral non injecté peut apporter des arguments pour le diagnostic de TVC. Une hémorragie méningée, un œdème cérébral peuvent parfois s'y associer. Le scanner reste normal dans 20 % des cas de TVC, un examen normal n'excluant pas le diagnostic [66]. Après injection de produit de contraste (angioscanner en temps veineux), on peut mettre en évidence des signes indirects, tels que le classique signe du delta vide [67]. L'IRM cérébrale (associée à une angio-IRM au temps veineux) constitue l'examen de choix pour faire le diagnostic de thrombose veineuse cérébrale [68-70]. La thrombose veineuse est par ailleurs multiple dans 60 % des cas [58]. L'IRM permet également de mieux analyser les lésions parenchymateuses associées à la TVC.

Traitements spécifiques

L'anticoagulation curative vise notamment à prévenir l'extension de la thrombose [68]. Ce traitement constitue la pierre angulaire du traitement des TVC, y compris lorsqu'il y a des lésions cérébrales hémorragiques [71]. Le traitement repose sur l'héparine non fractionnée ou sur l'héparine de bas poids moléculaire, relayée par antivitamine K (AVK). En cas d'hémorragie initiale (présente dans 40 % des TVC lors du diagnostic) [58], une imagerie cérébrale de contrôle est réalisée dans les premiers jours pour s'assurer de l'absence d'aggravation sous anticoagulants. L'objectif est une anticoagulation efficace pendant une durée est de 9 à 12 mois en cas de TVC sans cause trouvée lors du bilan étiologique [64]. Enfin, elle peut être poursuivie au long court si une coagulopathie est objectivée. Les traitements thrombolytiques in situ dans le sinus ou la thrombectomie n'ont pas été évalués dans de larges séries et seuls quelques cas cliniques ou petites séries rapportent ces techniques. En pratique, elles restent une alternative discutable dans les centres spécialisés en cas d'aggravation clinique rapide sous traitement anticoagulant [64].

Le traitement de la cause de la TVC, notamment d'une cause infectieuse locale, est bien sûr essentiel et nécessite une antibiothérapie adaptée et si nécessaire une prise en charge chirurgicale de drainage. Un traitement anticomitial doit être instauré en cas de crise convulsive [72], en particulier en cas de lésion parenchymateuse associée à la TVC.

Décision de limitation et d'arrêt des thérapeutiques actives

Le devenir fonctionnel étant particulièrement difficile à préciser au départ, une décision de limitation peut intervenir une fois la réanimation entreprise surtout lorsque l'évolution devient défavorable. L'ensemble des éléments participant à la discussion sur l'utilité d'une réanimation active initiale, basée sur une évaluation de la personne, de ses souhaits, de son mode de vie, de ses antécédents et handicaps préalables, intégrés aux paramètres cliniques et paracliniques, sont les mêmes que pour une réflexion concernant un abandon des thérapeutiques actives.

Toutefois, aucun modèle ne semble suffisamment prédictif pour aider à lui seul à effectuer ce choix difficile. Par exemple, pour les accidents ischémiques cérébraux, une échelle visant à prédire la récupération fonctionnelle selon trois niveaux de probabilité et basée sur le score NIHSS, le volume de l'infarctus en diffusion et le temps entre le début des symptômes et l'IRM, montrait une sensibilité de seulement 77 % pour une spécificité de 88 % [73]. D'autres modèles semblent plus précis au premier abord avec une probabilité de décès ou de handicap sévère de 95 % à 30 jours mais avec un intervalle de confiance compris entre 30 et 80 % [8].

La prise de décision sur le degré d'engagement thérapeutique doit être collégiale et faire appel si possible à un expert extérieur. Elle intervient après avoir délivré une information claire et loyale aux proches du patient et pris en compte leur volonté sans pour autant les impliquer en tant qu'acteurs de ce choix.

Conclusion

Le réanimateur a un rôle fondamental dans la prise en charge des patients souffrant d'un AVC grave à la phase aiguë. L'optimisation de la filière de soins afin de réduire le délai entre l'apparition des symptômes et les premiers soins spécialisés est un défi quotidien. Elle permet d'offrir, à une large majorité, un accès aux nouvelles avancées de prise en charge intra-hospitalière. L'introduction de traitements lourds, dont la réanimation et la neurochirurgie font partie, doit faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire entre anesthésistes-réanimateurs, neurologues vasculaires, neurochirurgiens et neuroradiologues interventionnels. Une prise en charge « agressive » de ces patients est probablement associée à une amélioration du pronostic. La prise en charge en réanimation à la fois pour une surveillance rapprochée et la mise en place de traitements spécifiques prend donc ici toute sa place.

BIBLIOGRAPHIE

1. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. Lancet. 2008;371:1612-23.
2. Bollaert PE, Vinatier I, Orlikowski D, Meyer P. Prise en charge de l'accident vasculaire cérébral chez l'adulte et l'enfant par le réanimateur (nouveau-né exclu), (hémorragie méningée exclue). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française, avec la participation du Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP), de la Société française neurovasculaire (SFNV), de l'Association de neuro-anesthésie et réanimation de langue française (ANARLF), de l'Agence de la biomédecine (ABM). Réanimation. 2010.
3. HAS-Santé. Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce. 2009.
4. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Stroke unit trialists' collaboration. Cochrane Database Syst Rev. 2000;CD000197.
5. Suarez JI, Zaidat OO, Suri MF, Feen ES, Lynch G, Hickman J, et al. Length of stay and mortality in neurocritically ill patients: impact of a specialized neurocritical care team. Crit Care Med. 2004;32:2311-7.
6. Diringer MN, Edwards DF. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. Crit Care Med. 2001;29:635-40.
7. Bershad EM, Feen ES, Hernandez OH, Suri MF, Suarez JI. Impact of a specialized neurointensive care team on outcomes of critically ill acute ischemic stroke patients. Neurocrit Care. 2008;9:287-92.
8. Holloway RG, Benesch CG, Burgin WS, Zentner JB. Prognosis and decision making in severe stroke. JAMA. 2005;294:725-33.
9. Saposnik G, Hill MD, O'Donnell M, Fang J, Hachinski V, Kapral MK. Variables associated with 7-day, 30-day, and 1-year fatality after ischemic stroke. Stroke. 2008;39:2318-24.
10. Adams HP, Jr., Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR. Baseline nih stroke scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the trial of org 10172 in acute stroke treatment (toast). Neurology. 1999;53:126-31.
11. Wijdicks EF. Management of massive hemispheric cerebral infarct: is there a ray of hope? Mayo Clin Proc. 2000;75:945-52.
12. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Davalos A, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study (sits-most). Stroke. 2008;39:3316-22.
13. Lovblad KO, Baird AE, Schlaug G, Benfield A, Siewert B, Voetsch B, et al. Ischemic lesion volumes in acute stroke by diffusion-weighted magnetic resonance imaging correlate with clinical outcome. Ann Neurol. 1997;42:164-70.
14. Thijs VN, Lansberg MG, Beaulieu C, Marks MP, Moseley ME, Albers GW. Is early ischemic lesion volume on diffusion-weighted imaging an independent predictor of stroke outcome? A multivariable analysis. Stroke. 2000;31:2597-602.
15. Whiteley W, Chong WL, Sengupta A, Sandercock P. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review. Stroke. 2009;40:e380-9.
16. Mishra NK, Albers GW, Davis SM, Donnan GA, Furlan AJ, Hacke W, et al. Mismatch-based delayed thrombolysis: A meta-analysis. Stroke. 2010;41:e25-33.
17. IMS II Trial Investigators. The interventional management of stroke (IMS) II study. Stroke. 2007;38:2127-35.
18. Ernst R, Pancioli A, Tomsick T, Kissela B, Woo D, Kanter D, et al. Combined intravenous and intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Stroke. 2000;31:2552-7.
19. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis. 2008;25:457-507.
20. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American heart association/American stroke association stroke council, Clinical cardiology council, Cardiovascular radiology and intervention council, and the atherosclerotic peripheral vascular disease and quality of careoutcomes in research interdisciplinary working groups: the American academy of neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Circulation. 2007;115:e478-534.

21. Cast: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. Cast (chinese acute stroke trial) collaborative group. Lancet. 1997;349:1641-9.
22. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet. 1997;349:1569-81.
23. Sandercock P, Gubitz G, Foley P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2003. CD000029.
24. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. Lancet Neurol. 2007;6:258-68.
25. Schaller B, Graf R. Cerebral ischemia and reperfusion: the pathophysiologic concept as a basis for clinical therapy. J Cereb Blood Flow Metab. 2004;24:351-71.
26. Bereczki D, Liu M, do Prado GF, Fekete I. Mannitol for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2001;CD001153.
27. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of hypertonic (10 %) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. Stroke. 2002;33:136-40.
28. Schwarz S, Schwab S, Bertram M, Aschoff A, Hacke W. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. Stroke. 1998;29:1550-5.
29. Righetti E, Celani MG, Cantisani T, Sterzi R, Boysen G, Ricci S. Glycerol for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2004;CD000096.
30. Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2002;CD000064.
31. Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, Meyer BC, Gomes JA, Cruz-Flores S, et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ictus-l): final results. Stroke. 2010;41:2265-70.
32. Kammersgaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS, Reith J, Weber U, Olsen TS. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling. A case-control study: the Copenhagen Stroke Study. Stroke. 2000;31:2251-6.
33. Kollmar R, Schwab S. Ischaemic stroke: acute management, intensive care, and future perspectives. Br J Anaesth. 2007;99:95-101.
34. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. Stroke. 2001;32:2033-5.
35. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. Stroke. 1998;29:2461-6.
36. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. Lancet Neurol. 2007;6:215-22.
37. Gerriets T, Stolz E, Konig S, Babacan S, Fiss I, Jauss M, et al. Sonographic monitoring of midline shift in space-occupying stroke: an early outcome predictor. Stroke. 2001;32:442-7.
38. Pelosi P, Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Anzueto A, Putensen C, Raymondos K, et al. Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients. Crit Care Med. 2011;39:1482-92.
39. Mascia L, Langosch D. Evidence that late-endosomal snare multimerization complex is promoted by transmembrane segments. Biochim Biophys Acta. 2007;1768:457-66.
40. Sun L, Zhou W, Mueller C, Sommer C, Heiland S, Bauer AT, et al. Oxygen therapy reduces secondary hemorrhage after thrombolysis in thromboembolic cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 2010;30:1651-60.
41. Veltkamp R, Sun L, Herrmann O, Wolferts G, Hagmann S, Siebing DA, et al. Oxygen therapy in permanent brain ischemia: potential and limitations. Brain Res. 2006;1107:185-91.
42. Stocchetti N, Maas AI, Chieregato A, van der Plas AA. Hyperventilation in head injury: a review. Chest. 2005;127:1812-27.
43. Codaccioni JL, Velly LJ, Moubarik C, Bruder NJ, Pisano PS, Guillet BA. Sevoflurane preconditioning against focal cerebral ischemia: inhibition of apoptosis in the face of transient improvement of neurological outcome. Anesthesiology. 2009;110:1271-8.
44. Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC). Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2001;CD000039.
45. Green DM, O'Phelan KH, Bassin SL, Chang CW, Stern TS, Asai SM. Intensive versus conventional insulin therapy in critically ill neurologic patients. Neurocrit Care. 2010;13:299-306.
46. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the uk glucose insulin in stroke trial (gist-uk). Lancet Neurol. 2007;6:397-406.
47. Kwan J, Wood E. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2010;CD005398.
48. Schellinger PD, Fiebach JB, Mohr A, Ringleb PA, Jansen O, Hacke W. Thrombolytic therapy for ischemic stroke - A review. Part I: Intravenous thrombolysis. Crit Care Med. 2001;29:1812-8.
49. Larrue V, von Kummer RR, Muller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). Stroke. 2001;32:438-41.
50. Hemphill JC, 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. Stroke. 2001;32:891-7.
51. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin k antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126:204S-33S.
52. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med. 2008;358:2127-37.
53. Leker RR, Abramsky O. Early anticoagulation in patients with prosthetic heart valves and intracerebral hematoma. Neurology. 1998;50:1489-91.
54. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. Stroke. 2003;34:1710-6.
55. Schellinger PD, Fiebach JB, Hoffmann K, Becker K, Orakcioglu B, Kollmar R, et al. Stroke MRI in intracerebral hemorrhage: is there a perihemorrhagic penumbra? Stroke. 2003;34:1674-9.
56. Mayer SA, Rincon F. Treatment of intracerebral haemorrhage. Lancet Neurol. 2005;4:662-72.
57. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. Lancet. 2005;365:387-97.
58. Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke. 2004;35:664-70.
59. Canhao P, Ferro JM, Lindgren AG, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. Stroke. 2005;36:1720-5.
60. Khealani BA, Wasay M, Saadah M, Sultana E, Mustafa S, Khan FS, et al. Cerebral venous thrombosis: a descriptive multicenter study of patients in pakistan and middle east. Stroke. 2008;39:2707-11.
61. Crassard I, Bousser MG. headache in patients with cerebral venous thrombosis. Paris: Rev Neurol. 2005;161:706-8.
62. Ebright JR, Pace MT, Niazi AF. Septic thrombosis of the cavernous sinuses. Arch Intern Med. 2001;161:2671-6.

63. Levine SR, Twyman RE, Gilman S. The role of anticoagulation in cavernous sinus thrombosis. Neurology. 1988;38:517-22.
64. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Jr., Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011;42:1158-92.
65. Crassard I, Soria C, Tzourio C, Woimant F, Drouet L, Ducros A, et al. A negative D-Dimer assay does not rule out cerebral venous thrombosis: a series of seventy-three patients. Stroke. 2005;36:1716-9.
66. Crassard I, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. Rev Med Interne. 2006;27:117-24.
67. Chiras J, Bousser MG, Meder JF, Koussa A, Bories J. CT in cerebral thrombophlebitis. Neuroradiology. 1985;27:145-54.
68. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. N Engl J Med. 2005;352:1791-8.
69. Lafitte F, Boukobza M, Guichard JP, Hoeffel C, Reizine D, Ille O, et al. MRI and MRA for diagnosis and follow-up of Cerebral Venous Thrombosis (CVT). Clin Radiol. 1997;52:672-9.
70. Selim M, Fink J, Linfante I, Kumar S, Schlaug G, Caplan LR. Diagnosis of cerebral venous thrombosis with echo-planar t2*-weighted magnetic resonance imaging. Arch Neurol. 2002;59:1021-6.
71. Einhaupl K, Bousser MG, de Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, Masuhr F, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. Eur J Neurol. 2006;13:553-9.
72. Masuhr F, Busch M, Amberger N, Ortwein H, Weih M, Neumann K, et al. Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venous and sinus thrombosis. Eur J Neurol. 2006;13:852-6.
73. Baird AE, Dambrosia J, Janket S, Eichbaum Q, Chaves C, Silver B, et al. A three-item scale for the early prediction of stroke recovery. Lancet. 2001;357:2095-9.

85 — ADMISSION EN RÉANIMATION DES PATIENTS D'ONCO-HÉMATOLOGIE

Élie AZOULAY et Groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique (GRRR-OH)

Le nombre de patients vivant avec un cancer augmente. L'augmentation de l'espérance de vie de la population générale, l'efficacité du dépistage et la diminution de la mortalité des malades soignés contribuent à cette augmentation. L'incidence de cancer (ajustée sur l'âge) est aux États-Unis de 534 pour 100 000. En Europe, 3 191 600 cas de cancers ont été diagnostiqués et 1 703 000 décès de cancers ont été constatés en 2006. En 2005, plus de 100 000 cas d'hémopathies malignes ont été diagnostiqués aux États-Unis et près de 230 000 l'ont été en Europe. Entre 1975 et 2004, l'espérance de vie des pathologies malignes toutes confondues est passée de 50 à 66 % à cinq ans, mais l'espérance de vie à cinq ans dans le cancer bronchique n'est passée que de 13 à 16 % [1].

L'utilisation de chimiothérapie intensive [2] et de thérapeutiques ciblées a permis un grand nombre de guérisons, le prix à payer étant l'augmentation de la toxicité des traitements, ainsi que de la susceptibilité accrue aux infections banales ou opportunistes [3]. De fait, le nombre de malades admis en réanimation a augmenté [4]. La prise en charge de malades cancéreux en réanimation nécessite une connaissance de la pathologie tumorale et de ses défaillances d'organe spécifiques. Elle bénéficie aussi d'une collaboration étroite avec les oncologues et les hématologues.

Les patients OH ont une mortalité supérieure de celle des patients sans comorbidité. Cependant, la mortalité des malades cancéreux n'est pas plus grande que celle des patients porteurs d'autres comorbidités comme la cirrhose et l'insuffisance cardiaque ou respiratoire [5]. De plus, la survie est substantielle, y compris chez les malades les pus graves [6].

Il est fréquent que soit discuté le bien-fondé de la réanimation et des thérapeutiques actives chez les malades OH [7]. Il se pose aussi la question de savoir si la chimiothérapie peut être administrée chez des malades recevant de la ventilation mécanique, des amines ou de la dialyse [8, 9]. De plus, au vu de la mortalité des patients en défaillance multiviscérale [4, 6], la question se pose aussi de savoir quel est le bon moment pour décider de l'admission en réanimation.

Dans le cancer bronchique, l'admission en réanimation est justifiée par le cancer lui-même dans la moitié des cas (obstruction tumorale), ou pour complication infectieuse, cardiovasculaire ou mécanique [10]. Les patients sont adressés, soit dans des services de réanimation médicale ou oncologique [11], soit dans des structures de réanimation de services d'oncologie thoracique et il est probable que les pratiques d'admission soient différentes d'un centre à l'autre.

Cette revue a pour objectif de rappeler les résultats les plus récents de la littérature sur le pronostic des patients OH admis en réanimation. Il ne s'agit pas d'une revue systématique de la littérature mais d'une analyse interprétative de celle-ci afin d'induire le débat et la discussion. Les principaux messages qui seront abordés sont les suivants :

1) la survie après admission en réanimation augmente, mais reste marginale dans certains sous-groupes ;

2) les critères de proposition (par les oncologues et hématologues) et d'admission (par les réanimateurs) en réanimation sont perfectibles, voire parfois antagonistes. Ils sont aussi très peu évalués. Nous plaidons pour le développement de critères larges d'admission en réanimation, tout en ayant le souci de ne pas refuser une admission qui pourrait bénéficier à un patient, mais aussi de ne pas réaliser d'acharnement thérapeutique ni de violer les préférences et les valeurs de malades pour lesquels l'absence de projet curatif indique une prise en charge palliative basée sur le confort ;

3) enfin, nous voulons ici exprimer l'urgence qu'il y a à clarifier le projet thérapeutique depuis le début du séjour en réanimation. Nous pensons aussi utile de rappeler que pour les patients arrivés en réanimation tardivement, au stade de défaillance multiviscérale, les réanimateurs n'ont pas de projet thérapeutique. Ceci est important pour les patients, leurs proches et pour les équipes de réanimation qui doivent savoir les objectifs de l'admission en réanimation. Dans le cas d'une réanimation palliative, les objectifs sont de respecter le confort et la dignité des patients dans le cadre d'un séjour le plus bref possible. La réanimation n'est en effet pas l'endroit où doivent mourir tous les malades d'oncologie ou d'hématologie.

Résultats de la réanimation chez les patients d'oncologie et d'hématologie : les dix vérités (Tableaux 85-I et 85-II)

Amélioration de la survie à court terme

Plusieurs études comparant deux périodes de temps montrent une augmentation de la survie au cours de la dernière décennie [12-14] (Figure 85-1). De plus, des études de cohorte rapportent des mortalités hospitalières inférieures par rapport aux études publiées dans les années 1990 [12, 15-17]. La survie après

Tableau 85-I Pronostic des patients d'oncologie et d'hématologie admis en réanimation : les dix vérités.

1	Augmentation de la survie à court terme après la réanimation
2	Les facteurs pronostiques classiques ne sont plus valides
3	Les cliniciens ont une meilleure compréhension des défaillances d'organe
4	Certains groupes de patients gardent une mortalité élevée et inchangée
5	Les critères de sélection utilisés sont peu fiables
6	Trois jours de réanimation sont recommandés avant de décider du projet thérapeutique (réanimation d'attente)
7	Trouver un équilibre entre le recours aux traitements non invasifs et le risque de retarder le traitement optimal
8	Favoriser une collaboration rapprochée avec les oncologues et hématologues afin d'enrichir les connaissances mutuelles et d'améliorer le pronostic du patient
9	Encourager une admission précoce en réanimation
10	Une fois le malade admis en réanimation, toutes les thérapeutiques doivent être entreprises, y compris la chimiothérapie anticancéreuse

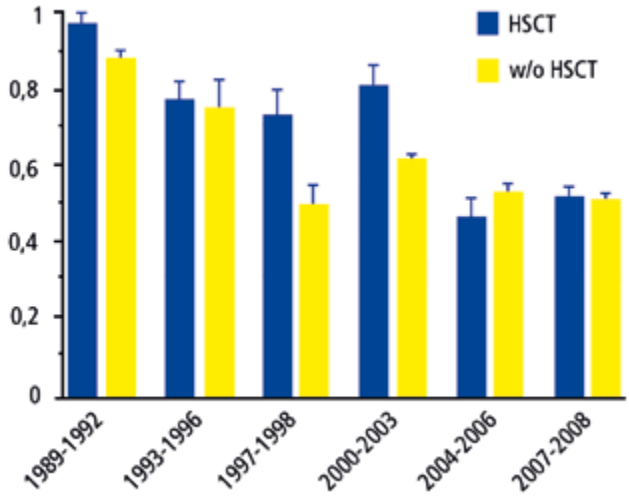


Figure 85-1 Évolution de la mortalité des patients d'onco-hématologie admis en réanimation au cours des deux dernières décennies.
En jaune, mortalité des patients d'onco-hématologie non greffés (w/o HSCT) par année de publication. En bleu, mortalité des patients greffés de moelle (HSCT) par année de publication.

Tableau 85-II Avancées récentes dans la prise en charge des patients d'onco-hématologie en réanimation.

1	Admission plus facile en réanimation
2	Ventilation non invasive
3	Stratégie diagnostique dans l'insuffisance respiratoire aiguë
4	Prévention du syndrome de lyse tumorale
5	Prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë
6	Nouveaux agents antifongiques
7	Politique transfusionnelle optimisée
8	Reconnaissance de la toxicité des traitements
9	Compréhension des défaillances d'organe dans le syndrome d'activation macrophagique
10	Stratégie diagnostique dans les atteintes neurologiques centrales

ventilation mécanique [12, 18, 19], dialyse [20, 21] ou état de choc [22, 23] est substantielle, ainsi que celle des patients présentant des complications neurologiques [14]. Cependant, bien que souvent larges et bien détaillées, ces séries ne permettent pas toujours d'identifier les raisons de cette amélioration. À ce jour, seules deux études prospectives ont été publiées [11, 24]. Néanmoins, l'hétérogénéité des malades rapportés (médicaux et chirurgicaux, tumeurs solides et hémopathies malignes, allogreffe de moelle et chimiothérapie intensive...) limite toute conclusion hâtive. Enfin, la variabilité des pratiques en matière d'admission ou de sortie de réanimation, tout comme les différences concernant les décisions de limitation des thérapeutiques rendent toute comparaison difficile.

Nous pouvons envisager plusieurs hypothèses pour expliquer cette augmentation de la survie chez les patients OH [7]. Premièrement, il semblerait que la mortalité globale des malades de réanimation diminue. Ceci est néanmoins sujet à controverse. Deuxièmement, la mortalité par cancer semble globalement diminuer, grâce, en particulier, aux traitements intensifs [2], aux thérapeutiques ciblées, mais aussi aux avancées du soin de support et de la prévention des défaillances d'organe. Troisièmement, le développement de stratégies non invasives de diagnostic [24] et de traitement [12, 25] pour les malades adressés suffisamment tôt en réanimation. Quatrièmement, les réanimateurs ont aiguisé leur vernis médical pour développer des stratégies diagnostiques dans l'insuffisance respiratoire aiguë [24, 26] ou l'infection bactérienne. C'est ainsi que les services admettant un grand nombre de patients OH voient la mortalité de ces patients diminuer [27]. Cinquièmement, l'épargne de chimiothérapie dans les maladies chroniques ou indolentes (*watch and wait policies* ou immunothérapie) a permis d'éviter la toxicité des chimiothérapies et d'admettre en réanimation des patients en bon état général. Enfin, la sélection des patients pour l'admission en réanimation semble avoir aussi orienté les patients relevant du soin palliatif vers des structures plus adaptées que la réanimation.

Cependant, la plupart de ces études rapportent la survie en réanimation hospitalière, à trois mois, six mois ou un an au mieux. Aucune étude n'a rapporté la survie à long terme, ni la qualité de vie après la réanimation. Dans le cancer bronchique admis en réanimation, Roques et al. retrouvent une mortalité hospitalière de 54 %, similaire à celle de Soares [28] ou Toffart [10], et de 73 % à six mois.

Les facteurs pronostiques classiques ne sont plus pertinents

Si le recours à la ventilation mécanique, l'infection fongique invasive ou la défaillance multiviscérale désignent encore les groupes les plus à risque de décès, la mortalité de ces patients est aujourd'hui loin d'être constante. Il est surtout urgent de reconnaître que certains facteurs pronostiques classiques ne sont plus pertinents. Par exemple, une étude multicentrique britannique a montré que les greffés de moelle avaient une mortalité hospitalière accrue. Cependant, les patients ayant reçu une autogreffe de moelle (chimiothérapie à forte dose et réinjection de cellules souches périphériques du malade lui-même) n'ont pas de surmortalité par rapport à des patients non greffés [7, 12].

Benoit et al. avaient publié en 2003 que la neutropénie était associée à la mortalité [15], mais ceci n'est plus valide dans le même centre en 2008 [29]. De plus, Soares et al. confirment l'absence de relation entre la neutropénie et la mortalité dans vingt-huit services de réanimation au Brésil [11]. Par ailleurs, l'âge ou les caractéristiques de la maladie maligne ont un impact pronostique variant selon les études. Il est vraisemblable que les politiques d'admission en réanimation soient à l'origine de cela [30]. Nous ne recommandons pas de sélectionner l'admission en réanimation uniquement sur la base de l'âge ou la maladie maligne. En effet, certains patients de 70 ans, sans comorbidité (*fit elderly*), ont un pronostic similaire à celui de patients plus jeunes de 15 ans.

Dans le cancer bronchique, les facteurs pronostiques varient d'une étude à l'autre. Ainsi, Soares et al. rapportent que sont associés à la mortalité, les comorbidités, le nombre de défaillances d'organe, mais aussi l'obstruction ou l'infiltration tumorale, la progression tumorale sous chimiothérapie ou la récidive du cancer [28]. L'impact de la maladie tumorale sur la mortalité en réanimation semble être spécifique au cancer bronchique et questionne sur les politiques d'admission en réanimation. En effet, les hémopathies malignes ou les tumeurs solides récidivantes ou réfractaires ne sont habituellement pas proposées en réanimation. Cette étude montre que, quand elles sont proposées en réanimation, la survie reste l'exception.

Meilleure compréhension des défaillances d'organe (*voir* Tableau 85-II)

Le travail étroit entre réanimateurs et hématologues ou oncologues a permis une meilleure approche cognitive des défaillances d'organe. Ainsi, forts de leur expérience, les équipes ont amélioré la compréhension du syndrome de lyse tumorale [31], du syndrome d'activation macrophagique [32] ou de l'insuffisance respiratoire aiguë [33]. Quoique non prouvé, nous sommes convaincus que cela a contribué à diminuer la mortalité des patients.

Mortalité élevée et inchangée

Malheureusement, certains patients gardent une mortalité élevée et inchangée. En plus des patients en perte d'autonomie et ceux sans projet curatif (*voir* ci-après, Critères de sélection non fiables), trois groupes de patients gardent une survie marginale. Il s'agit de patients allogreffés de moelle avec une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) non contrôlée par les immunosuppresseurs [13, 34], les patients admis tardivement en réanimation avec une défaillance multiviscérale [4] et des patients atteints de situations plus spécifiques telles la lymphangite pulmonaire, la méningite carcinomateuse ou encore l'infiltration médullaire métastatique. De même, dans notre expérience, la survie dans les transformations aiguës de LMC ou LLC (syndrome de Richter) reste exceptionnelle. Notre propos ici n'est pas de juger de l'indication d'un traitement en hématologie ou en oncologie. En revanche, dans le cas où ils le sont et qu'une complication intercurrente survient, l'admission en réanimation se rapproche de l'acharnement thérapeutique. Plutôt que de limiter automatiquement la réanimation dans ces situations, nous encourageons la discussion de chaque cas comme un cas unique, et dans de très rares circonstances, décider des nouvelles modalités d'admission envisagées plus bas.

Pour revenir à l'allogreffe de moelle, plusieurs études ont évalué le pronostic de ces patients quand la réanimation est devenue nécessaire [34]. Néanmoins, malgré une sélection drastique pour l'admission en réanimation, le pronostic reste effroyable avec une survie à un an de moins de 10 % pour les patients ventilés avec une GVH [35]. La survie ne dépend pas de la source du greffon (moelle versus cellules souches périphériques), ni de l'hémopathie sous-jacente [13, 34, 35]. Dix facteurs ont été identifiés comme associés à la mortalité des allogreffé en réanimation :

1) la greffe non apparentée (GVH accrue) ;
2) la GVH en elle-même, avec l'agression épithéliale et les défaillances d'organe correspondantes (peau, foie, tube digestif, etc.) et le risque infectieux lié aux immunosuppresseurs (aspergillose et autres infections opportunistes) ;
3) le recours à la ventilation mécanique ;
4) l'insuffisance respiratoire aiguë et la ventilation quatre à six semaines après la greffe (période de la GVH) ;
5) l'association sepsis et GVH non contrôlée ;
6) l'activation endothéliale déclenchée par la GVH avec micro-angiopathie thrombotique ;
7) la défaillance multiviscérale ou la maladie veino-occlusive ;
8) l'insuffisance respiratoire aiguë d'origine aspergillaire (ou fongique émergente) ;
9) les complications non infectieuses tardives telles l'hémorragie intra-alvéolaire [36], la bronchiolite oblitérante [37] ou les nouvelles entités nosologiques associant plusieurs niveaux d'obstruction des petites voies aériennes ;
10) la rechute de la maladie maligne sous-jacente. Nous recommandons une réanimation sans limite pour tous les patients allogreffés de moelle dans trois situations : dans les premières semaines après la greffe (avant la GVH), un an après la greffe quand la GVH est contrôlée, et quand la ventilation mécanique est nécessaire du fait d'un état de mal convulsif ou d'une encéphalopathie postérieure réversible. Dans toutes les autres situations, les objectifs de la réanimation se décident au cas par cas. Nous ne recommandons pas la ventilation mécanique chez des patients faisant une insuffisance respiratoire aiguë ou un choc septique alors que la GVH n'est pas contrôlée sous immunosuppresseurs.

Les patients adressés en réanimation tardivement sont à haut risque de défaillance multiviscérale et de décès. Khassawneh et al. n'ont rapporté qu'un survivant chez les patients admis avec trois défaillances d'organe [4]. La nature de l'organe défaillant et la sévérité de la défaillance, dès l'admission en réanimation, et surtout au troisième jour, sont les facteurs pronostiques les plus pertinents [6].

Critères de sélection non fiables

Chez les patients dépendants ou grabataires, du fait de la maladie maligne ou des comorbidités, la survie est exceptionnelle [18, 30]. Il en est de même chez les patients sans projet thérapeutique oncologique ou hématologique [7]. Chez ces patients, les soins doivent être maintenus, mais avec une transition d'un projet curatif vers un projet palliatif. La sélection des patients pour l'admission en réanimation sur ces deux critères a permis une diminution de la mortalité [12]. Cependant, certains critères de sélection pour l'admission en réanimation se sont avérés non fiables. Nous avions trouvé que 20 % des patients non admis, parce que « pas assez graves », décédaient. Aussi, un quart des patients non admis parce que « trop graves » survivait [38]. Il va alors de soi que nous avons cherché à modifier nos pratiques vis-à-vis de l'admission en réanimation des malades OH.

Réanimation d'attente : une réanimation illimitée pour au moins trois jours

Comme vu précédemment, au-delà de la gravité initiale, la persistance d'une gravité élevée ou l'aggravation après trois jours de réanimation domine le pronostic.

Nous ne pensons pas que des mesures de limitation thérapeutique (LATA) puissent se faire avant 72 heures de réanimation. Sauf, bien sûr, si des informations nouvelles étaient obtenues.

De façon plus générale, il semble que, quand l'intubation survient après J3, le décès est la règle [6, 26]. Des études réalisées au cours du choc septique soulignent l'absence de valeur pronostique des scores de défaillance d'organe à J1 [22]. Au contraire, après trois jours de réanimation pleine (sans aucune LATA), les patients restant au même niveau de défaillance d'organe ou s'aggravant sont ceux pour lesquels le décès est à redouter [6, 7].

Nous pouvons alors discuter d'un délai optimal de trois jours au cours duquel une réanimation illimitée doit être envisagée chez les malades OH. Tout doit être fait pendant trois jours. Au décours de ces trois jours, il se discute alors de ne pas escalader les thérapeutiques chez les patients ne présentant aucune amélioration, voire de changer les objectifs du traitement pour les soins palliatifs pour ceux dont l'état s'aggrave. Ce délai de trois jours devra être confirmé dans de nouvelles études observationnelles.

Un bon usage du non invasif et éviter de retarder une prise en charge de référence

La perspective d'une admission précoce en réanimation offre la possibilité de recourir aux outils diagnostiques non invasifs (crachats induits ou aspiration nasopharyngée plutôt que LBA) dans l'insuffisance respiratoire aiguë des patients OH. Cette approche est basée sur la faible rentabilité du LBA et la facilité de réalisation des tests non invasifs [24, 33]. Le recours à la ventilation non invasive semble aussi supérieur à l'oxygène haut débit afin d'éviter l'intubation [25].

Collaboration étroite avec oncologues et hématologues

Ceci a clairement aidé à réduire la mortalité chez les patients OH. Les échanges d'expériences et de connaissances ont permis de mieux comprendre les diagnostics, les zones d'incertitude, les doutes pronostiques et parfois le contexte de l'admission en réanimation. Oncologues et hématologues rappellent aux réanimateurs les clés physiopathologiques de la maladie maligne et des complications attendues. Les réanimateurs ont plus l'habitude, pour leur part, d'apprécier la sévérité et la réversibilité des défaillances d'organe. Ils sont aussi à même d'établir les objectifs du traitement en réanimation, que celui-ci soit curatif ou palliatif. Il est important que les réanimateurs et les onco-hématologues informent conjointement les patients et les familles afin d'apporter une information adaptée, et non contradictoire.

Admission précoce en réanimation

Rien ne permet aujourd'hui de recommander une admission précoce en réanimation chez les patients OH. Nous apportons quatre arguments qui suggèrent que l'admission précoce diminuerait la mortalité :

1) celle-ci est associée à une meilleure survie (sans préjuger de la relation de cause à effet) ;

2) une oxygénothérapie en salle de plus d'un litre par minute est associée à un plus grand recours à la ventilation et au décès ;

3) la réalisation de procédures invasives (comme le LBA chez les malades hypoxémiques) semble sécurisée quand elle est effectuée en réanimation (parfois sous ventilation non invasive) [24, 25] ;

4) enfin, il y a une relation linéaire entre le nombre de défaillances d'organe et la mortalité, suggérant qu'une admission précoce avant la défaillance multiviscérale reste l'idéal.

Admissions dans le cadre de projets curatifs

La majorité des admissions se font dans le cadre de projets curatifs où il faut tout faire en réanimation, y compris la chimiothérapie anticancéreuse.

De façon plus générale, l'admission de patients en réanimation est faite, le plus souvent, dans le cadre d'un projet curatif ou d'une réanimation d'attente. Dans les deux cas, les patients bénéficient de toutes les thérapeutiques possibles avec pour objectif la guérison prolongée de la maladie aiguë et la rémission de la maladie maligne. En association avec la ventilation, les amines et la dialyse, la chimiothérapie est une thérapeutique logique pour les patients admis en réanimation à la phase inaugurale de la maladie et avec une complication spécifique respiratoire (leucostase, infiltration leucémique), rénale (lyse tumorale, infiltration rénale) ou neurologique (infiltration leptoméningée dans les LAL ou hémorragie dans les LAM3 avec anomalies de la crase). Il en est de même pour les obstructions tumorales bronchiques, urétérales ou biliaires. Une survie de près de 50 % est rapportée [8, 9]. De plus, le groupe de Gand en Belgique a rapporté un pronostic favorable quand un épisode septique survient chez un patient ayant reçu une chimiothérapie récente [9].

Élargir les critères d'admission et établir le projet thérapeutique dès l'admission en réanimation

(Tableau 85-III)

Réanimation sans limitation thérapeutique

C'est le cas de la majorité des patients OH admis en réanimation en première ligne de traitement d'une hémopathie agressive. Il en est de même dans les hémopathies chroniques ou les tumeurs solides d'évolution lente. Dans ce cas, la prise en charge en réanimation est similaire à celle des patients sans cancer. Alors, les préférences et les valeurs des patients sont importantes à identifier et à respecter. Le projet thérapeutique doit aussi être clarifié auprès des patients, des familles et des équipes.

Réanimation d'attente

Pour certains patients, les critères de sélection n'étant pas fiables, la décision de ne pas les admettre en réanimation est assujettie au risque de leur faire perdre une chance. La réanimation d'attente est alors une alternative au refus d'admission en réanimation [6]. Il s'agit d'une réanimation d'intensité illimitée pour une durée limitée. Tous les traitements doivent être proposés pour une durée de trois à cinq jours, une évaluation quotidienne permettant d'appréhender l'évolution des défaillances d'organe [7]. Dans l'étude réalisée à l'hôpital Saint-Louis, il était intéressant de noter qu'aucune des variables disponibles à l'admission n'était associée avec le pronostic. En revanche, l'évolution du nombre de défaillances d'organe entre l'admission et le troisième jour permettait de prédire le pronostic [6]. Plus récemment, nous avons proposé la réanimation d'attente dans le cadre de maladies malignes inaugurales mais avec une espérance de vie inférieure à un an [39]. Globalement, l'idée de cette stratégie d'admission est d'éviter de faire perdre une chance aux patients. En effet, dans notre étude de faisabilité, la survie globale était de 20 % et de 40 % chez les patients vivants après trois jours de réanimation [6].

Réanimation d'exception

Contrairement à la réanimation sans limitation thérapeutique et la réanimation d'attente qui représentent près de 95 % des admissions en réanimation, la réanimation d'exception est appliquée une à deux fois par an et par service, au maximum. Cette modalité d'admission trouve place chez les patients à l'état général très altéré, mais pour lesquels l'absence de toute comorbidité et le jeune âge font penser que seule la maladie maligne est responsable de l'altération de l'état général. Une autre indication à la réanimation d'exception est quand une maladie jusque-là incurable et sans projet thérapeutique (relevant donc des soins palliatifs), trouve l'espoir dans les résultats d'un essai clinique montrant l'efficacité d'une molécule nouvelle dans cette indication. Dans ce cas, plutôt que d'improviser l'admission en réanimation quand un problème aigu émerge, nous recommandons que les équipes de réanimation et d'amont puissent décider ensemble d'admettre cinq à dix patients qui bénéficient du nouveau traitement, puis d'en évaluer les résultats. La réanimation prodiguée est donc une réanimation d'attente.

Type d'admission en réanimation	*Intensité thérapeutique*	*Situation clinique*
Modalités les plus courantes (95 % des patients)		
1. Réanimation sans limitation	Non limitée	Maladies malignes inaugurales ou en première ligne ; maladies malignes en rémission
2. Réanimation d'attente	Illimitée pour une durée limitée d'au moins 3 à 5 jours	Réponse clinique à la chimiothérapie indéterminée ou non disponible. Hémopathies malignes chroniques ou tumeurs malignes chronicisées par plusieurs lignes de chimiothérapie (ex. : cancer du sein)
Modalités exceptionnelles (< 5 % des patients)		
3. Réanimation d'exception	Illimitée pour une durée limitée d'au moins 3 jours	Traitement efficace nouvellement disponible (basé sur les résultats d'un essai clinique)
4. Réanimation héroïque	Réanimation jusqu'à la résolution du conflit	Réanimateurs et onco-hématologues pensent que la réanimation n'est pas indiquée, mais les patients/familles contestent cette décision
Autres modalités pratiquées mais non évaluées		
5. Réanimation prophylactique	Réanimation illimitée. Surveillance rapprochée ; sécurisation des procédures invasives	Admission en réanimation pour éviter le développement de défaillances d'organe
6. Réanimation précoce	Traitements et stratégie diagnostique non invasifs	Admission au stade d'anomalies physiologiques, sans défaillance d'organe. L'objectif est d'éviter le retard de prise en charge en réanimation
7. Réanimation palliative	Pas de traitement intensif (ventilation, amines ou	Discussion du bien-fondé de la VNI palliative
8. Soins non réanimatoires en réanimation		Admission courte en réanimation pour évaluation et réalisation de gestes simples (ablation de cathéter, antibiothérapie rapide)
		Encadrement de la fin de vie (sédation, analgésie, confort)

Réanimation héroïque

Cette modalité d'admission en réanimation est tout aussi rare que la précédente. Elle permet de gérer un conflit avec la famille ou le patient qui souhaiterait être admis en réanimation quand réanimateurs et oncologues ou hématologues pensent que les soins palliatifs sont plus adéquats. L'admission en réanimation permet de restaurer la confiance avec la famille, restaurer la communication et la compréhension du pronostic. Cette politique d'admission est très débattue et pose le problème de l'arrêt de traitements en place. Nous la considérons comme absolument exceptionnelle, mais comme un atout pour résoudre un conflit lié à un manque de compréhension et nécessitant de lutter contre le sentiment, pour le patient et la famille, que nous les avons abandonnés.

Autres politiques d'admission en réanimation

Le Tableau 85-III fait référence aux autres possibilités d'admission en réanimation. Celles-ci sont pratiquées ponctuellement, mais n'ont jamais été évaluées en termes de résultats quantitatifs (survie) ou qualitatifs (qualité de vie, qualité de fin de vie, confort). Dans ces dernières modalités, l'admission en réanimation n'est pas justifiée par le besoin d'une thérapeutique de suppléance, mais pour justement éviter qu'elle soit nécessaire (réanimation prophylactique) ou pour pallier les symptômes causés par une détresse respiratoire par de la VNI chez des patients pour lesquels l'intubation n'est plus une option thérapeutique. Là encore, nous voulons rappeler que si la réanimation terminale suppose que la réanimation soit le meilleur endroit pour mourir dans l'hôpital, cela demande, d'une part, à être démontré et, d'autre part, cela soulève des questionnements majeurs sur les modalités de fonctionnement de nos hôpitaux. À l'avenir, une collaboration étroite entre réanimation et soins palliatifs est une noble ambition.

Questions résiduelles et agenda de recherche (Tableau 85-IV)

Les principales questions qui ne trouvent pas de réponse sont rapportées dans le Tableau 85-IV. Nous espérons qu'elles trouveront bientôt réponse dans des études observationnelles ou interventionnelles. Nous souhaitons insister sur quelques unes de ces questions. Tout d'abord, il est à noter qu'aucune étude ne donne la survie à long terme après la réanimation chez les malades OH. De plus, il n'y a, à ce jour, aucune étude publiée sur la qualité de vie après la réanimation chez ces patients. La douleur était souvent rapportée, ainsi que la dyspnée, l'anxiété, l'insomnie, la faim ou la soif. Nous considérons alors que l'évaluation de ces symptômes à long terme est nécessaire.

Par ailleurs, les modalités d'admission que nous proposons sont empiriques et nécessitent une évaluation. Les rapports risque/bénéfice de ces stratégies sont à évaluer. Surtout, la conformité de ces stratégies, avec les préférences et les valeurs des patients, est à préciser. Ceci est d'autant plus vrai que la réanimation palliative ou terminale est hautement débattue. Nous considérons que ces stratégies ne doivent pas être utilisées plus d'une fois ou deux par an et par service.

Tableau 85-IV Questions restant sans réponse.

1	Devenir à long terme des survivants à la réanimation. Augmente-t-on la survie ou prolonge-t-on le processus de fin de vie ?
2	Qualité de vie et devenir qualitatif
3	Besoins spécifiques des familles en matière de communication
4	Évaluation de nouvelles stratégies d'admission en réanimation
5	Améliorer la transition des soins curatifs aux soins palliatifs
6	Évaluer l'impact de la réanimation sur la survie sans maladie évolutive
7	Définir le moment idéal de passage en réanimation (éviter les retards)
8	Identifier des facteurs pronostiques actualisés
9	Évaluation du devenir des patients recevant des soins de réanimation (VNI, catécholamines) en dehors de la réanimation
10	Réaliser des études qualitatives sur les résultats de la VNI palliative

Nous voudrions aussi souligner combien nous trouvons difficile de savoir à quel moment il est juste d'interrompre la réanimation d'attente pour les patients dont l'état ne s'améliore pas. Ces patients sont souvent jeunes, ont des pathologies complexes et un doute existe parfois sur le bon moment pour prendre des décisions de LATA. De plus, familles et consultants oncologues et hématologues sont aussi demandeurs de poursuivre cette réanimation un ou quelques jours de plus. Quand l'irréversibilité de la situation est établie, il est alors facile de prendre une décision de LATA. C'est le cas chez près de 80 % des patients qui vont décéder.

L'admission précoce en réanimation devra faire l'objet d'une évaluation spécifique, voire d'un essai comparant le devenir à long terme et la guérison des patients présentant une seule défaillance d'organe et qui pourraient être pris en charge tantôt en salle, tantôt en réanimation.

Enfin, des études observationnelles larges et multicentriques devront définir les facteurs pronostiques de la mortalité en tenant compte de l'approche ASSESS récemment proposée (Tableau 85-V) [30]. Ces études devront aussi évaluer le bénéfice des traitements non invasifs alors que la ventilation mécanique n'est plus associée à 90 % de mortalité.

Conclusion

Quand les patients d'oncologie ou d'hématologie nécessitent l'admission en réanimation, leur survie s'est améliorée comparativement aux résultats rapportés dans les années 1990. Au-delà de la sélection des patients et de l'affinement des critères d'admission en réanimation, des avancées en hématologie, en oncologie et en réanimation ont permis cette meilleure survie. De fait, les cliniciens de réanimation doivent ajuster leur opinion sur les patients OH, collaborer avec oncologues et hématologues et savoir prendre en charge de façon optimale ces pathologies souvent complexes. Nous proposons un élargissement des critères d'admission en réanimation associé à une évaluation rapprochée des patients afin de trouver le très juste milieu entre l'acharnement thérapeutique et la perte de chance pour un malade qui pourrait bénéficier d'une

Tableau 85-V Approche ASSESS. Cinq étapes pour mieux critiquer les études sur les malades d'onco-hématologie admis en réanimation.

Domaine	*Description et justification*
1. Sélection des malades pour l'admission en réanimation	Demander le détail des politiques de proposition en réanimation par les oncologues et hématologues, et d'admission en réanimation par les réanimateurs. Comprendre si des patients avec défaillances d'organe sont pris en charge en dehors de la réanimation. Savoir si le centre pratique l'admission précoce en réanimation
2. Intensité thérapeutique	Savoir dans quels délais sont prises les décisions de limitation des traitements actifs. Comprendre si les patients sont en réanimation d'attente ou en prise en charge illimitée
3. Devenir des patients au cours de la première semaine de réanimation	Évaluation quotidienne de l'évolution des défaillances d'organe et de l'intensité de la réanimation apportée au cours des premiers jours en réanimation
4. Survie à long terme	Aller au-delà de la survie en réanimation ou à l'hôpital. Suivre les patients jusqu'au moins un an après la sortie de réanimation
5. Devenir qualitatif des patients survivants	Au-delà de la survie, la qualité de vie, la nature curative du traitement, la guérison, l'état fonctionnel et les séquelles de la réanimation (stress, anxiété, dépression…)

admission en réanimation. La majorité des admissions en réanimation s'inscrivent dans un projet curatif de la maladie aiguë et de la maladie maligne. L'admission est alors idéalement non retardée, voire précoce. D'autres situations peuvent se rencontrer, mais elles restent exceptionnelles et en aucun cas elles ne vont à l'inverse des préférences des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Petrelli NJ, Winer EP, Brahmer J, Dubey S, Smith S, Thomas C, et al. Clinical cancer advances 2009 : major research advances in cancer treatment, prevention, and screening-a report from the American society of clinical oncology. J Clin Oncol. 2009;27:6052-69.
2. Linker C, Damon L, Ries C, Navarro W. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2002;20:2464-71.
3. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol. 2006;7:379-91.
4. Khassawneh BY, White P Jr, Anaissie EJ, Barlogie B, Hiller FC. Outcome from mechanical ventilation after autologous peripheral blood stem cell transplantation. Chest. 2002;121:185-8.
5. Tanvetyanon T, Leighton JC. Life-sustaining treatments in patients who died of chronic congestive heart failure compared with metastatic cancer. Crit Care Med. 2003;31:60-4.
6. Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay E. The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. Crit Care Med. 2007;35:808-14.
7. Azoulay E, Afessa B. The intensive care support of patients with malignancy : do everything that can be done. Intensive Care Med. 2006;32:3-5;Epub 2005 nov 25.
8. Darmon M, Thiery G, Ciroldi M, de Miranda S, Galicier L, Raffoux E, et al. Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy. Crit Care Med. 2005;33:2488-93.
9. Benoit DD, Depuydt PO, Vandewoude KH, Offner FC, Boterberg T, De Cock CA, et al. Outcome in severely ill patients with hematological malignancies who received intravenous chemotherapy in the intensive care unit. Intensive Care Med. 2006;32:93-9.
10. Toffart AC, Minet C, Raynard B, Schwebel C, Hamidfar-Roy R, Diab S, et al. Use of intensive care in patients with nonresectable lung cancer. Chest. 2011;139:101-8.
11. Soares M, Caruso P, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Friedman G, et al. Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. Crit Care Med. 2010;38:9-15.
12. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, Leleu G, Moreau D, Recher C, et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. Crit Care Med. 2001;29:519-25.
13. Pene F, Aubron C, Azoulay E, Blot F, Thiery G, Raynard B, et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. J Clin Oncol. 2006;24:643-9;Epub 2005 dec 27.
14. Legriel S, Marijon H, Darmon M, Lemiale V, Bedos JP, Schlemmer B, et al. Central neurological complications in critically ill patients with malignancies. Intensive Care Med. 2010;36:232-40.
15. Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. Crit Care Med. 2003;31:104-12.
16. Schellongowski P, Benesch M, Lang T, Traunmuller F, Zauner C, Laczika K, et al. Comparison of three severity scores for critically ill cancer patients. Intensive Care Med. 2004;30:430-6;Epub 2003 nov 4.
17. Darmon M, Azoulay E, Alberti C, Fieux F, Moreau D, Gall JR, et al. Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients. Intensive Care Med. 2002;28:1775-80.
18. Soares M, Salluh JI, Spector N, Rocco JR. Characteristics and outcomes of cancer patients requiring mechanical ventilatory support for >24 hrs. Crit Care Med. 2005;33:520-6.
19. Soares M, Depuydt PO, Salluh JI. Mechanical ventilation in cancer patients: clinical characteristics and outcomes. Crit Care Clin. 2010;26:41-58.
20. Darmon M, Thiery G, Ciroldi M, Porcher R, Schlemmer B, Azoulay E. Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? Intensive Care Med. 2007;33:765-72.
21. Soares M, Salluh JI, Carvalho MS, Darmon M, Rocco JR, Spector N. Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. J Clin Oncol. 2006;24:4003-10.

22. Larche J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thiery G, et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. Intensive Care Med. 2003;29:1688-95;Epub 2003 sep 12.
23. Pene F, Percheron S, Lemiale V, Viallon V, Claessens YE, Marque S, et al. Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. Crit Care Med. 2008;36:690-6.
24. Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, Pene F, Kouatchet A, Bruneel F, et al. Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: prospective multicenter data. Crit Care Med. 2008;36:100-7.
25. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. N Engl J Med. 2001;344:481-7.
26. Azoulay E, Thiery G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. Medicine (Baltimore). 2004;83:360-70.
27. Lecuyer L, Chevret S, Guidet B, Aegerter P, Martel P, Schlemmer B, et al. Case volume and mortality in haematological patients with acute respiratory failure. Eur Respir J. 2008;32:748-54;Epub 2008 apr 30.
28. Soares M, Darmon M, Salluh JI, Ferreira CG, Thiery G, Schlemmer B, et al. Prognosis of lung cancer patients with life-threatening complications. Chest. 2007;131:840-6.
29. Meyer S, Gortner L, Gottschling S. Comment on "impact of recent intravenous chemotherapy on outcome in severe sepsis and septic shock patients with haematological malignancies" by Vandijck et al. Intensive Care Med. 2008;34:1929; author reply 1930-1.
30. Soares M, Azoulay E. Critical care management of lung cancer patients to prolong life without prolonging dying. Intensive Care Med. 2009;35:2012-4.
31. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol. 2008;26:2767-78.
32. Creput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Intensive Care Med. 2008;34:1177-87.
33. Azoulay E, Schlemmer B. Diagnostic strategy in cancer patients with acute respiratory failure. Intensive Care Med. 2006;32:808-22;Epub 2006 apr 29.
34. Afessa B, Azoulay E. Critical care of the hematopoietic stem cell transplant recipient. Crit Care Clin. 2010;26:133-50.
35. Afessa B, Tefferi A, Dunn WF, Litzow MR, Peters SG. Intensive care unit support and acute physiology and chronic health evaluation ill performance in hematopoietic stem cell transplant recipients. Crit Care Med. 2003;31:1715-21.
36. Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, Krowka MJ, Wylam ME, Peters SG. Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:641-5.
37. Afessa B, Litzow MR, Tefferi A. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2001;28:425-34.
38. Thiery G, Azoulay E, Darmon M, Ciroldi M, De Miranda S, Levy V, et al. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study. J Clin Oncol. 2005;23:4406-13.
39. Darmon M, Azoulay E. Critical care management of cancer patients: cause for optimism and need for objectivity. Curr Opin Oncol. 2009;21:318-26.

ÉCHANGES PLASMATIQUES, ÉCHANGES ÉRYTHROCYTAIRES

86 —

Jean-Michel KORACH et Françoise DRISS

L'échange plasmatique (EP) ou plasmaphérèse thérapeutique et l'échange érythrocytaire (EE) sont des techniques de circulation extracorporelle (CEC) permettant de séparer soit le plasma du sang total dans le but de retirer de l'organisme des molécules responsables de pathologies, notamment des anticorps et de restituer les éléments figurés du sang pour l'EP, soit d'effectuer le prélèvement sélectif des hématies. Le plasma ou les hématies extraits sont remplacés volume pour volume par des liquides de substitution de composition variable selon les indications ou les centres.

Historique des échanges plasmatiques

Le terme de plasmaphérèse a été utilisé lors d'expérimentations animales chez le chien dès 1914 par JJ Abel [1]. Le premier appareil séparateur de cellules est présenté par Cohn en 1956 et la première application thérapeutique des échanges plasmatiques est réalisée en 1960 dans le traitement des syndromes d'hyperviscosité de la maladie de Waldenström avec une efficacité reconnue pour de petits volumes échangés. Dans les années suivantes, d'autres indications sont posées, dans d'autres dysglobulinémies malignes, l'immunisation antirhésus, les anticoagulants circulants. En 1976, Lockwood publie la première série d'échanges plasmatiques dans le syndrome de Goodpasture, montrant la diminution significative des anticorps lors d'échanges de grand volume. Les données statistiques de 1991 font état de 189 000 séances d'échange plasmatique par an dans le monde dont 65 000 en Europe [2]. En France, en 2006, le Registre national des échanges plasmatiques de la Société française d'hémaphérèse a colligé les données de 96 centres représentant pour 1274 patients, 12 850 séances, dont 528 patients (41,4 %) de 67 réanimations ou soins intensifs de néphrologie (4786 séances = 37,2 % de l'activité nationale).

Techniques

Séparation plasmatique et érythrocytaire

Deux techniques sont actuellement couramment utilisées pour l'échange plasmatique et l'échange érythrocytaire : la centrifugation à flux discontinu, peu utilisée en thérapeutique (appareil MCS™), et la centrifugation à flux continu, représentant les deux tiers des séances en Europe, effectuées sur des appareils spécifiques de séparation cellulaire et plasmatique dans les établissements de transfusion (appareils Spectra Optia™, Cobe Spectra™, Com-Tec™), l'acquisition de ces machines, d'un coût élevé, ne pouvant se justifier que par la réalisation d'un nombre important d'échanges annuels (seulement 8 services de réanimation et soins intensifs, sur les 66 participants au Registre national des échanges plasmatiques de la Société française d'hémaphérèse, sont équipés d'une centrifugation continue et 2 d'une centrifugation discontinue). La filtration est le plus souvent utilisée dans les services de réanimation et de néphrologie (70 % des séances effectuées par filtration en 2006), en adaptant la membrane de séparation plasmatique sur un moniteur d'épuration extrarénale (Prismaflex™, Prisma™, Aquarius™, Diapac™). Depuis 15 ans, une 4e technique d'épuration sur sang total, sans séparation plasmatique préalable, se développe dans l'épuration du cholestérol.

Centrifugation à flux discontinu

Il s'agit de la plus ancienne technique utilisée, traitant le sang total de façon séquentielle. La première phase sépare plasma (EP) ou hématies (EE) du sang total, puis lors de la deuxième phase, restitution des éléments figurés au patient pour l'EP, ou restitution du plasma et de la couche leucoplaquettaire pour l'EE. Cette technique présente l'avantage de ne nécessiter qu'un accès veineux, les inconvénients d'un volume extracorporel élevé, de l'ordre de 400 à 800 mL parfois mal toléré au point de vue hémodynamique, peu adaptée aux patients de réanimation et de demander un temps de 20 % supérieur aux autres techniques.

Centrifugation à flux continu

Cette technique nécessite deux accès veineux. Le volume sanguin extracorporel est faible, de l'ordre de 170 à 350 mL assurant une très bonne tolérance hémodynamique. La séparation plasmatique et la réinjection des éléments figurés du sang se font en continu. Le débit-sang peut être très faible (15 mL/min) avec l'appareil Com-Tec™. Le volume plasmatique séparé par unité de temps est élevé permettant des séances beaucoup plus courtes que par la technique à flux discontinu. Les séparateurs actuellement utilisés sont totalement automatisés tant pour l'extraction plasmatique que pour la substitution.

Filtration (réservée aux EP)

Technique conventionnelle

Cette technique nécessitant un volume extracorporel faible (200 mL en moyenne) utilise un filtre pour la séparation plasmatique, qui peut être adapté sur une grande majorité des dialyseurs actuels possédant un double corps de pompe (une pompe d'accès, une pompe de restitution). Il peut s'agir de cartouches à fibres creuses ou de membranes planes de surfaces 0,24 à 2 m^2 en matériaux variables selon les fabricants (acétate de cellulose, polyméthylméthacrylate, éthylènevinyl alcool, polymère aromatique, copolymère acrylique, diacétate de cellulose) [2]. Les pores ont un diamètre compris entre 0,2 et 0,8 µm ne laissant passer aucun élément cellulaire. La pression transmembranaire doit être surveillée en continu, le risque de rupture de membrane entraînant une contamination du plasma par les éléments figurés. En moyenne, une pression transmembranaire de 70 mmHg et un débit-sang compris entre 80 et 100 mL/min sont requis pour obtenir un débit de plasmafiltration d'environ 100 mL/min. La possibilité de tourner à des débits plus lents fait que la filtration est adaptée aux indications en pédiatrie. Il faut noter que le pouvoir de séparation de ces membranes suit une courbe décroissante au cours de l'utilisation. Cette technique, actuellement largement utilisée en réanimation et en soins intensifs, est plus onéreuse que la centrifugation en raison du coût élevé du matériel à usage.

Technique en cascade

Depuis quelques années, dans certaines indications, la membrane de filtration est couplée à une colonne d'immuno-adsorption, soit sélective (protéine A, cartouche tryptophane phényl-alanine, peptides synthétiques, PMX), soit spécifique (réaction antigène-anticorps), soit à une colonne d'affinité biologique (gels dextran-sulfate, précipitation en agarose héparinée, charbon activé, résines) ou enfin à une colonne d'élimination physique des molécules (double filtration, cryofiltration, thermofiltration). Le plasma après filtration passe dans la colonne puis est réinjecté au patient. Ce système de traitement du plasma ne nécessite pas de liquide de substitution.

Système DALI™ (*direct adsorption of lipoproteins*)

Cette technique plus récente, décrite par Bosch et al. en 1993, permet l'extraction des lipoprotéines athérogènes sur le sang total sans séparation plasmatique préalable. Elle comprend des colonnes à usage unique de gel de polyacrylate de différentes configurations, DALI 500™, DALI 700™, DALI 1000™ (2 × DALI 500) correspondant à des volumes extracorporels de 330, 430 et 580 mL. Le mécanisme de fixation des LDL est basé sur l'interaction entre les charges positives des lipoprotéines Apo B et les charges négatives du dextran-sulfate ou des ligands polyacrylates. La vitesse moyenne de la pompe sang est comprise entre 50 et 60 mL/min. Chaque séance traite environ 1,6 masse sanguine [3].

Bilan clinique et biologique

Les examens biologiques comprennent un ionogramme sanguin, une calcémie, un bilan de coagulation (TP, TCA, fibrine), une numération formule sanguine et une radiographie pulmonaire. Tous les éléments pouvant évoquer un processus infectieux, l'existence d'un trouble de la crase sanguine, d'une coronaropathie non stabilisée, d'un accident vasculaire cérébral (AVC) récent qu'il soit ischémique ou hémorragique (sauf pour l'EE qui est une indication dans l'AVC ischémique avec hyperviscosité polyglobulique), d'une instabilité hémodynamique, sont des contre-indications formelles à la réalisation de la séance. Il n'est pas nécessaire d'effectuer un bilan systématique post-EP en l'absence d'événement indésirable au décours de la séance.

Calcul du volume à échanger

Aucune base scientifique ne peut déterminer le volume idéal de plasma échangé. Selon les équipes, le volume préconisé est compris entre 1 à 1,5 masse plasmatique avec une élimination de 60 % des immunoglobulines (Ig) pour une masse, et de 70 % pour une masse et demi [4]. Cette dernière est évaluée par la formule suivante : (100 – hématocrite) × 0,7 × poids, correspondant approximativement à 45 mL/kg soit environ 3 L pour un patient de 70 kg. Les machines de centrifugation continue, paramétrables, effectuent automatiquement les calculs.

Accès vasculaires

Accès veineux périphériques (VP)

Ils doivent permettre un débit constant de bonne qualité surtout par la méthode de filtration. Dans la mesure des possibilités, on doit privilégier l'abord vasculaire périphérique en utilisant des mini-cathéters de calibre 16 gauges (G) au minimum et 14 G de préférence pour les EP, et de 20 et 22 G pour les EE, introduits dans une grosse veine antécubitale ou au pli du coude, permettant un débit régulier supérieur à 50 mL/min et présentant le minimum de risques de complications septiques. Ce n'est que devant l'échec de la voie périphérique que les autres voies seront utilisées. En 2006, en France, toutes pathologies et tous centres confondus, 46,6 % des EP ont été effectués sur VP mais seulement 31 % en réanimation. Le développement de l'activité d'hémaphérèse thérapeutique dans les réanimations et SI explique qu'en 2006 seulement 46,6 % des séances soient effectuées sur VP, ces unités favorisant la voie veineuse centrale sans véritable justification technique. Si on compare les voies utilisées pour le traitement des micro-angiopathies thrombotiques, on retrouve 21 % des séances en VP pour les établissements français de sang (très souvent effecteurs des EP pour les réa-SI) et seulement 6,2 % pour les réa-SI.

Voies veineuses centrales

Le matériel est le même que celui utilisé pour l'hémodialyse aiguë. Il s'agit d'un cathéter de silicone d'environ 30 cm de long contenant deux lumières cylindriques concentriques. La lumière dite artérielle, ou d'accès, s'ouvre latéralement 25 cm avant la lumière distale dite veineuse ou de retour. Ceci diminue la recirculation du liquide réinjecté. Ce type de cathéter est implanté par voie transcutanée, sous asepsie chirurgicale, selon la méthode de Seldinger. Les voies veineuses utilisables sont les veines sous-clavières, fémorales, jugulaires internes et axillaires. Il faut rappeler que les chambres implantables ne sont pas utilisables pour EP et EE.

Fistule artérioveineuse

Cet accès a, pendant longtemps, été peu utilisé dans les échanges plasmatiques en réanimation, en dehors des cas d'EP pour pathologie chronique, nécessitant des échanges répétitifs, au long cours, chez des patients disposant d'un capital veineux périphérique médiocre. En revanche, en 2006, il représente 20,5 % des séances en raison de l'augmentation du nombre de patients échangés dans le cadre d'un rejet de greffe rénale (20 malades en 1998 et 117 malades en 2006).

Anticoagulation

Pour la plupart des centres, elle est indispensable. Elle repose sur l'héparine seule ou associée à l'ACD-A (citrate agissant par chélation calcique) dans la technique de filtration et sur l'ACD-A seul en centrifugation. Il ne faut pas oublier que l'ACD-A doit être limité en dose chez l'insuffisant hépatocellulaire en raison du métabolisme hépatique du citrate et en cas de substitution plasmatique par le plasma frais congelé déjà citraté. L'héparine de bas poids moléculaire utilisée en bolus IV ne semble pas donner plus de complications de thrombose des circuits mais aucune étude comparative ne l'a démontré. En dehors des indications d'EP pour des syndromes hémorragiques (PTT-SHU), certains centres effectuent des séances courtes à haut débit-sang autorisant l'absence d'anticoagulation avec de bons résultats. En méthode de filtration, les doses d'anticoagulants ne sont pas parfaitement définies mais l'héparinisation est indispensable. Les techniciens d'hémaphérèse doivent savoir moduler les doses en fonction de l'aspect des lignes de circulation extracorporelle. Dans notre expérience en technique par filtration, l'héparine est utilisée à la dose de 5 UI/kg de poids en bolus à l'ouverture du circuit suivie, de 10 UI/kg de poids par heure en continu. Pour la méthode de centrifugation, l'ACD-A seul est suffisant, en perfusion continue, à un débit moyen de 100 mL/h. Les machines actuelles totalement paramétrables corrigent automatiquement le débit d'anticoagulation en fonction du débit de plasma-extraction. Le mésilate de nafamstate (FUT 175 : Torii Co.) [5], puissant inhibiteur des facteurs XIIF, Xa et de la thrombine, à demi-vie biologique courte, est utilisé par les équipes japonaises d'hémaphérèse chez les patients à risque hémorragique à la dose de 1,2 mg/kg/h. Cet anticoagulant est de maniement difficile et n'a jamais obtenu d'AMM en France ni en Europe.

Substitution plasmatique

Elle doit compenser volume pour volume le plasma échangé après une expansion volémique de 500 mL précédant l'ouverture de la CEC. L'analyse des données du registre français des échanges plasmatiques montre que la technique de substitution s'est beaucoup modifiée au cours des dix dernières années. L'utilisation du plasma frais congelé n'est justifiée que dans des indications thérapeutiques particulières (purpura thrombotique thrombocytopénique, syndrome hémorragique et urémique). L'albumine à 4 % en substitut unique utilisée pour 60 % des EP en 1985 ne représentait plus que 19,4 % des séances en 1997, aucune étude n'ayant montré la supériorité de cette technique par rapport à celle utilisant des compensations mixtes mais il est certain que l'albumine doit entrer pour un minimum de 50 % dans la composition des substituts. La compensation complémentaire par des cristalloïdes type chlorure de sodium de demi-vie plasmatique courte et de faible pouvoir oncotique a été abandonnée au profit de substituts dont le pouvoir oncotique est identique voire supérieur à celui du plasma. Les associations se sont modifiées au cours des années (gélatines fluides modifiées, dextran 40 ou 60 ou hydroxy-éthylamidon [HEA]). Plusieurs études [6-10] montrent que les HEA de poids moléculaire moyen présentant une demi-vie plasmatique longue et un pouvoir d'expansion volémique élevé, semblent être le meilleur substitut à associer à l'albumine à 4 % ou à 5 %. Deux études [9, 10] analysant les complications immédiates des EP en fonction du mode de substitution, montrent la nette supériorité en termes de morbidité et de coût d'une association albumine 4 %-HEA 6 %/200 dans un rapport 2/3-1/3. Le volume d'HEA perfusé peut dépasser le volume maximum préconisé de 35 mL/kg, un volume de macromolécules injecté étant extrait au cours de l'EP. Ceci autorise même une substitution à 50 %/50 % en respectant pour un échange de 3 L une séquence de compensation de 1500 mL d'HEA puis 1500 mL d'albumine à 4 % qui a l'avantage de permettre l'extraction de 50 % de l'amidon perfusé [11]. Une toxicité rénale de l'amidon a été suspectée chez des transplantés rénaux greffés avec des reins de donneur en état de mort cérébrale, perfusés massivement avec de l'HEA, avec un retard de reprise de diurèse, les biopsies montrant une vacuolisation des cellules tubulaires proximales [12]. Le suivi à long terme de ces patients n'a pas montré de différence de survie et de fonctionnalité des greffons [13]. Ces publications ont eu pour conséquence un retour à l'utilisation de l'albumine seule. La commercialisation des nouveaux HEA de bas poids moléculaire, dont les effets secondaires sont faibles [14], mais sans AMM lors des EP, permet de les utiliser à 50 % du volume échangé pour moins de 6 EP rapprochées, à 30 % entre 6 et 10 EP. Au-delà de 10 EP rapprochées, il semble préférable d'utiliser l'albumine seule.

Complications immédiates

Une évaluation des complications immédiates des échanges plasmatiques est complexe en raison de la diversité des techniques, des pathologies, et surtout du recueil aléatoire des événements, l'interprétation de symptômes mineurs pouvant être négligée. Selon les auteurs, elles représentent de 1,5 à 12 % des séances [15], actuellement moins de 5 % dans les statistiques nationales [16]. En dehors des problèmes « mécaniques » (hématomes aux points de ponction, insuffisance de débit, coagulation du circuit), elles sont dominées par l'association fièvre, frisson, réaction allergique, collapsus, hypocalcémie symptomatique. Les substituts responsables sont par ordre de fréquence décroissante : le plasma frais congelé, le plasmion, les dextrans, l'albumine à 4 % et l'hydroxy-éthylamidon. Les risques d'hypocalcémies symptomatiques sont, pour certaines équipes, prévenus par l'adjonction tous les 1000 mL d'extraction plasmatique, d'une ampoule de gluconate de calcium ou par la perfusion de calcium à la seringue électrique en continu à la dose 2,2 mmol/L de plasma épuré [17] mais d'autres équipes n'y retrouvent aucun bénéfice [15]. Il semble que la diminution de l'utilisation de l'albumine seule réduise considérablement les hypocalcémies probablement dues à la fixation du calcium ionisé sur l'albumine 4 % totalement désaturée [10]. Dans certaines

pathologies (Guillain-Barré), afin d'éviter les bradycardies à l'ouverture, 1/2 mg d'atropine est injecté en intraveineux en début de séance.

Complications tardives

Elles sont difficiles à évaluer de façon précise au niveau national, la majorité des centres assurant les échanges plasmatiques n'assurant pas le suivi thérapeutique. Les données disponibles ne font état que de complications septiques chez des patients échangés sur une voie veineuse centrale (3 décès en 2006 sur 1274 patients), porte d'entrée de septicémies, de séroconversion à CMV et hépatite chez des patients pour lesquels la substitution comprenait du plasma frais congelé. L'utilisation du plasma inactivé (PVI) ou virosécurisé (PVS) doit faire disparaître ces dernières.

Indications des EP

Elles sont actuellement bien codifiées et concernent cinq groupes de pathologies avec, dans chaque groupe, des maladies ayant fait l'objet d'études prospectives aboutissant à des recommandations thérapeutiques. En 2004, le registre national de la SFH enregistrait 1000 patients traités par EP (10 500 séances), dont 370 (37 %) patients par les réanimations et USIN (3542 séances = 33,7 %). En 2006, on relève 1274 patients (528 = en Réa-USIN) pour 12 850 EP (4786 EP en Réa-USIN = 37,24 %), en sachant que certaines EFS effectuent cette thérapeutique pour des Réa/USIN non équipés de séparateur.

Indications validées

En neurologie

La poussée de myasthénie grave en dehors de la crise cholinergique par surdosage en anticholinestérasiques [18, 19] pour laquelle il est recommandé de réaliser deux EP à 48 heures d'intervalle, suivis d'un échange une semaine plus tard.

Le syndrome de Guillain-Barré avec deux EP en 48 heures pour les patients conservant une station debout sans appui possible et quatre EP espacés de 48 heures pour les patients présentant une forme plus grave [20-23] et les polyradiculonévrites chroniques pour lesquelles la réponse clinique déterminera la fréquence des séances.

En hématologie

Le syndrome d'hyperviscosité pour lesquels deux à trois EP, associés à un traitement de fond, amènent une réponse rapide et complète [24].

Les micro-angiopathies thrombotiques (MAT) qui représentent en France, depuis quelques années, une part croissante de l'activité d'hémaphérèse thérapeutique (1528 EP pour 124 patients en 2000 et 2177 EP pour 195 patients en 2006) avec un nombre d'EP variable compris entre 4 et 91 selon la réponse clinique. La précocité de prise en charge de ces pathologies par EP a diminué fortement la mortalité de 29,2 % en 1991 (12 décès sur 41 malades traités) à 13 % en 2000 et 6 % en 2006 [25]. Une étude multicentrique rétrospective récente analysant le devenir de 63 MAT hospitalisées en réanimation entre 1998 et 2001 retrouve une mortalité de 35 % et souligne l'importance des EP [26]. La mortalité élevée de cette étude est corrélée au nombre important de patients associant MAT et syndrome infectieux. Actuellement, un observatoire français des MAT a été créé [27] et un registre prospectif multicentrique MAT et EP est en cours, avec une proposition de stratégie thérapeutique [28] comprenant :

- pour le syndrome hémolytique et urémique (SHU) (sans atteinte neurologique) :
  - soit : une perfusion quotidienne de 20 à 30 mL/kg de PFC jusqu'à la remontée des plaquettes supérieure à 150 000, stable pendant 2 jours, la perfusion de PFC étant poursuivie 1 jour sur 2 pendant une semaine, puis 1 jour sur 3 la semaine suivante,
  - soit : EP d'une masse plasmatique et demie, avec substitution par PFC (30 à 40 mL/kg), le volume calculé restant étant supplémenté par albumine 4 % ou HEA. Les EP seront réalisés d'emblée si la thrombopénie est inférieure à 20 000/mm^3, ou si œdème pulmonaire, HTA mal contrôlée, oligo-anurie. L'inefficacité des perfusions de plasma à J4 (pas de remontée des plaquettes) ou l'apparition de signes neurologiques doivent faire recourir aux EP ;
- pour le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) :
  - EP de 60 mL/kg J1, puis de 40 mL/kg substitué par du PFC. Les EP seront quotidiens jusqu'à disparition des signes neurologiques et/ou plaquettes supérieures à 150 000/mm^3 pendant 48 heures. Le traitement sera de 7 jours consécutifs au minimum avec une décroissance progressive des EP (3 EP par semaine pendant 2 semaines, puis 2 EP par semaine pendant 2 semaines et 1 EP par semaine pendant 2 semaines). En cas d'impossibilité d'organiser les EP, il est possible de débuter le traitement par perfusion de plasma frais à forte dose (30 mL/kg). En l'absence d'augmentation des plaquettes ou de diminution des LDH dans les 72 heures, ou d'aggravation clinique, la réalisation d'EP est impérative.

Associée aux EP, la corticothérapie est systématique dans le PTT en l'absence de contre-indication, et recommandée dans le SHU surtout si les plaquettes sont inférieures à 30 000/mm^3, à la dose de 0,8 mg/kg/j de méthylprednisolone injectable ou de 1 mg/kg de prednisone per os.

En néphrologie

Dans le rejet humoral de greffe rénale, le nombre d'EP conseillé varie de 2 à 15 selon les auteurs. Dans la récidive de hyalinose segmentaire et focale [29, 30], le nombre d'EP est variable, l'arrêt étant déterminé par l'obtention d'une protéinurie stable, inférieure à 1 g/L. Dans le syndrome de Goodpasture [31], les EP quotidiens sont recommandés pendant 14 jours. Ils diminuent le taux d'anticorps antimembrane basale et de la créatininémie. Dans les glomérulonéphrites pauci-immunes rapidement progressives, le traitement associe 10 EP dont 5 en une semaine, corticostéroïdes et immunosuppresseurs avec, pour effet, une amélioration de la fonction rénale. Une étude randomisée, actuellement non publiée est en cours, incluant des patients ayant une créatininémie supérieure à 500 µmoles/L, avec des résultats intermédiaires qui montrent une diminution significative des patients dialysés dans le groupe EP [32].

Dans les vascularites et maladies de système

Les indications comprennent la maladie de Wegener compliquée d'insuffisance rénale, le lupus résistant aux immunosuppresseurs

et/ou avec atteinte multiviscérale [33, 34] et les cryoglobulinémies associées à une neuropathie sévère, une glomérulopathie ou des ulcères artériels étendus, le traitement associant interféron alpha et les EP au rythme de 3 EP par semaine pendant 21 jours suivis de 2 EP par semaine puis de un par semaine. Pour toutes ces pathologies, la réponse clinique détermine l'arrêt des EP [32].

En endocrinologie

La principale pathologie relevant de l'hémaphérèse thérapeutique est l'hypercholestérolémie familiale [35, 36] avec traitement du plasma ou du sang total en association avec les statines, avec un nombre de séances annuel variable en fonction de la réponse au traitement hypolipémiant (112 patients traités en France en 2006, nombre de séances moyen 20,1 ± 11,6, données du registre de la SFH).

Échanges plasmatiques en pédiatrie

En réanimation et soins intensifs pédiatriques, les échanges plasmatiques sont d'un intérêt certain, sous réserve d'adaptations techniques, en raison :

- de la faible masse sanguine chez le petit enfant ;
- des difficultés d'accès au réseau veineux ;
- des particularités de l'anticoagulation.

Actuellement, les indications s'inspirent largement de celles de l'adulte, en attendant d'être précisées par des études cliniques tenant compte de ces paramètres.

PARTICULARITÉS TECHNIQUES

La masse sanguine de l'enfant est comprise entre 70 et 80 mL/kg. Proportionnellement, le débit, le volume, le soluté utilisé pour l'amorçage et le réchauffement du circuit d'échange prennent beaucoup plus d'importance chez le petit enfant que chez l'adulte [37, 38]. La mobilisation d'un volume extracorporel supérieur à 15 % de la masse sanguine peut rapidement compromettre l'hémodynamique d'un patient stable. Les séparateurs par centrifugation requièrent un volume extracorporel de 200 à 400 mL qui représente 50 % de la masse sanguine d'un nourrisson de 10 kg. En revanche, certains kits d'échange par filtration permettent de descendre ce volume extracorporel à moins de 100 mL (88 mL pour le kit TPE, Hospal Prisma™). L'amorçage du circuit par une solution saline peut entraîner une chute de l'hématocrite à la mise en route de l'échange surtout en technique par centrifugation, les volumes extracorporels étant compris entre 170 et 220 mL selon les appareils. En conséquence, le circuit doit être amorcé avec un concentré globulaire pédiatrique chez le tout petit ou si l'hématocrite pré-échange est inférieure à 25 % [14]. Enfin, le risque majoré d'hypothermie nécessite l'adjonction d'un circuit de réchauffement, au prix d'un volume extracorporel supplémentaire. Ainsi adaptés, les échanges plasmatiques sont réalisables dès la période néonatale, chez des enfants de moins de 4 kg [39].

Les débits-sang sont beaucoup plus faibles que chez l'adulte, abaissés jusqu'à 15 mL/min en période néonatale [40]. L'accès au réseau veineux varie avec l'âge de l'enfant. Chez le grand enfant, on aura recours à deux voies veineuses périphériques et chez le plus petit à une voie veineuse centrale double lumière 7 French, dès 3 kg, en site jugulaire, sous clavier ou fémoral [5].

L'anticoagulation au citrate [37, 40], chélateur du calcium, expose au risque d'hypocalcémie aiguë, surtout en réanimation pédiatrique. En effet, dans cette population, le taux de calcium ionisé est souvent bas et la fonction hépatique de métabolisation du citrate est altérée. En conséquence, une perfusion continue de calcium sur la voie efférente, contemporaine de l'échange, est indispensable, avec surveillance itérative de la calcémie ionisée. L'héparinothérapie, pour sa part, expose aux risques de thrombopénie immuno-allergique et d'hémorragie.

INDICATIONS

Comme chez l'adulte, les échanges plasmatiques sont indiqués dans les micro-angiopathies thrombotiques, en première intention dans le purpura thrombotique thrombocytopénique [41], et, en cas de complications neurologiques, dans le syndrome urémique et hémolytique [38, 41].

Dans la polyradiculonévrite inflammatoire, les échanges plasmatiques apparaissent d'autant plus efficaces qu'ils sont initiés précocement. Néanmoins, l'évolution du Guillain-Barré étant globalement favorable en population pédiatrique, les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses constituent un traitement de première intention, les échanges étant réservés aux enfants présentant une détérioration rapide ou requérant la ventilation assistée [39].

Dans la myasthénie, les échanges plasmatiques ont prouvé leur efficacité dans le traitement de la poussée compliquée d'insuffisance respiratoire aiguë ou de paralysie du carrefour [37].

En néphrologie, les échanges sont utilisés dans les rares cas de Goodpasture pédiatrique [37], ou encore, en association avec la corticothérapie et le cyclophosphamide, dans la récidive de glomérulosclérose hyalinose segmentaire et focale sur greffon [37, 38, 42, 43].

Deux indications, prometteuses, sont controversées. Il s'agit des échanges dans les états septiques de l'enfant, en particulier le purpura fulminans. Ils sont possiblement efficaces, mais les études actuelles ne permettent pas de conclure [44]. Dans les hépatites fulminantes, les EP pourraient épurer les toxines et apporter les composés plasmatiques déficitaires, mais leur efficacité est discutée. Ils ne trouveraient qu'une utilité à très court terme, en corrigeant les paramètres de coagulation immédiatement avant une greffe hépatique [37, 38].

On décrit, par ailleurs, l'utilisation des échanges dans le traitement du syndrome hyper-IgE, d'une hyperviscosité, d'une cryoglobulinémie, d'une anémie hémolytique auto-immune (surtout de type IgM) [37].

Une indication très particulière a été décrite chez l'enfant. Elle concerne les troubles psychiatriques auto-immuns postinfections streptococciques (PANDAS), dus à une réaction inflammatoire du système nerveux central, se manifestant sous la forme de tics et comportement obsessionnel-compulsif. L'étude américaine [45, 46] a randomisé 30 enfants dont 29 ont suivi le protocole complet. Dix ont été randomisés échanges plasmatiques (5 à 6 EP d'une masse plasmatique en 12 jours), 9 immunoglobulines intraveineuses (1 g/kg, 2 jours consécutifs) et 10 placebo (sérum physiologique au même volume que Ig IV). Les résultats ont montré une diminution significative des troubles dans le groupe EP à J7, à J21 dans le groupe Ig IV et aucune amélioration dans le groupe placebo. L'amélioration a été durable au contrôle à un an.

Technique validée chez l'enfant sous réserve d'adaptations, les échanges plasmatiques sont d'une efficacité incontestable lorsque leur utilisation s'intègre dans une stratégie thérapeutique bien définie. Néanmoins, cette arme thérapeutique souffre actuellement d'un manque de diffusion car elle nécessite une expertise

certaine et une bonne connaissance des particularités physiologiques de l'enfant, du faible nombre d'indications explicitement validées, car peu de protocoles d'étude prennent en compte les particularités pédiatriques.

Indications à évaluer

On retrouve chaque année dans la littérature et dans le registre de la Société Française d'Hémaphérèse, quelques indications soit compassionnelles comme pour la sclérose en plaque (13 patients en France en 2003 et 29 en 2006), ou intellectuellement intéressantes avec évolution favorable telles que la crise thyréotoxique avec contre-indication au néomercazole [47-50], ou la pancréatite aiguë avec hypertriglycéridémie supérieure à 20 mg/L [4, 51]. Pour ces deux dernières indications, 2 EP semblent suffisants. Dans le syndrome de Devic avec anticorps anti-NMO positif, une évaluation est en cours (15 patients en 2006). Quelques études expérimentales animales [52, 53] et cliniques randomisées ont évalué l'efficacité du traitement par échange plasmatique ou immuno-adsorption sélective dans le syndrome inflammatoire à réponse systémique et le choc septique [54]. Les études expérimentales semblent montrer une diminution significative des cytokines pro-inflammatoires et des études cliniques une diminution de mortalité à 28 jours dans le groupe des patients échangés. D'autres études monocentriques à faible collectif ne sont pas en faveur d'une réduction de mortalité et enfin, l'étude expérimentale porcine de R. Sykora sur la plasmafiltration adsorption dans le choc péritonéal induit ne montre pas d'efficacité dans le groupe traité versus non traité. Enfin, quelques études cliniques sont en cours dans le traitement de la cardiomyopathie dilatée idiopathique, la présence d'auto-anticorps antirécepteurs bêta-1 ou d'antiprotéines mitocondriales ayant été mise en évidence. Les résultats préliminaires de l'étude américaine [55] montrent, après traitement par immuno-adsorption, une amélioration du volume d'éjection et une diminution du volume ventriculaire gauche. Ces résultats persistent à un an avec une amélioration du statut clinique NYHA, mais cette indication de l'hémaphérèse thérapeutique n'est pas actuellement validée par la FDA. L'étude allemande sur 9 patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 % observe les mêmes résultats [56-58].

Érythraphérèse thérapeutique

Historique

La **saignée** (ou phlébotomie) est un terme ancien désignant un prélèvement sanguin pratiqué sur un malade afin d'améliorer son état.

Connue depuis l'Antiquité, c'est surtout du XVI^e^ au XVIII^e^ siècle qu'elle occupe une place prépondérante parmi les pratiques thérapeutiques.

À partir de la Renaissance, elle connaît un regain de popularité jusqu'à devenir une véritable panacée au XVII^e^ siècle. Très critiquée à compter du XVIII^e^ siècle, sa pratique tend à disparaître dans le sillage de la théorie humorale au début du XIX^e^ siècle, excepté pour quelques traitements tels que celui de la goutte. En France, c'est l'aliéniste Philippe Pinel qui supprima la pratique des saignées de l'hôpital de Bicêtre et de l'hôpital de la Salpétrière.

À la fin des années 1960, l'arrivée sur le marché des premiers séparateurs de cellules offre la possibilité de prélever sélectivement du plasma ou un composant cellulaire : globules rouges, globules blancs ou plaquettes.

L'érythraphérèse a ainsi remplacé dans certaines indications la saignée. C'est une technique d'aphérèse qui permet le prélèvement sélectif des hématies d'un patient grâce à un séparateur de cellules [59].

Le bilan biologique avant EE est le même que pour les EP, complété par une recherche d'agglutinine irrégulière (RAI) et un dosage de l'hémoglobine S. En postéchange, il est nécessaire de contrôler la NFS et le taux d'HbS.

Indications

Polyglobulies

Elles sont soit secondaires, soit primitives, dans les deux cas, le traitement principal sera le traitement de l'étiologie, cependant afin de corriger rapidement les troubles liés à l'hyperviscosité engendrée par l'augmentation de la masse érythrocytaire, les saignées représentent le traitement d'attaque [60, 61]. Le but de l'érythraphérèse est de ramener en une seule fois l'hématocrite du patient à un taux normal (42 à 45 %).

Technique

Il s'agit d'une soustraction élective de 800 à 900 mL de globules rouges avec restitution automatique et simultanée du plasma et compensée par l'association de sérum physiologique (300 à 400 mL) et de 500 mL d'hydroxy-éthylamidon (HEA) (Voluven®).

Hémochromatose génétique

C'est une maladie autosomique récessive responsable d'une accumulation progressive de fer dans les différents tissus de l'organisme, notamment le foie, le pancréas et le cœur. Cette surcharge en fer est consécutive à une hyperabsorption intestinale du fer alimentaire. La déplétion martiale par saignées itératives jusqu'à épuisement des réserves en fer représente le seul traitement. Lorsque la surcharge est importante avec des ferritinémies supérieures à 2000 µg/mL, les saignées de 400 mL de sang total sont prescrites toutes les semaines pendant parfois plus d'un an, ce qui est très contraignant pour le patient qui respecte de moins en moins les rendez-vous [62].

But de l'érythraphérèse

C'est l'obtention de la normalisation des réserves en fer plus rapidement par une soustraction sélective de globules rouges plus importante permettant d'espacer le rythme des saignées, par ailleurs la déplétion massive des globules rouges stimule l'érythropoïèse et donc augmente la consommation en fer et diminue le risque d'anémie [63].

Occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR)

Le réseau veineux rétinien fait partie d'un « circuit vasculaire clos » (Gass) et son obstruction va retentir aussitôt sur l'ensemble de la circulation rétinienne. Toutes les pathologies vasculaires

jouent un rôle dans la survenue de l'OVCR, que ce soit l'HTA, le diabète, l'artériosclérose, les troubles de la coagulation ou les hyperlipidémies. On se penche depuis quelques temps sur l'hyperhomocystéinémie. Il n'y a pas de consensus concernant le traitement de cette pathologie :

– anticoagulants dans certains cas très précis (troubles de la crase sanguine), à manipuler avec précaution car ils peuvent entraîner des hémorragies sévères ;

– anti-agrégants plaquettaires, principalement pour protéger l'œil adelphe ;

– et enfin l'érythraphérèse de dilution.

But de l'érythraphérèse

Une hémodilution isovolémique peut être proposée en milieu hospitalier si l'OVCR est récente (moins d'un mois) et si la forme clinique est œdémateuse. Le but étant d'améliorer l'hémorhéologie en abaissant le taux d'hématocrite à 32 %, l'apport d'oxygène aux tissus atteint une valeur maximale lorsque l'hématocrite se situe entre 30 et 32 % [64-66].

Technique

La soustraction est dépendante de l'hématocrite du patient, le but à atteindre étant un hématocrite de 32 %. La compensation sera soit de l'HEA, soit une association sérum physiologique et HEA. L'échange érythrocytaire pourrait permettre la reperfusion du territoire d'occlusion artériolaire aiguë, il implique un diagnostic précoce et une prise en charge énergique incluant l'échange érythrocytaire et le traitement des facteurs contribuant à l'occlusion tels un état fébrile ou une hypoxie.

Accès palustre grave

Dans les infections sévères par le *Plasmodium falciparum* (parasitémie > 10 %), il est possible de proposer une érythraphérèse en plus du traitement médicamenteux permettant ainsi une guérison plus efficace et plus rapide [67]. En France, l'efficacité des traitements fait que cette technique n'est plus utilisée.

Drépanocytose

Drépanocytose homozygote SS ou hétérozygote composite (SC ou S-bêtathalassémie)

C'est une maladie génétique de l'hémoglobine, de transmission autosomique récessive. On estime entre 8000 et 10 000, le nombre de patients drépanocytaires en France. Et chaque année naissent en France 350 à 400 enfants atteints de la drépanocytose. La maladie est responsable d'une morbidité et mortalité importantes. La transfusion sanguine, en apportant des globules rouges déformables qui améliorent le flux sanguin, est un des éléments majeurs du traitement, non pas tant par l'augmentation du taux d'hémoglobine que par la diminution du taux d'hémoglobine anormale (S ou S + C). La transfusion simple ne trouvera sa place que lorsque le taux d'hémoglobine est bas, inférieur à 7 g/dL et l'anémie mal tolérée, dans tous les autres cas, on préférera faire un échange transfusionnel soit manuel, soit de façon plus efficace par érythraphérèse.

L'échange transfusionnel ponctuel est indiqué en cas de crises vaso-occlusives graves (accident vasculaire cérébral, syndrome thoracique aigu, cholestase intrahépatique aiguë, priapisme résistant à l'Effortil, surdité ou cécité brutale...), en préparation à un acte chirurgical, à un voyage de longue durée ou à un concours [54, 68] et lors des grossesses [69].

L'échange transfusionnel au long cours est indiqué [70] en cas de vasculopathie évolutive grave, d'atteinte viscérale chronique, ou en préventif chez l'enfant dont le Doppler transcrânien est anormal. Il vise à réduire ou prévenir de nouvelles complications.

But de l'EE

Obtenir un taux résiduel d'hémoglobine anormal inférieur à 30 ou 40 % selon les indications, et dans les programmes au long cours, éviter la surcharge martiale inéluctable lors des transfusions répétées [71, 72].

Technique

Soustraction sélective de globules rouges avec restitution du plasma, compensée par un apport de concentrés de globules rouges homologues phénotypés et compatibilisés avec pour objectif la diminution du taux d'hémoglobine anormal en dessous de 30 à 40 % tout en n'augmentant pas ou peu l'hématocrite du patient. En général, soustraction d'une masse érythrocytaire (fonction du sexe, poids, taille et hématocrite du patient), ce qui correspond à environ 25 à 30 mL/kg de globules rouges.

Complications des EE

Elles sont peu fréquentes et d'intensité faible ou modérée, soit liées à la technique, l'utilisation du citrate (chélateur du calcium) pour l'anticoagulation pouvant induire une hypocalcémie passagère résolutive très rapidement, soit par le ralentissement du débit, soit par l'injection très lente d'une ampoule de chlorure de calcium, soit liées au prélèvement : coagulation de la voie de prélèvement (surtout fréquente chez le patient drépanocytaire).

Conclusion

Les échanges plasmatiques et érythrocytaires thérapeutiques non dénués de risque ne doivent être effectués que par des praticiens rompus à la technique, dans des indications reconnues. Seules les mises en applications des règles de bonnes pratiques permettront de minimiser morbidité et mortalité, déjà sensiblement réduites au cours des dix dernières années, par l'amélioration des séparateurs et des modes de substitution. L'érythraphérèse thérapeutique est une bonne alternative à la saignée ou à la saignée-transfusion.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. Plasma removal with return of corpuscles (plasmaphaeresis). The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics, Vol. V. n° 6, July 1914. Transfus Sci. 1990;11:166-77.
2. Gurland HJ. Status of therapeutic apheresis in Europe. J Clin Apher. 1991;6:93-4.
3. Bosch T. Lipid apheresis by hemoperfusion: in vitro efficacy and ex vivo biocompatibility of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood. Artif Organs. 1993;17:640-52.
4. Yeh JH, Chen JH, Chiu HC. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis. J Clin Apher. 2003;18:181-5.

5. Hosokawa S, Oyamaguchi A, Yoshida O. Clinical evaluation of nafamstat mesilat (FUT 175). A new anticoagulant for plasmapheresis. ASAIO J. 1992:38:59-60.
6. Bussel A, Boulechfar H, Landillon N, Tangre M, Korach JM. Étude comparative de trois subtituts sanguin dextran 40, dextran 60, hydroxyéthyl-amidon à 6 % au cours des échanges plasmatiques. 5e congrès de la Société française d'hémaphérèse. Lyon, 23-25 janvier 1992.
7. Guidet B, Staïkowsky F, Vassal T, Offenstadt G, Amstutz P. Efficacité et tolérance de l'Elohès dans les échanges plasmatiques. Ann Fr Anesth Réanim. 1992;11:354-539.
8. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L, et le Groupe français d'étude de la tolérance des substituts plasmatiques. Réactions anaphylactoïdes aux substituts colloïdaux du plasma : incidence, facteurs de risque, mécanismes. Ann Fr Anesth Réanim. 1994;13:301-10.
9. Le Conte P, Nicolas F, Adjou C, N'Guyen JM, Billaud E, Moreau P. Replacement fluids in plasmapheresis: cross-over comparative study. Intensive Care Med. 1997;23:342-4.
10. Korach JM, Berger P, Giraud C, Le Perff-Desman C, Chillet P, et The French Registry Cooperative Group. Role of replacement fluids (RF) in the immediate complications (IC) of plasma exchange (PE). Intensive Care Med. 1998;24:452-8.
11. Guidet B, Jaudinot EO, Nivet C, Offenstadt G, Amstutz P. Utilisation d'un amidon de bas poids moléculaire comme produit de substitution initial au cours des échanges plasmatiques. 6e congrès de la Société française d'hémaphérèse. Paris, 19-21 janvier 1994. Abstract in: Ann Med Int. Janv 1994;Suppl 1:17.
12. Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P. Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. Lancet. 1996;348:1620-2.
13. Cittanova ML, Mavre J, Riou B, Coriat P. Long-term follow-up of transplanted kidneys according to plasma volume expander of kidney donors. Intensive Care Med. 2001;27:1830.
14. Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, Bepperling F, Baron JF. The pharmaco-cinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0,4 (6 % 500 mL) in mild-to-severe renal impairement. Anesth Analg. 2002;95:544-51.
15. Couriel D, Weinstein R. Complications of therapeutic plasma exchange: a recent assessment. J Clin Apheresis. 1994;9:1-5.
16. Korach JM, Berger P, Chillet P, et The French Registry Study Group. Plasma exchange in France: 11 years survey. Int J Artif Organs. 1998;21S-6:25-9.
17. Bussel A, Beneteau-Burnat B, Vaubourdolle M, Boulechfar H. Interêt du dosage du calcium ionisé (Ca++) en hémaphérèse thérapeutique. 5e congrès de la Société française d'hémaphérèse. Lyon, 23-25 janvier 1992.
18. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin in autoimmune myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci. 1998;841:720-6.
19. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD002275.
20. Dada MA, Kaplan AA. Plasmapheresis treatment in Guillain-Barré syndrome: potential benefit over IV Ig in patients with axonal involvement. Ther Apher Dial. 2004;8:409-12.
21. Raphaël JC. Present treatment of Guillain-Barré syndrome. Bull Acad Natl Med. 2004;188:87-94;discussion 94-5.
22. Bleck TP. Review: plasma exchange or intravenous immunoglobulin reduces disability in the Guillain-Barré syndrome. ACP J Club. 2004;140:76.
23. Hughes RA, Raphaël JC, Swan AV, Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD002063.
24. Siami GA, Siami FS. Plasmapheresis and paraproteinemia: cryoprotein-induced diseases, monoclonal gammopathy, Waldenstrom's macroglobulinemia, hyperviscosity syndrome, multiple myeloma, light chain disease, and amyloidosis. Ther Apher. 1999;3:8-19.
25. Korach JM, Ould-Zein S, Fadel F, Petitpas D, Chillet P, Berger P. Échanges plasmatiques (EP) et micro-angiopathies thrombotiques (MAT) en France 1991-2003. Réanimation. 2005;14(Suppl1):114-5.
26. Pene F, Vigneau C, Auburtin M, Moreau D, Zahar JR, Coste J, et al. Outcome of severe adult thrombotic microangiopathies in the intensive care unit. Intensive Care Med. 2005;31:71-8.
27. Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, Wolf M, Bussel A, Millot GA, et al. Réseau d'étude des micro-angiopathies thrombotiques de l'adulte. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involment. Baltimore: Medicine. 2004;83:233-44.
28. Coppo P, Veyradier A, Fremeaux-Bacchi V. Micro-angiopathies thrombotiques de l'adulte de plus de 15 ans : établissement d'un registre et étude prospective de l'activité de la protéase pécifique du facteur von-Willebrand et du facteur H. PHRC promoteur AP-HP.
29. Deegens JK, Andresdottir MB, Croockewit S, Wetzels JF. Plasma exchange improves graft survival in patients with recurrent focal glomerulosclerosis after renal transplant. Transpl Int. 2004;17:151-7.
30. Otsubo S, Tanabe K, Shinmura H, Ishikawa N, Tokumoto T, Hattori M, et al. Effect of post-transplant double filtration plasmapheresis on recurrent focal and segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients. Ther Apher Dial. 2004;8:299-304.
31. Salama AD, Levy JB, Lightstone L, Pusey CD. Goodpasture's disease. Lancet. 2001;358:917-20.
32. Guillevin L. Échanges plasmatiques dans les maladies systémiques : leur place actuelle. Réanimation 2002;11:359-65.
33. Korach JM, Petitpas D, Paris B, Bourgeade F, Passerat V, Berger P, et al, et The French Registry Study Group. Plasma exchange in France: epidemiology 2001. Transfus Apheresis Sci. 2003;29:153-7.
34. Pagnoux C, Korach JM, Guillevin L. Indications of plasma exchanges in systemic lupus erythematosus in 2005. Lupus. 2005;14:871-7.
35. Dairou F, Assogba U, Brukert E, De Gennes JL, Turpin G. Efficacité biologique des LDL-aphérèses dans les hypercholestérolémies majeures. Ann Med Interne. 1994;21:1126-7.
36. Napoli C, Ambrosio G, Scarpato N. Decreased low-density lipoprotein oxidation after repeated selective apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. Am Heart J. 1997;18:531-2.
37. Bunchman TE. Plasmapheresis and renal replacement therapy in children. Curr Opin Pediatr. 2002;14:310-4.
38. Gorlin J. Therapeutic plasma exchange and cytopheresis. In: Nathan DG OS, editor. Nathan & Oski's Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: WB Saunders. 1998; p. 1827-38.
39. Sladky JT. Guillain-Barré syndrome in children. J Child Neurol. 2004;19:191-200.
40. Stefanutti C, Lanti A, Di Giacomo S, Mareri M, De Lorenzo F, Landolfo A, et al. Therapeutic apheresis in low weight patients: technical feasibility, tolerance, compliance, and risks. Transfus Apher Sci. 2004;31:3-10.
41. Nguyen TC, Stegmayr B, et al. Plasma therapies in thrombotic syndromes. Int J Artif Organs. 2005;28:459-65.
42. Feld SM, Figueroa P, Savin V, Nast CC, Sharma R, Sharma M, et al. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in native kidneys. Am J Kidney Dis. 1998;32:230-7.
43. Valdivia P, Gonzalez Roncero F, Gentil MA, Jiménez F, Algarra G, Pereira P, et al. Plasmapheresis for the prophylaxis and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis following renal transplant. Transplant Proc. 2005;37:1473-4.
44. Leclerc F. Choc septique : définitions, physiopathologie, circonstances de survenue et perspectives thérapeutiques. In: Laugier J, Beaufils F. Réanimation pédiatrique. Paris: Doin. 2003; p. 67-82.
45. Perlemutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive and tic disorders in childhood. Lancet. 1999;354:1156-8.
46. Snider LA, Swedo SE. Childhood-onset obsessive-compulsive disorder and tic disorders: case report and literature review. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2003;13(Suppl 1):S81-8.

47. Guvenc B, Unsal C, Gurkan E, Dincer S. Plasmapheresis in the treatment of hyperthyroidism associated with agranulocytosis: a case report. J Clin Apher. 2004;19:148-50.
48. Kokuho T, Kuji T, Yasuda G, Umemura S. Thyroid storm-induced multiple organ failure relieved quickly by plasma exchange therapy. Ther Apher Dial. 2004;8:347-9.
49. Ozbey N, Kalayoglu-Besisik S, Gul N, Bozbora A, Sencer E, Molvalilar S. Therapeutic plasmapheresis in patients with severe hyperthyroidism in whom antithyroid drugs are contraindicated. Int J Clin Pract. 2004;58:554-835.
50. Petry J, Van Schil PE, Abrams P, Jorens PG. Plasmapheresis as effective treatment for thyrotoxic storm after sleeve pneumonectomy. Ann Thorac Surg. 2004;77:1839-41.
51. Deleplanque P, Alcalay D, Rouffineau J, Pourrat O, Carretier M, Descoins P, et al. Major hypertriglyceridemia, associated with severe acute pancreatitis, successfully treated with plasma exchange. Ann Med Interne. 1988;139(Suppl 1):86-7.
52. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. Intensive Care Med. 2002;28:1434-9.
53. Carcillo JA, Kellum JA. Is there a role for plasmapheresis/plasma exchange therapy in septic shock, MODS, and thrombocytopenia-associated multiple organ failure? We still do not know-but perhaps we are closer. Intensive Care Med. 2002;28:1473-5.
54. Asanuma Y, Sato T, Kotanagi H, Yamamoto Y, Nakae H. Treatment of multiple organ failure through sepsis by surgery and blood purification. Ther Apher Dial. 2004;8:185-9.
55. Cooper LT, Gersh B. Viral infection, inflammation and the risk of idiopathic cardiomyopathy: can the fire be axtinguished. Am J Cardiol. 2002;90:751-4.
56. Dorffel WV, Wallukat G, Baumann G, Felix SB. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy. Ther Apher. 2000;4:235-8.
57. Ronspeck W, Brinckmann R, Egner R, Gebauer F, Wionkler D, Jekow P, et al. Peptide based adsorbers for therapeutic immunoadsorption. Ther Apher Dial. 2004;8:185-9.
58. Wallukat G, Reinke P, Dorffel WV, Luther HP, Bestvater K, Felix SB. Removal of autoantibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. Int J Cardiol. 1996;54:191-5.
59. Poullin P, Lefevre P. Therapeutic erythrapheresis: technocal aspects and clinical applications. Rev Med Interne. 2008;29:290-6.
60. Arrago JP, Rain JD, Dresch C, Najean Y. Polyglobulia vera. Difficulties and complications of treatment by phlebotomy. Presse med. 1987;16:291-4.
61. Kaboth U, Rumpf KW, Liersch T, Vehmeyer K, Krieter D, Kaboth W. Advantages of isovolemic large-volume erythrocytapheresis as a rapidly effective and long-lasting treatment modality for red blood cell depletion in patients with polycytemia vera. Ther Apher 1997;1:131-4.
62. Kellner H, Zoller WG. Repeated isovolemic large-volumeerythrocytapheresis in the treatment of idiopathic hemochromatosis. Z Gastroenterol. 1992;30:779-83.
63. Smith KJ, James DS, Hunt WC, McDonough W, Quintana R. A randomized, double-blind comparison of donor tolerance of 400 mL, 200 mL, and sham-red cell donation. Transfusion. 1996;36:674-80.
64. Donati G, Mavrakanas N, Pournaras CJ. Isovolumic hemodilution in the management of the acute phase of central retinal vein occlusion: a pilot study. J Fr Ophtalmol. 2009;32:750-6.
65. Glacet-Bernard A, Atassi M, Fardeau C, Romanet JP, Tonini M, Conrath J. Hemodilution therapy using automated erythrocytapheresis in central retinal vein occlusion: results of a multicenter randomized controlled study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011;249:505-12.
66. Leveziel N, Kirsch O, Lautier-Frau M, Driss F, Offret H, Labetoulle M. Recovery of sickle cell disease ischemic maculopathy after erythropheresis: a clinical case study. J Fr Ophtalmol. 2005;28:642-5.
67. Chung HS, Peck KR, Kim DW. Two case reports of successful therapeutic erythrocytapheresis as an adjunctive therapy in severe falciparum malaria. Ther Apher Dial. 2010;14:230-3.
68. Kalff A, Dowsing C, Grigg A. The impact of a regular erythrocytapheresis programme on acute and chronic complications of sickle cell disease in adults. Br J Haematol. 2010;149:768-74.
69. Driss F, Tertian G, Becquemont L, Haddad B, Cynober T, Raphael M, et al. Management of high risk pregnancy in sickle cell disease by a strategy of prophylactic red cell transfusion or automated red cell exchange. Transfus Clin Biol. 2007;14:386-92.
70. Driss F, Moh-Klaren J, M Pela A, Tertian G. Regular automated erythrocytapheresis in sickle cell patients. Br J Haematol. 2011;154:656-9.
71. Hilliard LM, Williams BF, Lounsbury AE, Howard TH. Erythrocytapheresis limits iron accumulation in chronically transfused sickle cell patients. Am J Hematol. 1998;59:28-35.
72. Kim HC, Dugan NP, Silber JH, Martin MB, Schwartz E, Obene-Frempong K, et al. Erythrocytapheresis therapy to reduce iron overload in chronically transfused patients with sickle cell disease. Blood. 1994;83:1136-42.

87 MÉDECINE TRANSFUSIONNELLE ET PROBLÉMATIQUES

Matthieu Biais, Alexandre OUATTARA et Gérard JANVIER

Organisation nationale de la transfusion

La loi du 4 janvier 1993, relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicaments [1], puis celle du 2 juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme [2], ont permis de rénover et préciser l'organisation de l'activité transfusionnelle en France. Récemment, deux décisions du type textes généraux (20 octobre 2010 et 19 août 2011) [3] ont réactualisé la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles.

La collecte, la préparation et la qualification du sang font appel à une large réglementation appuyée sur des principes éthiques et médicaux à la base de l'organisation de la transfusion en France. En particulier, elle oblige le respect, dans l'intérêt des receveurs et des donneurs, du bénévolat, de l'anonymat, du volontariat du don du sang, et l'innocuité des prélèvements, ainsi que l'absence de profit de cette activité.

La collecte du sang humain ou de ses composants en vue d'un usage thérapeutique et toutes les modifications des produits sanguins ne peuvent être faites que par l'Établissement de transfusion sanguine (ETS) et la direction du centre de transfusion sanguine des armées.

L'utilisation du don du sang ou de ses dérivés n'est autorisée qu'après mise en œuvre des procédures de dépistage prévues par décrets. La recherche de maladies transmissibles intègre les sérologies de la syphilis, l'hépatite B, C, le VIH, l'HTLV I/II, le dosage des transaminases et, si nécessaire, le paludisme.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Cet établissement public, placé sous la tutelle du ministre de la Santé, a pour mission de participer à l'application des lois et règlements relatifs à la fabrication, l'exploitation, la mise sur le marché et l'utilisation des produits sanitaires destinés à l'homme. Les produits sanguins labiles (PSL) et l'organisation du dispositif d'hémovigilance rentrent dans le domaine de ses compétences.

Comité national de sécurité transfusionnelle

Il est chargé par le ministre de la Santé d'évaluer la sécurité de l'ensemble de l'activité transfusionnelle, de proposer toutes mesures visant à l'améliorer et de l'informer sur toute question d'ordre médical ou scientifique ayant une incidence sur l'activité transfusionnelle.

Établissement français du sang (EFS)

Cet établissement public de l'État est placé sous la tutelle du ministre de la Santé. Il définit et organise la politique transfusionnelle et, à ce titre, veille à la satisfaction des besoins en matière de produits sanguins et à l'adaptation de l'activité transfusionnelle aux évolutions médicales et scientifiques dans le respect des principes éthiques. À compter du 1er janvier 2000, l'EFS est l'opérateur unique des activités prises en charge auparavant par les établissements de transfusion. Il organise, sur le territoire national, les collectes du sang, de préparation et de qualification des produits sanguins labiles, ainsi que leur distribution aux établissements de santé. Il harmonise les activités de dix-sept établissements régionaux. Cette organisation se fait par la mise en œuvre de Schémas régionaux d'organisation de la transfusion sanguine (SROTS). L'EFS devra promouvoir la recherche, l'évolution scientifique et technologique de la transfusion sur le territoire français. Depuis 2010, il adhère à l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN).

Laboratoire français de fractionnement et des biotechnologies (LFFB)

Cet organisme a un statut de groupement d'intérêt public. Il est seul habilité pour préparer les médicaments dérivés du sang (MDS) obtenus à partir des dons de sang recueillis sur le territoire français. Il exerce également des activités de recherche et de production concernant des médicaments susceptibles de se substituer aux produits dérivés du sang.

Les produits fractionnés industriellement à partir du sang deviennent des MDS. À ce titre, ils doivent être agréés et recevoir une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

En France, la préparation industrielle des médicaments à partir du plasma collecté par l'établissement français du sang est le monopole du LFFB.

Les médicaments fabriqués en dehors du territoire français doivent, pour être agréés, respecter les obligations réglementaires qui régissent en France le don du sang (bénévolat, volontariat) et les critères de sélection biologique des produits. À titre exceptionnel, en l'absence du respect de cette réglementation, ces médicaments peuvent bénéficier d'une ATU en cas de pénurie, d'efficacité ou de sécurité thérapeutique particulière.

La distribution de ces médicaments est confiée aux pharmacies hospitalières avec pour tutelle l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Institut national de transfusion sanguine (INTS)

L'INTS contribue, avec les universités, à la formation des professionnels de l'EFS et définit les règles de la médecine transfusionnelle.

Organisation locale de la transfusion

Les dernières décennies ont été marquées par une diminution constante des prescriptions de produits sanguins homologues et donc du nombre de patients transfusés. Cette diminution des besoins en produits sanguins homologues est secondaire à la prise en compte des risques induits par les thérapeutiques transfusionnelles et une meilleure appréciation de la tolérance à l'hémodilution. Elle a conduit les médecins à redéfinir des référentiels et des critères plus stricts de prescription prenant en compte la tolérance à l'hémodilution. Les nouvelles réglementations instaurées en France depuis 1993 ont nécessité de modifier profondément l'ensemble des pratiques transfusionnelles dans les établissements de soins. Cette évolution s'est accompagnée d'une sensibilisation des personnels par des formations continues, par la mise en place de procédures pour les actes transfusionnels et une réorganisation des dépôts de sang. Cependant, depuis 2002, la consommation qualitative des produits sanguins labiles a augmenté, sur cinq ans, de 8 % pour les concentrés de globules rouges (CGR), de 18 % pour le plasma et de 23 % pour les plaquettes, alors que la population française n'a augmenté que de 3 %. Une enquête « un jour donné » a révélé que la population âgée de 70 à 90 ans consomme 70 % des produits sanguins labiles. Le vieillissement de la population opérée et la prescription d'anticoagulants et d'anti-agrégants semblent être les responsables de cette augmentation sévère des produits sanguins labiles, et tout particulièrement des plaquettes.

Comités de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance (CSTH) [4, 5]

Ces comités, créés dans chaque établissement de soins publics et préconisés pour les établissements privés, jouent un rôle important pour promouvoir les changements organisationnels.

Ils sont composés du directeur et du correspondant d'hémovigilance de l'établissement de soins et de l'établissement de transfusion sanguine distributeur, du coordonnateur régional d'hémovigilance et de représentants médicaux, soignants, médico-techniques et administratifs de l'établissement de santé. Doivent être notamment représentés les principaux services prescripteurs de transfusions sanguines.

Ces comités ont pour mission de contribuer, par leurs études et leurs propositions, à améliorer la sécurité des patients transfusés en produits homologues et autologues. Ils ont pour rôle la mise en œuvre, en coordination avec l'établissement de transfusion sanguine, des règles d'hémovigilance, la surveillance du fonctionnement des dépôts de sang et la mise en place de programmes de formation des personnels en matière de transfusion sanguine. Le Comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance est averti des incidents transfusionnels inattendus ou indésirables et conçoit toute mesure pour y remédier. Il doit informer le correspondant régional d'hémovigilance rattaché aux agences régionales de santé (ARS) de ses travaux et décisions.

Dépôts de sang et conservation des produits sanguins [6, 7]

Les PSL distribués par les ETS sont destinés à un usage thérapeutique direct. Ils doivent être transfusés dans les six heures à compter de leur sortie du service de distribution. Ils ne peuvent être conservés que dans les établissements de soins autorisés à disposer d'un dépôt de sang. Ces dépôts permettent la gestion d'un stock de PSL prêts à l'usage thérapeutique dans un établissement de santé (ES). À l'opposé, ne constitue pas un dépôt la conservation de PSL déjà attribués, pour lesquels la durée qui sépare la distribution de l'acte transfusionnel n'excède pas six heures. De même, pour les interventions chirurgicales d'une durée supérieure à six heures, la conservation simple sans dépôt est admise s'il existe une procédure cosignée par les directeurs des établissements de transfusion et de soins. Les dépôts sont placés sous la responsabilité d'un médecin ou d'un pharmacien. Une convention doit être passée entre l'ES et l'ETS distributeur pour organiser le fonctionnement de cette structure. Cette convention définit les personnels impliqués dans la gestion, la distribution des PSL et la maintenance des matériels. Elle précise les conditions de conservation des produits, les modalités d'attribution et de traçabilité des PSL, les procédures de gestion des alertes. Un plan de formation continue des personnels du dépôt de sang doit être mis en place.

Une attention particulière est apportée aux modalités d'attribution qui doivent prendre en compte les données immuno-hématologiques et les consignes transfusionnelles selon les recommandations de l'arrêté des bonnes pratiques de distribution [8].

La création d'un dépôt se justifie par les besoins transfusionnels de l'ES. Ces derniers sont établis en évaluant les situations d'urgence et l'éloignement de l'ETS, apprécié non en termes de distance, mais en durée de transport.

La demande de création d'un dépôt doit être signalée aux ARS qui doivent vérifier les critères d'opportunité et la conformité de son mode de fonctionnement en regard des contraintes réglementaires [9].

En France, il existe plusieurs types de dépôts :

- Les **dépôts d'urgence** contiennent un nombre limité de produits qui sont essentiellement des concentrés de globules rouges (CGR) O Rhésus négatif (et parfois O Rhésus positif) et

du plasma frais congelé de groupe AB (PFC). La sécurité est renforcée par le choix de produits Kell négatif et dépourvus d'hémolysine. Ces produits sont réservés aux situations d'urgence vitale. L'avantage de ce type de structure est la disponibilité immédiate des produits qui, outre l'urgence, sécurise les médecins. Leurs prescriptions peuvent être réduites a minima car, en cas de sous-estimation des besoins transfusionnels, elles peuvent être complétées par les produits sanguins de cette banque.

- Les **dépôts médicalisés** attribuent et délivrent des produits en fonction des compatibilités immuno-hématologiques. Ils ont pour avantage de limiter les transports avec l'établissement de transfusion et d'apporter plus de souplesse dans la conservation des produits. Ces dépôts permettent de répondre à la majorité des besoins transfusionnels et notamment aux choix de CGR phénotypés.
- Les **dépôts relais ou nominatifs** contiennent des produits sanguins déjà attribués pour un patient et donnés par l'établissement de transfusion. L'intérêt principal est d'avoir immédiatement disponible des produits pour des situations transfusionnelles dont les besoins ne peuvent être prédéfinis avec exactitude. Ce type de dépôt répond aux besoins des blocs opératoires et/ou des services de réanimation. Dans leur fonctionnement, il faut définir la durée de conservation et les conditions de reprise des concentrés érythrocytaires non utilisés.
- Les **dépôts réattributeurs** sont amenés à distribuer des produits sanguins pour les services de l'établissement de soins où est situé le dépôt, mais aussi pour d'autres établissements. Réglementairement, cette re-attribution n'est prévue que pour l'urgence ou les situations ne permettant pas l'attribution à partir de l'établissement de transfusion dans des délais raisonnables.
- Les **dépôts en alternance** fonctionnent avec des moyens matériels et du personnel émanant de l'établissement de transfusion et de santé. Habituellement, l'activité est garantie dans la journée par l'établissement de transfusion, alors que la nuit et le week-end, le personnel de l'établissement de santé se charge de son fonctionnement. L'avantage de ce type d'organisation est de permettre une économie de moyens.

Prescription : indications et critères de choix des produits sanguins labiles

La prescription de produits sanguins labiles est un acte médical qui engage la responsabilité du prescripteur [10]. Celle-ci doit être adaptée en quantité et en qualité aux besoins et au statut immuno-hématologique du patient. Elle doit tenir compte des besoins spécifiques des patients, des consignes transfusionnelles portées sur leur dossier transfusionnel et des propriétés substitutives propres à chaque produit sanguin.

Produits sanguins labiles homologues [3]

Les poches des PSL doivent être caractérisées et présentées selon un modèle de monographie qui comprend :

1) l'étiquette de fond de poche ;
2) l'étiquette apposée par l'ETS ;
3) les conditions et durées de conservation ;
4) les dénominations, définitions et descriptions des produits.

Le principe de la déleucocytation des PSL homologues est obligatoire, à l'exception du sang total, du concentré de globules rouges pour transfusion préalable à une greffe d'organe et du concentré de granulocytes d'aphérèse. Pour les PSL homologues déleucocytés, le terme « déleucocyté » n'apparaît pas au niveau des caractéristiques de l'étiquette. En revanche, pour les PSL homologues non déleucocytés, le terme « non déleucocyté » apparaît dans les caractéristiques du produit non soumis à déleucocytation (ci-dessus).

Le contenu maximal en leucocytes est de $1{,}0 \times 10^6$ par unité pour les PSL homologues cellulaires, de $0{,}1 \times 10^6$ par unité pour les concentrés de plaquettes standard déleucocytés et de $1{,}0 \times 10^4$ par litre pour les plasmas homologues à usage thérapeutique déleucocytés.

Concentrés de globules rouges (CGR)

Ils sont obtenus après centrifugation d'une unité de sang total, soustraction du plasma et déleucocytation. Leur volume minimal est de 160 mL pour les unités adulte (CGR-UA). Ils apportent au moins 40 g d'hémoglobine avec un hématocrite compris entre 50 et 70 %. Les unités enfant (CGR-UE) ont un volume de 100 mL et contiennent au moins 25 g d'hémoglobine avec un hématocrite compris entre 60 et 80 %. Chaque unité enfant est préparée à partir d'un don de sang total. Elles sont à différencier des transformations pédiatriques où plusieurs unités de CGR sont issues d'un même don par fractionnement.

Les CGR sont à conserver entre +2 °C et +6 °C (règle 2010). La durée maximale de validité est indiquée sur le produit. Elle est comprise entre 35 jours en présence d'adénine et 42 jours si la solution de conservation est du SAG mannitol. La durée de transport pendant laquelle la température du produit est comprise entre +6 °C et +10 °C ne doit pas dépasser 24 heures. En dehors de tout syndrome hémorragique, la transfusion chez l'adulte d'un CGR augmente le taux d'hémoglobine d'environ 1 g/dL. Chez l'enfant de moins de 4 kg, la transfusion de 4 mL de CGR par kilogramme de poids permet un gain d'hémoglobine de l'ordre de 1 g/dL.

Les concentrés érythrocytaires peuvent faire l'objet de transformations ou de contrôles particuliers pour limiter les risques résiduels immunologiques et/ou infectieux et améliorer la tolérance transfusionnelle.

DÉLEUCOCYTATION

Elle est obligatoire en France pour tous les concentrés cellulaires depuis avril 1998. Quatre-vingt-quinze pour cent de la production des PSL cellulaires sont déleucocytés. La déleucocytation prévient l'immunisation anti-HLA et ses effets (états réfractaires aux transfusions plaquettaires, réactions frissons-fièvre). Elle limite le risque de transmission d'agents infectieux intraleucocytaires : virus CMV, EBV, HTLV I/II.

DÉPLASMATISATION

L'élimination aseptique du plasma est obtenue par centrifugation, lavages et remise en suspension des CGR dans une solution injectable. Les délais de préparation sont au minimum de quarante-cinq minutes pour une unité de CGR. Le contenu en érythrocytes des CGR déplasmatisés est abaissé de 10 %. Le délai de péremption est limité à six heures. Ses indications sont : les sujets intolérants aux protéines plasmatiques, les antécédents de

réactions transfusionnelles anaphylactiques majeures (urticaire étendue, bronchospasme, œdème de Quincke, choc), les déficits en IgA sérique avec anticorps anti-IgA et les antécédents de purpura thrombopénique post-transfusionnel. La déplasmatisation est parfois prescrite pour prévenir la récidive de manifestations transfusionnelles allergiques.

RÉDUCTION DE VOLUME

L'élimination aseptique d'une partie du milieu de suspension d'un CGR permet de limiter l'apport volémique. Le contenu en hémoglobine est identique à celui du produit d'origine. Le délai de conservation est limité à 24 heures. Cette indication, validée pour les nouveau-nés, peut être proposée pour compenser les patients anémiques à volume sanguin total normal présentant un risque de surcharge volémique. Elle est aussi recommandée pour prévenir la récidive des réactions mineures de type allergique.

IRRADIATION

L'exposition d'un CGR à un rayonnement ionisant, d'une dose comprise entre 25 et 45 grays, bloque la multiplication des cellules mononuclées immunocompétentes sans altérer la qualité des autres constituants sanguins. Le délai de validité des CGR peut être limité à 24 heures si les CGR ont été irradiés au-delà du quinzième jour de conservation. Cette qualification a pour but de prévenir la réaction du greffon contre l'hôte chez les patients à risques : nouveau-nés jusqu'à trois mois, transfusion in utero, exsanguinotransfusion, onco-hématologie pédiatrique, greffe de moelle osseuse, déficit immunitaire cellulaire congénital. Les indications sont à discuter, en fonction de l'intensité de l'immunosuppression, pour la maladie de Hodgkin, les chimiothérapies lourdes et les greffes d'organe.

CRYOCONSERVATION

La congélation en présence d'un cryoprotecteur permet de conserver sur une longue période des CGR. Le délai de décongélation est de 45 à 60 minutes et leur durée de validité est ensuite limitée à 24 heures. L'intérêt principal est de constituer un stock de CGR disponible pour des patients ayant des groupes érythrocytaires rares ou en situation d'impasse transfusionnelle par allo-immunisation complexe.

TRANSFORMATION PÉDIATRIQUE

Après division aseptique d'un CGR en plusieurs unités, le volume minimal de chaque unité est de 50 mL. Le délai de péremption reste identique au produit de base si le fractionnement a été réalisé en système clos. Elle permet de limiter le nombre de donneurs pour un même enfant en réservant un nombre de poches adapté aux besoins prévisionnels. Cette préparation par l'établissement de transfusion évite toute manipulation dans l'unité de soins.

CGR PHÉNOTYPÉS

Cette qualification nécessite de déterminer chez les receveurs les antigènes érythrocytaires des systèmes Rhésus (C, E, c, e) et Kell (K, k) pour le « phénotype standard » : Rh2:(C), Rh3:(E), Rh4:(c), Rh5:(e), KEL1(K), voire une détermination élargie à la recherche d'autres déterminants antigéniques : Fya, Fyb ; Jka, Jkb ; MNSs ; P ; Lea, Leb... La sélection de CGR de phénotypes compatibles avec celui du receveur permet la prévention de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire. Elle est recommandée chez les sujets de sexe féminin jusqu'à la ménopause et pour les patients assujettis à des transfusions itératives. Elle est obligatoire pour prévenir les accidents hémolytiques transfusionnels chez les patients possédant déjà un ou plusieurs allo-anticorps anti-érythrocytaires ou ayant des antécédents d'allo-immunisation anti-érythrocytaire.

CGR COMPATIBILISÉS

Ils nécessitent la réalisation d'une épreuve directe de compatibilité au laboratoire (EDC) entre le sérum du receveur et chaque unité de CGR à transfuser. D'autres dénominations (CGR testé, cross matché) sont utilisées pour cet examen. Cette indication est obligatoire pour tout patient présentant (ou ayant présenté) un ou plusieurs allo-anticorps [recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) positive] et est recommandée pour les femmes en cours de grossesse et les sujets polytransfusés. En pratique, il faut tenir compte du délai de transport des tubes vers le site de distribution, du temps de réalisation de l'épreuve (minimum une heure) et du délai de transport des poches. La durée de validité de l'épreuve directe de compatibilité est limitée à trois jours.

CGR CMV NÉGATIFS

Ce sont des CGR provenant de donneurs chez qui la recherche d'anticorps anticytomégalovirus est négative au moment du don. Près de 50 % de la population adulte occidentale est immunisée pour le CMV et une proportion faible d'entre eux est porteuse saine du virus à l'état quiescent au sein des leucocytes. Le choix de CGR CMV négatif a pour but de prévenir cette infection chez les receveurs immunodéficients. Les indications sont validées chez la femme enceinte séronégative ou de sérologie inconnue pour le CMV, les nouveau-nés jusqu'au troisième mois, les receveurs CMV négatif d'un greffon CMV négatif et pour les patients VIH positif avec sérologie CMV négative et tous les patients VIH positif avec un taux de lymphocytes CD4 inférieur à $50/mm^3$. Les indications sont discutées chez le receveur de greffe CMV positif, le transplanté CMV négatif lorsque le greffon est CMV positif et pour les patients splénectomisés. En l'absence de produits CMV négatif disponibles, l'utilisation de produits déleucocytés a été validée en onco-hématologie et chez les sujets VIH positif dans la prévention de l'infection à CMV.

Concentrés de plaquettes (CP)

CONCENTRÉS DE PLAQUETTES STANDARD (CPS)

Ils sont préparés par centrifugation d'une unité de sang total adulte et déleucocytation. Le contenu minimal en plaquettes doit être supérieur à $0,5 \times 10^{11}$ dans 40 à 60 mL de plasma. La conservation se fait entre +20 °C et +24 °C sous agitation lente et continue. La durée de conservation est de trois à cinq jours selon la nature de la poche de conservation.

CONCENTRÉS DE PLAQUETTES D'APHÉRÈSE (CPA)

Ils sont obtenus par les techniques d'aphérèse (cytaphérèse et plasmaphérèse). L'aphérèse consiste à prélever un volume sanguin important (2,5 à 4,5 L) provenant d'un seul donneur auquel on restitue les hématies et une partie du plasma au cours de la procédure (durée de recueil : 1 heure 30 à 2 heures). La quantité de plaquettes recueillies est inscrite sur la poche. Elle peut être convertie en multiple de $0,5 \times 10^{11}$. Cette valeur est considérée comme l'unité de base des CPA, par analogie à la quantité de plaquettes contenue dans un CPS. La quantité minimale de plaquettes d'un CPA est de 2×10^{11} (l'équivalent de 4 CPS) dans un volume de plasma compris entre 200 et 650 mL et peut dépasser

6×10^{11} plaquettes par poche. Le choix d'un CPA, plus ou moins riche en contenu plaquettaire, doit se faire en fonction du taux de plaquettes et du poids du patient. Un CPA contient moins de 10^6 leucocytes résiduels. Les conditions de conservation sont identiques à celles recommandées pour les CPS. Le plasma représente 80 % du volume des concentrés plaquettaires. La quantité de facteurs de coagulation apportée est dépendante de la durée de conservation du concentré de plaquettes.

MÉLANGE DE CONCENTRÉS DE PLAQUETTES STANDARD ISSUS DE DONS DIFFÉRENTS AVEC ADDITION D'UNE SOLUTION SUPPLÉMENTAIRE DE CONSERVATION EN PHASE LIQUIDE (MCPSD)

Le contenu minimal de plaquettes est de $1{,}0 \times 10^{11}$ en adéquation avec le volume proposé pour un traitement (conservation à 22 °C).

Chez l'adulte, la transfusion de $0{,}5 \times 10^{11}$ plaquettes/10 kg de poids entraîne une augmentation minimale du nombre de plaquettes circulantes de 20 000/mm^3. Pour l'enfant, la transfusion de $0{,}5 \times 10^{11}$ plaquettes/5 kg de poids entraîne une augmentation minimale du nombre de plaquettes circulantes de 20 000/mm^3. Pour le nouveau-né et le nourrisson de petit poids, un CPS est souvent suffisant pour couvrir les besoins transfusionnels et le recours au CPA n'est pas justifié.

En cas de prescription simultanée de plusieurs types de concentrés cellulaires, chacun des produits doit bénéficier des mêmes qualifications. Ainsi, si l'irradiation est indiquée, elle doit être réalisée sur l'ensemble des concentrés érythrocytaires et plaquettaires. Les transformations et les qualifications des concentrés plaquettaires (déplasmatisation, réduction de volume, irradiation, transformation pédiatrique) sont identiques à celles qui sont appliquées aux concentrés érythrocytaires. Certaines caractéristiques sont propres aux concentrés plaquettaires.

CRYOCONSERVATION

Les plaquettes décongelées gardent un pouvoir hémostatique et sont donc utiles lors des syndromes hémorragiques par thrombopénie. Les plaquettes décongelées ne recirculent pas après décongélation et n'entraînent pas d'augmentation de la numération plaquettaire. Elles ne sont pas indiquées à titre préventif et sont à réserver aux accidents hémorragiques liés à une thrombopénie.

PHÉNOTYPÉ

Elle nécessite de déterminer les antigènes HLA A et B et/ou les antigènes spécifiques des plaquettes (*human platelet antigens* ou HPA). La sélection de plaquettes phénotypées peut permettre d'améliorer l'efficacité transfusionnelle en cas d'immunisation HLA et/ou d'état réfractaire chez le malade.

Les mélanges de concentrés de plaquettes standard (MCPS) et de concentrés de plaquettes d'aphérèses (CPA) augmentent de 5,5 % en 2009 et en 2011 avec, pour les MCPS, une augmentation de 10 % et atteignent 39 % de la délivrance en plaquettes, alors que les CPA sont moins prescrits puisque leur consommation a diminué de 10 %.

Plasmas frais congelés (PFC)

PFC VIRO-ATTÉNUÉ PAR SOLVANT DÉTERGENT (PFC-SD)

Il est composé à partir d'un mélange de plasmas de 100 donneurs et subit une procédure de viro-atténuation par méthode chimique dont l'efficacité a été prouvée pour les virus à enveloppe lipidique (VIH, VHC, VHB). Distribué sous un volume d'au moins 200 mL, son taux de facteur VIIIc est supérieur à 0,7 UI/mL.

PFC SÉCURISÉ PAR QUARANTAINE ISSU D'APHÉRÈSE ADULTES (PFCADSE), ENFANTS (PFCADSE PÉDIATRIQUE)

La « sécurisation » est obtenue par conservation du plasma pendant un minimum de cent vingt jours (quatre mois). Sa libération, pour usage thérapeutique, est subordonnée à une nouvelle vérification de la normalité des examens biologiques chez le donneur. Cette procédure limite les défauts de dépistage d'affections virales liés à la fenêtre muette avec sérologie négative. Distribué sous un volume compris entre 200 mL et 650 mL, le taux de F-facteur VIIIc est supérieur à 0,7 UI/mL.

PFC ISSU DE SANG TOTAL OU D'APHÉRÈSE VIRO-ATTÉNUÉ PAR BLEU DE MÉTHYLÈNE (PFC-BM)

Son volume est de 200 à 300 mL. Les complications rapportées sont liées aux allergies au bleu de méthylène et aux syndromes hémorragiques des patients porteurs de déficit en G6P.

Les cibles des nouvelles techniques d'inactivation sont résumées dans le Tableau 87-I.

CONDITIONS DE CONSERVATION ET DE DÉCONGÉLATION DES PFC

Les PFC peuvent être conservés à une température inférieure à -25 °C pendant une durée maximale d'un an. La décongélation doit être réalisée avec un décongélateur spécifique ou au bain-marie à 37 °C en 30 à 50 minutes. En règle générale, le PFC est décongelé à l'établissement de transfusion ou au dépôt de sang. Il doit être transfusé dans les six heures suivant la décongélation.

Examens immuno-hématologiques

Sauf en cas d'urgence vitale, il est obligatoire de disposer, avant transfusion, des résultats du groupe sanguin et de la recherche d'agglutinines irrégulières voire du phénotypage érythrocytaire et d'une épreuve de compatibilité au laboratoire. Pour garantir la sécurité, les prélèvements doivent respecter des procédures strictes.

Prélèvements sanguins

Les prélèvements à visée immuno-hématologique doivent être réalisés au moment de la demande. En aucun cas, des tubes prélevés à l'avance et conservés dans le service ne peuvent être utilisés en vue d'examens ultérieurs. L'étiquetage des tubes doit respecter des règles de sécurité. Il doit se faire impérativement au lit du malade, immédiatement après le prélèvement, par la personne ayant prélevé, après vérification de l'identité du patient avec

Tableau 87-I Cibles des techniques d'inactivation.

Techniques	*Plasma*	*Plaquettes*	*Hématies*
Solvant détergent (SD)	+	-	-
Bleu de méthylène (BM)	+	-	-
Amatosalen (S-59) (Intercept®)	+	+	-
Riboflavine (Mirasol®)	+	+	-
S-303 (Frale®)	-	-	+
Pen 110 (Inactine®)	-	-	+

une étiquette administrative d'admission ou avec une étiquette manuscrite très lisible qui devra préciser le nom, le nom de jeune fille, le prénom, la date de naissance et le sexe [11]. Une attention toute particulière est à porter à la vérification de cette identité. Le nom, le prénom et la date de naissance doivent être prononcés à voix haute pour confirmation.

En cas d'incommunicabilité avec le malade, ces notions seront dûment vérifiées avec les éléments du dossier administratif ou le bracelet d'identification du malade. Les homonymies, les usurpations d'identité, les occupants successifs d'un même lit, les changements d'équipes soignantes sont autant de risques d'erreurs de prélèvements et donc d'attribution des résultats sources de transfusion incompatible.

Groupe ABO-Rh

Il permet de déterminer les antigènes et anticorps érythrocytaires ABO et l'antigène D du système Rhésus. En dehors de l'urgence vitale, le groupage ABO/Rh (D1) définitif (deux déterminations) est obligatoire avant toute transfusion. Elles sont effectuées sur deux prélèvements différents, réalisés de préférence à distance l'un de l'autre, étiquetés selon la procédure réglementaire après vérification à chaque fois de l'identité du patient [11]. Il est formellement proscrit que les deux tubes de détermination de groupe soient prélevés par une seule personne en une seule ponction veineuse. Une telle pratique est la négation de la sécurité apportée par le deuxième prélèvement.

Les résultats des examens doivent être obtenus par écrit, télécopie ou copie d'écran de réseau informatisé. La transmission par téléphone induit un risque inacceptable dans le contexte transfusionnel. Les modalités de groupage, dans le cadre de l'urgence vitale, doivent être rigoureuses.

En l'absence de carte de groupe, la première détermination est prélevée à l'admission, puis la deuxième juste avant de transfuser la première poche. Si la carte de groupe ne comporte qu'un seul résultat, le prélèvement pour la deuxième détermination est à adresser avec la carte de groupe incomplète ou sa photocopie au laboratoire d'immuno-hématologie.

Pour les patients disposant d'une carte de groupe avec deux déterminations, mais dont l'identité ne peut être vérifiée ou est incertaine, il est préférable de prélever immédiatement une détermination de contrôle afin d'éviter tout risque d'erreur d'attribution de groupe ou d'usurpation d'identité. La détermination du groupe sanguin ne pourra être faite avec certitude qu'après le début de la transfusion et dans le mois suivant. Le groupage ne peut être fait s'il existe une double population d'hématies due au mélange des globules rouges du malade avec ceux de la transfusion.

Chez l'enfant de moins de trois mois, il n'est pas possible d'établir un groupage définitif. Les transfusions doivent être compatibles avec le sang de la mère et de l'enfant. Le groupe sanguin de la mère doit donc être connu.

Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)

(Figure 87-1)

La RAI est obligatoire avant toute transfusion de globules rouges. Cet examen met en évidence, dans le sérum d'un patient, des anticorps irréguliers dirigés contre des antigènes érythrocytaires différents de ceux du système ABO. La RAI permet le dépistage des anticorps irréguliers qu'ils soient naturels ou immuns.

La survenue des anticorps « naturels » n'est **pas liée à une stimulation antigénique**. Ils sont retrouvés dans environ 2 à 3 % de la population, mais ne sont pas tous dangereux en transfusion. Ces anticorps n'ont une incidence transfusionnelle que lorsqu'ils sont **actifs à 37 °C**. Ce sont essentiellement des anti-Lewis (présents chez près de 0,5 % de la population), des anti-P1, anti-M, anti-N.

L'apparition des anticorps « immuns » est **liée à une stimulation antigénique** lors de transfusions antérieures, de grossesse(s), avortement(s), fausse(s) couche(s) et de greffe ou transplantation. Ces anticorps peuvent alors être responsables de réactions hémolytiques.

À la suite d'une première stimulation antigénique (réponse primaire), la majorité des anticorps apparaît entre la troisième semaine et le troisième mois qui suit l'exposition à un antigène étranger. Après une période en plateau, leur taux va baisser et l'anticorps peut devenir indécelable.

Après nouvelle stimulation (réponse secondaire) avec un antigène identique, l'ascension du titre des anticorps est beaucoup plus rapide. Elle peut apparaître **dès les premiers jours** avec un pic entre le dixième et le quinzième jour après la transfusion.

La RAI ne rend compte de la présence ou de l'absence de ces anticorps qu'au moment où cet examen est réalisé. Le délai acceptable entre la réalisation de l'examen et la transfusion est fonction des antécédents de stimulation allogénique du patient (transfusions, événements obstétricaux...), de l'aspect dynamique et de la cinétique d'apparition des anticorps immuns.

En règle générale, le délai maximal recommandé entre une RAI et une transfusion est de trois jours. Ce délai de validité de la RAI est à apprécier en fonction des antécédents de stimulation allogénique du patient [12].

En l'absence de contexte d'immunisation dans les six derniers mois avant la réalisation de la RAI, si celle-ci est négative, il y a peu de risque d'apparition d'un anticorps immun. Son résultat est donc valable deux ou trois semaines sous réserve qu'aucun nouveau risque d'allo-immunisation ne soit survenu durant ce laps de temps. Ce principe, qui facilite les bilans préchirurgicaux, doit être validé par le Comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance et par le service distributeur du dépôt ou de l'ETS. À l'inverse, dans un contexte polytransfusionnel, l'attitude la plus rigoureuse serait de prescrire la RAI en même temps que la nouvelle transfusion ou réglementairement avec un délai de validité maximum de trois jours [8].

Lorsque la RAI est négative, la transfusion d'un nombre illimité de CGR est autorisée sur la période de validité de l'examen.

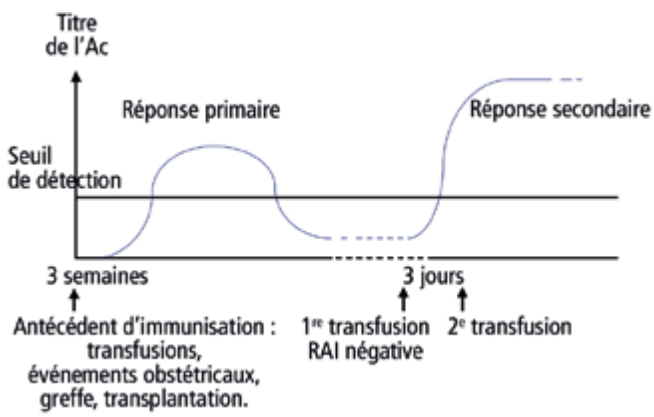


Figure 87-1 Réponses primaire et secondaire à l'immunisation.

Lorsque la RAI est positive, la spécificité du ou des anticorps doit être déterminée et le phénotype du patient doit être réalisé pour adapter le choix des CGR phénotypés à transfuser.

La mise en évidence d'un ou plusieurs allo-anticorps impose d'inclure le résultat de la RAI avec la date de réalisation de l'examen, la nature du ou des anticorps détecté(s), les consignes transfusionnelles dans le dossier transfusionnel. Les consignes transfusionnelles doivent indiquer de transfuser ultérieurement des CGR compatibilisés et phénotypés ne comportant pas l'antigène correspondant à l'anticorps détecté. Ces consignes transfusionnelles restent valables à vie, même en cas de disparition de l'anticorps : « Un anticorps un jour = un anticorps toujours ».

Phénotype érythrocytaire

Certains patients doivent être transfusés avec des CGR phénotypés. La demande de groupe sanguin sera donc associée à une demande de phénotypage. Le résultat du phénotypage érythrocytaire doit apparaître sur la carte de groupe et dans le dossier transfusionnel.

Le phénotypage Rhésus-Kell correspond à la détermination de quatre autres antigènes du système Rhésus (C2, c4, E3, e5) et la détermination de l'antigène K du système Kell. Il doit être prescrit chez les sujets présentant (ou ayant présenté) un ou plusieurs allo-anticorps anti-érythrocytaires, les sujets de sexe féminin de la naissance à la ménopause et certains polytransfusés itératifs.

Le phénotypage étendu correspond au phénotypage Rh/Kell associé à la détermination d'au moins un autre antigène érythrocytaire (Cw, antigènes des systèmes Duffy, Kidd, Lewis, Ss...). Il doit être demandé chez les sujets porteurs d'une allo-immunisation complexe et, à titre préventif, chez certains polytransfusés itératifs (thalassémie, drépanocytose, anémie réfractaire...).

Épreuve directe de compatibilité au laboratoire (EDC)

Cette épreuve personnalisée permet de vérifier au laboratoire la compatibilité de **chaque unité de globules rouges** à transfuser avec le sérum du receveur. Elle est obligatoire pour tout patient présentant ou ayant présenté un ou plusieurs allo-anticorps anti-érythrocytaire et est recommandée pour les femmes en cours de grossesse et pour les sujets polytransfusés. Dans cet examen, le sérum du patient est mis en présence d'un échantillon de globules rouges des unités que l'on veut transfuser dans des conditions reproduisant in vitro les conditions de réaction in vivo.

Cette épreuve permet de vérifier l'absence de réaction entre les anticorps du receveur et les antigènes portés par les globules rouges des poches à transfuser. En aucun cas cette épreuve n'a pour but de sélectionner les hématies ayant les mêmes antigènes que ceux du receveur. Cette prévention est uniquement assurée par la transfusion de CGR phénotypés.

Si les unités sont compatibles, la poche doit comporter une étiquette mentionnant le résultat du test et sa date de réalisation, l'identification du receveur et la date limite de validité du test. Le délai maximal de validité d'une épreuve directe de compatibilité est de trois jours pour les mêmes motifs que la RAI.

L'EDC ne dispense pas de la vérification ultime au lit du malade. Cet examen est toujours obligatoire. L'EDC ne dispense pas de la RAI qui reste obligatoire, mais est une analyse complémentaire et ses indications tiennent compte de ses spécificités. L'EDC permet, lorsque la RAI est positive, de détecter certains anticorps faibles pouvant être masqués et difficiles à dépister. Elle peut aussi mettre en évidence chez le receveur des anticorps « anti-privés » (antigènes de faible fréquence dans la population). Dans ces deux contextes, elle permet de prévenir un accident hémolytique en excluant les unités de globules rouges porteurs de l'antigène correspondant. Contrairement à la RAI, l'EDC permet de tester la compatibilité ABO.

Règles générales de sécurité immunologique

TRANSFUSIONS DE CGR

La transfusion de CGR est un acte potentiellement dangereux en raison de la présence d'anticorps naturels réguliers du système ABO et, pour certains patients, de la présence d'anticorps irréguliers naturels ou secondaires à une stimulation allogénique. Les anticorps naturels du système ABO et la majorité des anticorps immuns sont hémolysants.

PRÉVENTION DE L'ACCIDENT D'INCOMPATIBILITÉ ABO

L'incompatibilité immunologique, dans ce système de groupe, est liée le plus souvent aux anticorps naturels anti-A et anti-B du receveur. Elle est responsable d'accidents hémolytiques intravasculaires immédiats susceptibles d'entraîner le décès du receveur.

L'autre mécanisme d'apparition est induit par la présence, chez certains donneurs, de groupe O d'anticorps immuns anti-A ou anti-B de type « hémolysine ». La transfusion de CGR de ces donneurs dangereux est à réserver aux transfusions isogroupe. Cette notion est alors indiquée sur les poches.

La sécurité immunologique, dans ce système, peut être assurée par le respect d'une règle de compatibilité : « Ne jamais transfuser de globules rouges possédant l'antigène correspondant à l'anticorps naturel du receveur ».

La transfusion de CGR doit se faire en isogroupe iso-Rhésus. Toutefois, en situation d'urgence vitale, la compatibilité transfusionnelle peut être élargie selon le schéma suivant (Figure 87-2).

La prévention de l'allo-immunisation, dans les systèmes antigéniques autres que le groupe ABO, repose sur la transfusion de CGR phénotypés qui permet d'éviter l'apparition d'allo-anticorps irréguliers chez certains receveurs à risques comme les sujets féminins, les sujets amenés à être transfusés de multiples fois (thalassémie, drépanocytose, hémopathies...).

La prévention des accidents liés aux allo-anticorps irréguliers repose sur la transfusion de CGR phénotypés et compatibilisés. En situation d'urgence extrême vitale, les transfusions doivent être faites avec des concentrés érythrocytaires O Rh (D1).

Cependant, il y a dans certaines structures et à certains moments de l'année, des tensions d'approvisionnement de stock en O Rh-1. Comment peut-on s'adapter à cette situation sans faire prendre de risques aux patients ?

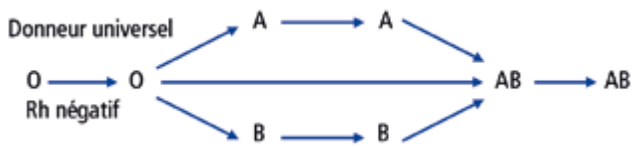


Figure 87-2 Règle de compatibilité ABO pour les CGR.

1) Il est proposé de faire prendre des mesures spécifiques aux EFS pour augmenter la mise à disposition de ce groupe dans les dépôts d'urgence vitale.

2) Il faut éviter toute utilisation abusive de CGR O Rh-1.

3) Essayer d'avoir le plus rapidement possible le Rhésus du patient avant l'ABO car :

- les O Rh négatifs ne sont pas forcément toujours les plus adaptés à la prévention d'allo-immunisation ;
- par exemple : Rh (-1) (-2) (-3) (+4) et (+5) a une fréquence de survenue des allo-anticorps anti-Rhésus. Ainsi, les anti D^- (-1) sont supérieurs aux allo-anticorps anti E^- (-3) qui sont supérieurs aux allo-anticorps anti c^- (-4). Ce qui veut dire que du sang O négatif D^- (-1) C^- (-2) E^- (-3) c^+ (+4) e^+ (+5) peut donner plus d'allo-immunisation que du sang O positif D^+ (+1) C^+ (+2) E^- (-3) c^- (-4) e^+ (+5).

Quinze pour cent des patients sont D^- et 20 % des patients sont c^-. L'antigène c^+ est l'un des plus immunogènes. Ce qui veut dire, qu'en l'absence des résultats de groupe sanguin et de RAI, les CGR transfusés doivent être Rh^-D puis, si manque de produits en Rh^+(D-), avant de connaître le groupe, il est possible de passer en O Rh^+(D1) et KEL négatif. Cette attitude génère peu de risques. Dès que le groupe Rhésus est connu, il est évident qu'il faut transfuser en respectant cette identité.

Transfusions de plaquettes

Il est préférable de respecter les compatibilités ABO, notamment pour les malades à transfuser à long terme en plaquettes. En effet, bien que faiblement exprimés en surface des plaquettes, les antigènes ABO jouent un rôle important dans la recirculation post-transfusionnelle de celles-ci. La prévention de l'allo-immunisation Rhésus doit être assurée lors des transfusions plaquettaires. Il n'existe pas d'antigène Rhésus en surface des plaquettes, mais les concentrés plaquettaires contiennent inévitablement une petite quantité d'hématies du donneur (en règle inférieure à 0,5 mL).

Les patients Rhésus négatif ne doivent recevoir que des concentrés de plaquettes Rhésus négatif. En cas d'urgence et en l'absence de disponibilité de plaquettes Rhésus négatif, la transfusion de concentrés de plaquettes Rhésus positif est possible. Le risque d'allo-immunisation anti-D doit être prévenu chez le receveur par l'administration d'une dose d'immunoglobulines anti-D (100 µg IV) le plus rapidement possible après la transfusion (avant 48 heures).

Transfusion de PFC

La prévention des accidents par incompatibilité ABO est assurée par des transfusions isogroupe et, en l'absence de produit disponible, en respectant une règle de compatibilité élargie inverse de celle des globules rouges selon le schéma suivant (Figure 87-3).



Figure 87-3 Règle de compatibilité ABO pour les PFC.

Indications [13]

Concentrés de globules rouges (CGR)

La transfusion de CGR est indiquée dans les situations d'hypoxémie. En règle générale, chez le patient ne présentant pas de facteur de mauvaise tolérance, les transfusions de globules rouges sont indiquées pour maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 8 g/dL. En chirurgie, les valeurs seuils préconisées sont de 8 g/dL en périodes pré- et postopératoires et de 7 g/dL au cours de l'intervention [5]. Pour les patients dont les capacités d'adaptation à l'hypoxémie sont réduites (insuffisance cardiaque, coronarienne, respiratoire), le taux d'hémoglobine devra être maintenu aux alentours de 10 g/dL. Dans les situations de déperdition aiguë, les critères de prescription sont à adapter en fonction de l'apparition de signes de mauvaise tolérance liés au choc hémorragique : tachy-cardie, dyspnée, hypotension. À l'inverse, lorsque les anémies peuvent être corrigées par un traitement médical (anémie ferri-prive, carence vitaminique), il n'y a pas d'indication à transfuser sauf en cas de mauvaise tolérance.

En fonction du statut immuno-hématologique du receveur, certaines indications sont à respecter :

- Les transfusions néonatales et pédiatriques, de la naissance au troisième mois, doivent être réalisées avec des concentrés érythrocytaires irradiés pour prévenir la maladie du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle et CMV négatif. Les CGR doivent être de groupe 0 ou de groupe ABO compatible avec le sang de la mère et de l'enfant [13] (Tableau 87-II).
- Les sujets féminins, de la naissance jusqu'à la ménopause, doivent recevoir des concentrés érythrocytaires phénotypés Rh Kell afin de prévenir l'allo-immunisation érythrocytaire et ses conséquences obstétricales (immunisation fœtomaternelle). Au cours de la grossesse, les transfusions de la femme enceinte sont réalisées avec des concentrés érythrocytaires compatibilisés, phénotypés Rh Kell pour prévenir l'allo-immunisation érythrocytaire. Le choix de CGR CMV négatifs permet de limiter le risque infectieux chez les femmes séronégatives ou de statut sérologique inconnu pour le CMV [14].

PATIENTS POLYTRANSFUSÉS ITÉRATIFS

La notion de polytransfusions itératives est à réserver aux patients qui vont être dépendants de transfusions sur de longues périodes voire pendant toute leur vie. Il s'agit notamment des malades d'hémato-oncologie, des candidats à une greffe de moelle osseuse et les patients porteurs d'une hémoglobinopathie congénitale.

Groupe de l'enfant	*Groupe de la mère*			
	A	B	AB	O
A	A	O	A	O
B	O	B	B	O
AB	A	B	AB/A/B/O	
O	O	O		O

Ces patients doivent bénéficier de transfusions de concentrés globulaires phénotypés Rh Kell a minima voire élargi à d'autres systèmes érythrocytaires immunogènes (Duffy, Kidd, Ss) pour la prévention de l'allo-immunisation érythrocytaire et compatibilisés au laboratoire pour certaines indications.

Les patients qui ont, ou ont présenté une RAI positive liée à l'existence d'un ou plusieurs allo-anticorps, doivent impérativement bénéficier de transfusions de concentrés globulaires phénotypés Rh Kell a minima ou élargi à d'autres systèmes érythrocytaires dans le cas d'allo-immunisations complexes. Les concentrés érythrocytaires doivent être dépourvus des antigènes détectés par la RAI afin de prévenir un accident hémolytique. L'épreuve de compatibilité au laboratoire est obligatoire afin d'éviter un accident hémolytique non détecté par la RAI [8].

LEUCÉMIES AIGUËS TRAITÉES PAR CHIMIOTHÉRAPIE

Les patients ont, en règle, des consignes transfusionnelles strictes qu'il est nécessaire de respecter. Elles sont à rechercher sur la carte de groupe, le dossier transfusionnel ou auprès du service prenant en charge ces malades. En particulier, les patients ayant bénéficié de greffes allogéniques non isogroupe ABO Rh peuvent avoir des programmes de compatibilité immunologique particuliers.

Les malades en protocole de greffe doivent bénéficier de concentrés globulaires irradiés pour prévenir la survenue d'une maladie post-transfusionnelle du greffon contre l'hôte. L'irradiation de ces concentrés est indispensable en cas de greffe autologue dans la semaine précédant et pendant le recueil de cellules souches, puis dès le début du conditionnement jusqu'à restauration d'un statut immunitaire satisfaisant. Pour les greffes allogéniques, l'irradiation des CGR doit être prescrite dès le début du conditionnement. L'utilisation systématique de concentrés globulaires phénotypés reste discutée de même que l'utilisation systématique de CGR CMV négatif. Cette indication est moins prescrite en raison de l'efficacité de la déleucocytation dans cette prévention [15].

En situation d'urgence, si le groupe des patients n'est pas connu ou non confirmé par une deuxième détermination, les transfusions vitales peuvent être réalisées avec des concentrés érythrocytaires O Rh négatif. Dès réception du groupe sanguin, elles sont effectuées en isogroupe, iso-Rhésus ou, en l'absence de disponibilité de produits, en respectant les règles de compatibilité ABO pour les transfusions de concentrés de globules rouges (Tableau 87-III).

Tableau 87-III Règle de compatibilité ABO pour la transfusion de CGR.

Groupe du patient	*Choix du groupe ABO CGR compatible*	*Choix du groupe Rhésus CGR compatible*
Groupe inconnu	O	Rhésus négatif
Groupe O	O	
Groupe A	O A	
Groupe B	O B	
Groupe AB	O A B AB	
Rhésus négatif		Rhésus négatif
Rhésus positif		Rhésus positif

Par la suite, ces patients doivent bénéficier de prescriptions adaptées. Ainsi, les sujets féminins doivent recevoir des transfusions phénotypées dès que leur phénotypage érythrocytaire aura été déterminé.

Concentrés de plaquettes

Les transfusions plaquettaires sont indiquées dans la prévention du risque hémorragique chez les patients porteurs d'une thrombopathie congénitale ou d'une thrombopénie d'origine centrale.

Pour les patients porteurs d'une thrombopathie constitutionnelle ou d'une thrombopénie acquise d'évolution chronique, la prescription de plaquettes est réservée à la prévention du risque hémorragique peropératoire et obstétrical. La transfusion de concentrés plaquettaires doit permettre de maintenir un taux de plaquettes supérieur à 50 voire 80 G/L pour les interventions neurochirurgicales ou les polytraumatismes graves.

Dans un contexte médical, cette prévention est réservée aux thrombopénies centrales secondaires à une hémopathie aiguë ou induites par les chimiothérapies, en particulier lors de la phase d'aplasie des leucémies. Le taux de plaquettes doit être maintenu au-dessus de 10 voire 20 G/L pour les patients fébriles ou ayant une splénomégalie.

Dans le cadre particulier des coagulopathies intravasculaires disséminées, les transfusions plaquettaires sont nécessaires lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 50 G/L.

Les transfusions de plaquettes sont indiquées pour le traitement curatif des hémorragies liées aux thrombopénies d'origine centrale et aux thrombopathies. Pour les polytransfusés itératifs, les malades d'hémato-oncologie, les candidats à la transplantation ou à la greffe de moelle osseuse, la prévention de l'allo-immunisation antileucoplaquettaire est essentielle. Elle peut être réalisée par l'utilisation préférentielle de concentrés plaquettaires déleucocytés issus d'aphérèse (CPA déleucocytés). L'existence d'une allo-immunisation anti-HLA peut induire des réactions de type frissons-hyperthermie ou être responsable d'inefficacité transfusionnelle. La prévention de ces réactions repose sur l'utilisation de concentrés plaquettaires phénotypés HLA ou cross matché et/ou de perfusion d'immunoglobulines intraveineuses polyvalentes. Si un état réfractaire s'installe, les transfusions sont à limiter aux traitements des accidents hémorragiques ; les transfusions plaquettaires doivent alors être fractionnées en deux ou trois perfusions par jour.

Chez la femme enceinte, la prévention de l'allo-immunisation anti-D est impérative. Elle se fait par l'utilisation préférentielle de concentrés plaquettaires déleucocytés issus d'aphérèse (CPA déleucocytés), iso-Rhésus ou Rhésus compatible.

Pour éviter, chez les patients porteurs d'une thrombopathie, la survenue d'une allo-immunisation, les transfusions plaquettaires sont à réserver aux hémorragies pour lesquelles il ne peut pas être réalisé d'hémostase locale.

Plasma frais congelé (PFC)

Les indications sont précisées par l'arrêté du 3 décembre 1991 [16] qui réserve l'utilisation de ces produits aux :

– coagulopathies de consommation graves avec effondrement de tous les facteurs de la coagulation ;

– hémorragies aiguës avec déficit global des facteurs de la coagulation ;

– déficits complexes rares en facteurs de la coagulation lorsque les fractions coagulantes spécifiques ne sont pas disponibles.

Dans l'attente du résultat du groupe sanguin, les transfusions peuvent être effectuées avec des PFC de groupe AB. Après avoir obtenu le résultat du groupe, les transfusions sont à réaliser en isogroupe. En cas de non disponibilité de ces produits, il faut respecter les règles respectives de compatibilité ABO (Tableau 87-IV).

Transfusion massive, transfusion en traumatologie : *hematologic damage control* [17]

La transfusion précoce de CGR, dans le traitement de la phase initiale du choc hémorragique, a un double objectif :

1) Restituer rapidement un pouvoir oxyphorique. Pour ce faire, les apports des CGR doivent être rapidement introduits [18]. Il faut veiller à ce que ces globules rouges aient une charge en 2-3 DPG supérieure à 70 %. Il est actuellement démontré que seuls les globules rouges de moins de quatorze jours de conservation ont cette charge enzymatique.

2) De la même façon, il est important d'avoir des globules rouges transfusés à fort taux d'ATP. Celui-ci s'abaisse dès le septième jour de conservation.

Certes, l'hémodilution améliore la rhéologie sanguine mais, au cours de la restitution volémique des patients ayant des lésions vasculaires (traumatiques, septiques...), il ne faut pas que celle-ci soit extrême. Il est démontré que des processus hémostatiques locaux sont possibles lorsque les plaquettes se marginalisent sur les parois des vaisseaux. Cette situation n'est possible que lorsque le taux d'hématocrite du sang est supérieur à 30 %. Les plaquettes circulant ainsi en marge du vaisseau vont activement participer à la formation de thrombine et activer le facteur IX [19].

En conclusion, les recommandations de l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) sont remises en cause et les propositions actuelles, en milieu traumatologique, sont d'introduire plus rapidement les produits sanguins et de les prescrire selon des ratios 1 CGR/1 PFC [20]. Dans ces conditions, il n'est pas exclu que l'on va générer plus de TRALI (*transfusion related acute long injury*) puisque ce sont les PFC qui en sont responsables dans 70 % des cas répertoriés [21].

Quant aux plaquettes, elles doivent être prescrites dès que leur numération est inférieure à 50 000/mm^3, voire 100 000/mm^3 chez les traumatisés crâniens. L'apport de fibrinogène doit se faire lorsque son dosage est inférieur à 1 g/L. En obstétrique et en neurologie, son apport est recommandé dès 1,5 g. Certains tests, comme le TEG et le ROTEM, décèlent l'abaissement du fibrinogène et aident à sa prescription précoce.

Tableau 87-IV Règles de compatibilité ABO.

Groupe du patient	*Groupe ABO des PFC compatibles*
Groupe inconnu	AB
Groupe O	O A B AB
Groupe A	A AB
Groupe B	B AB
Groupe AB	AB

Toutes ces propositions sont en phase d'être validées par de nombreuses études qui semblent aller dans le même sens. En pratique extrême, en particulier en milieu opérationnel de guerre, les militaires appliquent déjà ces consignes. L'apport de plasma se fait sous forme de plasma lyophilisé et la pratique de la transfusion en sang total frais, donneur proche du receveur, est l'une des stratégies actuellement la plus performante [22].

Information des patients transfusés [23]

Le médecin doit informer le patient conscient de la nécessité de la transfusion, et la famille pour les malades inconscients. Pour les enfants et les patients sous tutelle, les parents ou le tuteur doivent recevoir cette information et donner leur consentement. En cas de refus des parents, le juge des enfants, contacté par le médecin prescripteur, peut se substituer à l'autorité parentale. Il est recommandé de proposer un suivi pré- et post-transfusionnel.

La réalisation d'un dépistage sérologique (VIH, VHC) ne peut être effectuée qu'avec le consentement du patient ou de son représentant légal [24]. Au moment de la transfusion, il est important d'expliquer, de façon simple, les différentes étapes de la procédure transfusionnelle afin de diminuer d'éventuelles angoisses et d'obtenir la participation du patient.

Prescription de produits sanguins

L'ordonnance doit être remplie avec précision et comporter l'identification du patient receveur avec une l'étiquette administrative ou en précisant le nom, le prénom, le nom de jeune fille, la date de naissance et le sexe, l'identification du prescripteur (nom et signature) et du service demandeur. Cette ordonnance doit comporter la date de la prescription, la date prévue de la transfusion, la notion éventuelle d'urgence.

La prescription des produits précisera si nécessaire les transformations et qualifications éventuelles, les quantités et, pour les concentrés plaquettaires, le poids et la numération plaquettaire du patient. À l'ordonnance, doivent être jointes les photocopies de la carte de groupe et du résultat de la RAI ou, en leur absence, les prélèvements permettant d'effectuer les examens manquants.

Transfusion homologue

Délivrance des produits sanguins

Transport, réception et stockage des produits sanguins

Les produits sanguins labiles ne peuvent être conservés dans l'unité de soins en dehors de dépôts conventionnés. Ils doivent être transfusés dans les six heures suivant leur distribution. Tout produit non utilisé sera détruit sauf accord établi avec le dépôt de sang ou l'établissement de transfusion permettant la reprise des PSL correctement conservés.

TRANSPORT

En dehors de l'approvisionnement des dépôts conventionnés, le transport des produits est assuré par l'établissement de soins. Il doit être le plus rapide possible. Les produits doivent être placés dans un récipient isotherme et livrés directement à un membre du personnel soignant. Ces produits doivent être réceptionnés à leur livraison en vérifiant leur conformité avec la demande.

STOCKAGE

La limitation de la durée de conservation impose un certain nombre de contraintes organisationnelles. La transfusion des produits se fera dès leur réception dans le service pour les concentrés plaquettes. Si leur transfusion est différée dans les six heures, les plaquettes sont à garder à + 22 °C (+ 20 °C à + 24 °C) sous agitation lente.

Pour les CGR, durant le délai de six heures, ces produits peuvent être conservés à température ambiante, à l'abri de la chaleur. En cas de conservation des CGR à + 4 °C, la température de stockage doit pouvoir être contrôlée et la poche ne doit pas être en contact avec la plaque réfrigérante de l'appareil ni avec le compartiment supérieur de congélation en raison des risques d'hémolyse.

Contrôles prétransfusionnels

L'acte transfusionnel ne peut être effectué que si l'on dispose des documents de groupage ABO et Rh D, du résultat de la RAI et après avoir contrôlé les poches et l'identité du receveur, puis vérifié les concordances immuno-hématologiques.

La vérification du bordereau de livraison porte sur la concordance des numéros des poches de PSL distribuées et leur conformité à la prescription. Il faut contrôler la date de péremption et l'aspect des poches et du produit. En présence de fuites, de caillots, d'agrégats ou de couleur rosée du surnageant d'un CGR, l'établissement de transfusion doit être prévenu immédiatement.

Au lit du malade, il est nécessaire de contrôler la concordance entre l'identité du receveur (nom, prénoms, sexe, date de naissance) et celle inscrite sur la carte de groupe sanguin, puis les concordances du groupe porté sur la poche avec celui inscrit sur la carte du receveur.

La compatibilité ABO entre le sang du receveur et chacune des poches de CGR à transfuser s'effectue par le test de « vérification ultime au lit du malade ». Cette dernière vérification a pour but de prévenir la survenue d'un accident par incompatibilité ABO. La majorité des dispositifs utilisés en France ne contrôle pas la compatibilité Rhésus. Ce contrôle est le dernier verrou de sécurité. Il se justifie par la gravité des accidents ABO et par leurs multiples causes : erreurs d'étiquetage des tubes des examens prétransfusionnels ou des poches des produits sanguins, homonymies, usurpation d'identité. Cette vérification est obligatoire et donc systématique avant toute transfusion d'hématies homologues ou autologues, y compris en situation d'urgence, pour chaque unité de CGR à transfuser, pour le donneur et le receveur, même pour les CGR compatibilisés au laboratoire. Elle s'effectue immédiatement au lit du malade, jamais à l'avance dans la salle de soins par le médecin ou l'infirmier(ère) qui va poser la transfusion.

Il faut au préalable vérifier la date de péremption des flacons d'anticorps ou des cartons tests, puis inscrire le nom du malade, le numéro de la poche, la date de la transfusion et le nom de l'opérateur.

Le test doit être réalisé avec du sang prélevé chez le malade, par ponction veineuse ou par piqûre du doigt, du lobe de l'oreille, du talon pour le nouveau-né, immédiatement, jamais à partir d'un tube prélevé à l'avance. Le sang provenant de l'unité de CGR est recueilli en utilisant les premières gouttes qui s'écoulent de la tubulure de transfusion ou en utilisant un berlingot solidaire de la poche. Les cartons tests ne sont pas standards. Ils varient selon le fournisseur retenu. Les cupules respectives de la poche et du receveur peuvent avoir une disposition horizontale ou verticale. Les réactifs anti-A et anti-B (et parfois anti-A+B) doivent être apportés sur les cupules pour certains dispositifs, d'autres les contiennent déjà sous forme lyophilisée. La procédure de réalisation, la lecture et l'interprétation doivent être parfaitement connus par les médecins et infirmier(ère)s transfuseurs.

L'interprétation doit tenir compte des règles de compatibilité. La poche ne doit pas apporter d'antigène érythrocytaire absent chez le receveur. L'apparition d'agglutinats traduit la présence d'antigènes érythrocytaires A ou B révélés par le sérum test respectivement anti-A ou anti-B. Il ne faut donc jamais transfuser quand une agglutination présente chez le donneur est absente chez le receveur. En cas de doute sur la lecture ou l'interprétation du test, il ne faut jamais transfuser, mais effectuer immédiatement un deuxième contrôle. En cas d'anomalie persistante, il est nécessaire de prévenir le médecin du service et si besoin, le médecin de l'ETS responsable du service de la distribution.

Si la transfusion est en situation non isogroupe mais compatible, il faut vérifier que sur l'étiquette du CGR n'existe pas la notion : « Produit à transfuser exclusivement en isogroupe ». Si tel est le cas, ce CGR provient d'un donneur ayant une hémolysine anti-A ou anti-B, et il ne doit pas être utilisé pour ce receveur. Le carton test doit être protégé par un support plastique et conservé au moins quarante-huit heures. En cas d'incident transfusionnel, il faut le garder jusqu'au passage du médecin correspondant d'hémovigilance.

Acte transfusionnel

La transfusion peut être réalisée par un médecin ou par un(e) infirmier(ère), à condition qu'un médecin puisse intervenir à tout moment. La surveillance sera attentive pendant toute la transfusion.

Matériel et modalités de transfusion

Il faut disposer d'une tubulure à filtre (taille des pores 175 à 200 µ), à débit réglable, adaptée au produit, et d'un cathéter d'un calibre suffisant (18 ou 14 G) permettant un débit adapté. Pour le nouveau-né, des épicrâniennes (23 G) ou des cathéters courts (24 G) sont à utiliser. Le débit sera établi en fonction de l'état cardiovasculaire du patient et adapté en fonction de la tolérance de la transfusion et de l'urgence du remplissage. Pour les concentrés de globules rouges, la vitesse de perfusion sera initialement de 30 à 40 gouttes par minute chez l'adulte et de 1 goutte/kg/mn pour l'enfant, puis sera augmentée en fonction de la tolérance. Hors situations particulières, une transfusion de CGR s'effectue en 1 à 1 heure 30 et au maximum 4 heures par unité. Les concentrés de plaquettes sont transfusés avec un débit de 10 mL/min, soit pour un CPA sur une durée de 40 minutes (maximum 2 heures).

Les plasmas frais congelés sont transfusés avec un débit de 20 mL/min, soit pour une durée de 20 minutes (maximum 1 heure).

Dans les transfusions massives, le débit de transfusion des PFC et des CPA doit être adapté pour éviter un apport massif de citrate. Les différents débits de perfusion des produits sanguins sont répertoriés dans le Tableau 87-V.

Il ne faut jamais rien ajouter dans la poche de sang ni perfuser de médicaments ou d'alimentation parentérale en dérivation avec la transfusion. Cette règle ne s'applique pas aux médicaments perfusés sur vingt-quatre heures. En cas de débit de transfusion trop lent, il est possible de perfuser en dérivation de la tubulure du transfuseur du sérum NaCl isotonique (0,9 %).

Tableau 87-V Débit de perfusion des produits sanguins.

Concentrés érythrocytaires	*Concentrés plaquettaires*	*Plasma frais congelé*
Adultes 30 à 40 gouttes par minute au début, à augmenter selon la tolérance	10 mL/min	20 mL/min
	soit 40 min pour 400 mL	soit 20 min pour 1 unité
Enfants 1 goutte/kg/min Moyenne 1 h à 1 h 30/unité Maximum 4 h/unité	Maximum 2 h/unité	Maximum 2 h/unité

Surveillance du patient transfusé

La sécurité transfusionnelle est dépendante d'une surveillance médicale et soignante attentive. Le pouls, la tension, la pression artérielle et la température seront vérifiés initialement, puis régulièrement contrôlés. La surveillance doit être attentive pendant les quinze premières minutes car les accidents sévères de la transfusion surviennent précocement, puis la fréquence de la surveillance sera adaptée en fonction de l'état du patient. Chez le malade cardiaque, une surveillance accrue du pouls et de la pression artérielle est indispensable. La position semi-assise est conseillée. Chez le patient âgé ou porteur d'une anémie chronique importante (Hb inférieur à 6 g/dL), la transfusion doit être très lente et le volume ne doit pas dépasser 500 mL par jour.

Chez le malade inconscient (transfusion en milieu chirurgical sous anesthésie ou en réanimation sous sédation), la surveillance s'exercera tout au long de l'épisode transfusionnel car les manifestations cliniques habituelles sont souvent frustres voire imperceptibles (hémorragie, collapsus inexpliqué, chute de la diurèse) et peuvent retarder la prise en charge d'un incident transfusionnel. En fin de transfusion, les poches de PSL doivent être conservées deux heures afin de permettre une analyse bactériologique de celles-ci en cas de suspicion d'incident transfusionnel d'origine infectieuse [25].

Dossier transfusionnel et traçabilité

La traçabilité (recueil de la nature et du numéro des poches transfusées) permet de faire un lien unique et anonyme entre un donneur et un receveur. Les objectifs sont d'assurer la liaison « receveur – produit sanguin – donneur » pour permettre des enquêtes ascendantes et/ou descendantes [26]. Le dossier transfusionnel fait partie du dossier médical du patient transfusé. Il regroupe les données immuno-hématologiques du patient et permet d'assurer la traçabilité des produits sanguins.

Ce dossier comprend :

– l'identité complète du patient ;

– les données immuno-hématologiques : la carte de groupe, la date et le résultat de la (ou des) RAI, la nature des anticorps dépistés, les consignes transfusionnelles ;

– l'historique des transfusions : dates, nature des produits et leur qualification, groupe ABO Rh et numéro des poches transfusées, l'identité du prescripteur et du transfuseur, le recueil des observations et incidents.

Ces informations, dans le dossier transfusionnel et dans le bordereau de confirmation de la transfusion, peuvent être notées au lit du patient pendant les quinze premières minutes de la surveillance. Ce bordereau dûment rempli est retourné au site de distribution : dépôt, ETS ou unité d'hémovigilance. Le dossier transfusionnel doit être conservé dans le dossier du patient ou centralisé dans le service d'hémovigilance de l'établissement de soins. En cas de transfert dans un autre service, la transmission de ce dossier ou de sa photocopie est indispensable pour le suivi et/ou la poursuite du traitement.

Conduite à tenir devant un incident transfusionnel

Les complications immédiates majeures à redouter sont l'accident hémolytique immédiat par incompatibilité ABO, le choc lié à une contamination bactérienne et une surcharge volémique. La prise en charge d'un incident transfusionnel doit faire l'objet d'une procédure préétablie, disponible à tout moment pour le personnel médical et soignant du service. Devant un incident transfusionnel, il faut arrêter la transfusion en conservant la voie veineuse, prévenir le médecin du service, mettre en place une surveillance du pouls, de la tension artérielle et de la diurèse. La compatibilité ABO donneur/receveur sera vérifiée (nouvelle vérification ultime de compatibilité au lit du patient) de même que l'ensemble des contrôles. Les cartons tests sont à conserver jusqu'au passage du médecin hémovigilant.

Selon le contexte et les manifestations cliniques, le bilan biologique prescrit comportera des explorations :

– immuno-hématologiques : RAI, anticorps anti-HLA, groupe ABO, phénotype ;

– bactériologiques :

- deux hémocultures chez le malade, à une heure d'intervalle,
- culture de la ou des poches de produits sanguins ; pour leur transport, les tubulures seront clampées, non dissociées de la poche, mais sans l'aiguille de perfusion ;

– biochimiques : bilirubine, haptoglobine, créatinine pour les accidents sévères ;

– hématologiques : numération sanguine.

Le signalement de l'effet inattendu ou indésirable, dû ou susceptible d'être dû à ce produit, doit être fait dans les huit heures au correspondant d'hémovigilance de l'établissement de soins par le médecin ou le soignant qui constate l'incident. L'incident doit être noté dans le dossier transfusionnel. En cas d'accident grave (accident hémolytique aigu, choc septique), le responsable de la distribution de l'établissement de transfusion doit être prévenu immédiatement.

Techniques d'épargne transfusionnelle

Les techniques d'épargne transfusionnelle ont pour but de limiter les transfusions homologues et donc leurs effets secondaires. La diminution des transfusions homologues peut être obtenue par une restriction de leurs indications, le développement des techniques autologues ou le choix de thérapeutiques substitutives. Ces stratégies ont ainsi permis de compenser la baisse importante des dons de sang (38 %) survenue au cours de ces dernières années.

Transfusion autologue

La transfusion autologue se définit comme la réinjection au malade de son propre sang. Elle s'applique le plus souvent à la chirurgie [27].

Transfusion autologue programmée (TAP)

La transfusion autologue programmée utilise des produits sanguins labiles prélevés chez le patient par l'établissement de transfusion sanguine à partir de prélèvements séquentiels programmés ou d'une aphérèse pré-opératoire (érythraphérèse). Le développement des programmes de TAP représente 7 % de l'ensemble des transfusions. Elle limite le risque de transmission d'infections virales et d'allo-immunisation érythrocytaire et leucoplaquettaire. Elle a aussi pour avantage de stimuler l'érythropoïèse. La TAP n'est néanmoins pas exempte de risques de contamination bactérienne au cours de son prélèvement et/ou de son stockage.

La TAP impose une rigueur organisationnelle avec une gestion rigoureuse du circuit transfusionnel, afin d'éviter les défauts de conservation des poches et les erreurs d'identification et d'attribution des poches. Pour éviter les conséquences d'une mauvaise attribution, le contrôle ultime ABO au lit du malade reste obligatoire et les transfusions autologues doivent avoir un stockage indépendant du stock des produits homologues. La TAP est indiquée pour tout patient devant subir une intervention chirurgicale programmée dont les besoins transfusionnels sont bien évalués (supérieurs à 1000-1500 mL). Les indications principales sont la chirurgie orthopédique, vasculaire, cardiaque et plastique. La TAP est contre-indiquée en présence d'une anémie (hémoglobine inférieure à 11 g/100 mL), d'une anomalie congénitale du globule rouge, d'une pathologie infectieuse latente ou patente et d'une affection prédisposant à une mauvaise tolérance à l'anémie : pathologie cardiaque, notamment angor instable, crise angineuse récente, rétrécissement aortique serré, cardiopathie cyanogène, artériopathie cérébrale occlusive sévère, insuffisance respiratoire sévère, l'épilepsie non stabilisée par le traitement. La contre-indication est discutée pour les pathologies néoplasiques.

L'existence de certains marqueurs biologiques positifs représente une contre-indication relative, soumise à décision médicale (syphilis, anticorps antipaludéens, anticorps anti-HBc avec anticorps anti-HBs positif, transaminases) ou absolue sauf en cas d'impasse thérapeutique (VIH, HTLV, VHC, VHB sans anticorps anti-HBs). Il n'y a pas de limite d'âge pour le don autologue. En pratique, les prélèvements chez l'enfant en dessous de 15-20 kg sont rares (difficultés d'abord veineux) et plus rares encore en dessous de 10 kg. Il en est de même pour les prélèvements chez l'adulte après 80 ans. Le patient doit être informé sur les modalités pratiques de la TAP : date des prélèvements, examens préalables aux prélèvements, l'éventualité d'une indisponibilité des poches prélevées (poche percée, anomalie de transport...) et de la possibilité de transfusions homologues complémentaires. Cette information doit donner lieu à la remise d'une fiche d'information standardisée permettant le consentement libre, éclairé et signé du patient au niveau de l'établissement de santé ou de l'établissement de transfusion préleveur. En chirurgie pédiatrique, cette information est remise aux deux titulaires de l'autorité parentale qui doivent signer le consentement libre et éclairé.

Érythraphérèse

Elle consiste à prélever, par un seul don effectué dans les sept jours à vingt-quatre heures avant une intervention, les globules rouges du patient (de l'ordre de un à trois concentrés) à l'aide d'un séparateur de cellules avec restitution du plasma et/ou compensation volémique. L'érythraphérèse dépend de l'établissement de transfusion mais peut, dans le cadre d'une convention, être réalisée dans l'établissement de soins. Elle obéit aux mêmes règles que la TAP ; néanmoins, un taux d'hémoglobine supérieur à 12,5 g/dL est recommandé. Cette technique est intéressante lorsque le délai opératoire ne peut excéder quelques jours ou lorsque la TAP n'est pas réalisable pour des problèmes d'éloignement ou de transport. De plus, elle offre la possibilité de prélever du plasma et/ou des plaquettes.

Hémodilution normovolémique intentionnelle pré-opératoire immédiate [28]

La récupération du sang est effectuée au bloc opératoire, avant ou aussitôt après l'induction anesthésique. La quantité de sang prélevée est calculée de façon à ramener l'hématocrite à la fin du prélèvement à moins de 32 %. La normovolémie est maintenue par la perfusion simultanée de macromolécules. Le sang est recueilli de façon aseptique dans des poches spéciales de 450 mL contenant une solution anticoagulante. L'utilisation de poches doubles permet, par simple décantation du sang, la séparation du plasma et des globules.

L'identification des poches est obligatoire afin d'éviter toute erreur lors de la retransfusion. Cet étiquetage doit comporter l'identification de la salle d'opération, le nom patronymique, nom marital, prénoms, la date de naissance, la date et heure des prélèvements numérotés chronologiquement. La conservation des poches se fait en salle d'opération, à température ambiante. Dans le cas où l'intervention dure plus de deux heures, il convient de les conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C. La retransfusion de ces poches est faite après la vérification ultime ABO au lit du malade, pendant ou au décours immédiat de l'intervention, selon les besoins, afin de maintenir un hématocrite à 30 %. La transfusion au patient de sang autologue encore disponible doit avoir commencé avant la sortie du bloc opératoire ou de la salle de surveillance postinterventionnelle. En aucun cas, le sang ne peut être retransfusé dans un délai supérieur à six heures après son prélèvement. L'hémodilution obtenue par cette technique permet d'abaisser la viscosité sanguine et donc d'améliorer la microcirculation, la circulation régionale, le retour veineux et le débit cardiaque. La capacité de transport de l'oxygène est donc conservée. L'hémorragie peropératoire se faisant à hématocrite abaissé, les pertes de globules rouges sont diminuées. L'efficacité de cette technique est discutée car elle est limitée à la compensation d'hémorragies inférieures ou égale à un litre.

Récupération peropératoire

Les pertes hémorragiques sont recueillies par drainage d'une cavité corporelle ou d'un espace articulaire et/ou par aspiration dans le champ opératoire. Dans tous les cas, lors de la retransfusion, doivent être préconisés des filtres de diamètre inférieur ou égal à 40 µ. Les systèmes les plus simples n'assurent qu'une filtration du sang épanché, prélevé et aspiré par le vide chirurgical ou des pompes à galet. Des automates plus complexes traitent le sang recueilli. Le sang aspiré est centrifugé et lavé avant d'être réinjecté

au patient sous forme de concentrés globulaires d'hématocrite compris entre 45 à 65 %.

Les indications sont à discuter au cas par cas pour toutes les interventions chirurgicales où la perte hémorragique prévisible est d'un volume égal ou supérieur à 15 % de la volémie théorique.

Les contre-indications dépendent du système utilisé :

– récupération sans lavage : les contre-indications principales sont la présence dans les pertes hémorragiques de colle biologique, cellules cancéreuses, bactéries, liquides physiologiques (ascite, liquide amniotique...) ou de certains solutés d'irrigation (antiseptiques, antibiotiques, glycocolle...) ;

– récupération avec lavage : les contre-indications sont limitées à la présence de colle biologique ou d'une contamination bactérienne avérée.

Les inconvénients de la récupération sont :

– pour les systèmes sans lavage, le volume des pertes hémorragiques transfusées doit être inférieur à 1,5 litre. Au-delà de ce seuil, peuvent apparaître des problèmes de tolérance et des complications induites par les contaminants ;

– pour les autres appareils de récupération, le lavage avec une solution de chlorure de sodium isotonique limite les effets indésirables liés aux contaminants aspirés. Les volumes recyclés et transfusés peuvent être plus importants, mais cette technique nécessite des opérateurs qualifiés.

Récupération postopératoire

La récupération postopératoire peut être effectuée par des appareils n'assurant qu'une simple filtration et par les automates avec lavage des produits d'aspiration. Ces derniers sont intéressants lorsque les pertes sont importantes. Les avantages et les inconvénients de ces deux systèmes sont identiques à ceux rencontrés lors de récupération sanguine peropératoire. Les conditions de conservation et de retransfusion sont identiques à celles concernant le sang recueilli lors de l'hémodilution normovolémique intentionnelle pré- et peropératoire.

Thérapeutiques substitutives

Les possibilités thérapeutiques de substitution des produits sanguins se sont diversifiées et amplifiées au cours de ces dernières années. Elles permettent de sécuriser ou limiter les thérapeutiques transfusionnelles classiques.

Facteurs de croissance

L'érythropoïétine (EPO) est une hormone naturelle produite par le rein en réponse aux situations d'hypoxémie. Elle stimule l'érythropoïèse. L'EPO disponible en thérapeutique est une molécule recombinante produite par génie génétique. Ses indications reconnues en France par son autorisation de mise sur le marché sont le traitement des anémies des insuffisants rénaux dialysés, le traitement de l'anémie grave mal tolérée de l'insuffisance rénale de l'adulte en prédialyse, la transfusion autologue programmée pour les patients ayant une anémie modérée, la prévention de l'anémie du prématuré (inférieur à 34 semaines ou poids inférieur à 1500 g) et les anémies secondaires aux chimiothérapies dans certaines indications oncologiques de l'adulte. Les facteurs de croissance granuleux ou granuleux/monocytaire (G-CSF, GM-CSF) sont indiqués dans la prévention ou le traitement des infections chez les patients dont la neutropénie est secondaire à une chimiothérapie.

Médicaments dérivés du sang et médicaments recombinants

Les médicaments dérivés du sang (MDS) sont obtenus par fractionnement du plasma. Leurs méthodes de préparation incluent des procédures de viro-atténuation par la chaleur, l'utilisation de solvant détergent actif vis-à-vis des virus à enveloppe lipidique et des techniques de filtration ou d'immunofiltration. Ces médicaments permettent de traiter les déficits plasmatiques d'albumine, de facteurs de la coagulation ou d'immunoglobulines polyvalentes ou spécifiques. Ils entrent dans la composition des colles biologiques.

Pour couvrir les besoins substitutifs des patients porteurs de déficits de la coagulation, des facteurs recombinants sont désormais disponibles : facteur anti-hémophiliques VIII, IX, et facteur VII. Ces médicaments sont totalement ou partiellement dépourvus de fractions d'origine plasmatique.

Médicaments à visée hémostatique [29]

Plusieurs classes de médicaments à visée hémostatique permettent de limiter les pertes hémorragiques et donc les besoins de substitution.

L'acide tranexamique a une action antifibrinolytique. Il est utilisé dans la prévention des saignements per- et postopératoires en chirurgie cardiaque, orthopédique et de transplantation. Les effets secondaires possibles de l'acide tranexamique sont la survenue de l'hypothymie, des manifestations allergiques et des troubles digestifs.

La desmopressine est un analogue structural de l'hormone antidiurétique naturelle (DDVAP). Elle est essentiellement réservée aux patients porteurs d'une hémophilie A frustre (taux de facteur VIII supérieur à 5 %) ou d'une maladie de Willebrand modérée (hormis le type 2B et 3). Elle est indiquée pour le traitement des accidents hémorragiques minimes et pour des interventions mineures. Une injection unique permet d'augmenter le taux de base du facteur déficitaire de 30 à 300 %. Des injections peuvent être répétées toutes les douze heures pendant trois jours, mais on peut observer un phénomène d'épuisement. Avant une intervention chirurgicale, un test à la desmopressine doit être réalisé à distance pour mesurer les variations du facteur déficient. La des-mopressine peut entraîner une hypotension artérielle avec tachy-cardie et flush de la face.

Le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) a des indications en pratique d'urgence, non reconnues par l'AMM. Cependant, les hémorragies cérébrales sous anticoagulants (AVK), les polytraumatismes (en particulier du bassin) et certaines interventions en chirurgie cardiaque et en obstétrique, sont des indications de sauvetage par formation massive de thrombine à partir de fonctions tissulaires ou vaisseaux agressés. Cette thérapeutique peut être envisagée à condition que l'hypothermie soit corrigée, ainsi que l'acidose sévère et hypoplaquettaire. Sa prescription est proposée lorsque le choc hémorragique s'accompagne d'un saignement actif non contrôlé par l'hémostase chirurgicale ou radiologique. Les posologies vont de 100 µg/kg pour les hémorragies cérébrales à 200 µg/kg en traumatologie, renouvelées pour moitié à trois heures. En chirurgie de guerre, la prescription de rFVIIa diminue les besoins transfusionnels des transfusions massives [30, 31].

Complications de la transfusion

Les risques liés aux pathologies infectieuses, et notamment virales, sont actuellement exceptionnels grâce à un meilleur dépistage et une sélection accrue des donneurs. L'éventualité de contaminations liées à l'apparition d'un virus émergeant n'est malheureusement pas exclue pour l'avenir. Cette inquiétude justifie toujours de limiter les prescriptions de produits sanguins labiles et la recherche de nouvelles techniques de viro-atténuation.

La survenue d'accidents hémolytiques par incompatibilité ABO, allo-immunisation ou surcharges volémiques est toujours d'actualité. Ils peuvent et doivent être prévenus par la rigueur et le respect de bonnes prescriptions dans un environnement sécuritaire incluant une parfaite exécution des demandes d'examens d'identité immunologique et des contrôles ultimes au lit prétransfusionnels. La transfusion doit également être faite avec une surveillance de qualité entourée d'un avis et d'une présence médicale pouvant à tout moment intervenir et vérifier l'acte transfusionnel.

Accidents immunologiques

Accidents hémolytiques par incompatibilité érythrocytaire

PHYSIOPATHOLOGIE

L'incompatibilité érythrocytaire est liée à un conflit antigène-anticorps (Ag-Ac). Le principe fondamental de la sécurité immunologique est d'éviter, au cours d'une transfusion, la rencontre d'un antigène avec son anticorps spécifique. En amont, l'apparition des immunisations peut être prévenue en évitant l'introduction d'antigènes absents chez le receveur. La compréhension de leurs mécanismes d'apparition doit prendre en compte les modalités d'immunisation et de restimulation.

Certains anticorps sont présents chez le receveur de manière naturelle et régulière. C'est le cas notamment pour les anticorps ABO. D'autres anticorps naturels sont, en revanche, irréguliers comme les anticorps du système Lewis. Les anticorps présents chez les patients peuvent être « immuns ». Ils n'apparaissent qu'après introduction d'antigènes érythrocytaires par transfusions, greffes ou grossesses. Les plus importants sont retrouvés dans les systèmes Rhésus, Kell, Duffy et Kidd. Dans ce cas, ils sont toujours irréguliers.

Les anticorps impliqués en transfusions peuvent aussi être apportés de manière passive. Cette situation s'observe après transfusions massives de plasma ou s'il existe chez le donneur une hémolysine anti-A ou anti-B. Ce type d'anticorps très puissant est dépisté par les établissements de transfusion sanguine. Les produits préparés à partir de ces donneurs sont « à réserver exclusivement à des transfusions isogroupe ABO ». Le respect strict de cette consigne permet d'éviter les accidents hémolytiques induits par ce type d'anticorps. Selon le type et le taux sérique de l'anticorps, la destruction des globules rouges en cours de transfusion peut être rapide et se traduire par une hémolyse intravasculaire. Tel est le cas pour les incompatibilités ABO, ce qui explique leur gravité. Dans d'autres conflits, l'hémolyse est progressive et extravasculaire. Les complexes « antigènes-anticorps » formés sont éliminés progressivement par phagocytose. L'hémolyse est alors intratissulaire, la gravité des accidents est en règle moindre. En général, ces deux mécanismes sont fortement intriqués et l'hémolyse est dite mixte ou à prédominance intra- ou extravasculaire.

TABLEAUX CLINIQUES

Ils sont très variables et se traduisent souvent par des manifestations bruyantes et évidentes. Elles apparaissent dès les premières minutes d'administration du produit sanguin. À l'inverse, d'autres accidents peuvent être initialement silencieux, notamment pour les patients sous anesthésie générale ou inconscients.

Chez les patients conscients, les formes graves d'accident hémolytique immédiat par hémolyse intravasculaire de type incompatibilité ABO doivent être dépistées devant la survenue de :

– réactions non spécifiques de type frissons-hyperthermie ;

– signes généraux : malaise, angoisse, agitation, sensation de chaleur ou d'étouffement, céphalées, brûlure le long du trajet veineux ou oppression thoracique, sueurs céphalées, nausées, vomissements, dyspnée ;

– signes cardiovasculaires : tachycardie et hypotension ou hypertension artérielle.

Chez le patient inconscient, l'accident n'est parfois suspecté que tardivement. Les manifestations sont souvent plus graves (collapsus cardiovasculaire et syndrome hémorragique systémique avec hémorragies en nappe et reprise de saignements aux points de ponction) ou plus tardives (urine rouge ou couleur « porto », oligoanurie).

Ces manifestations cliniques vont s'accompagner de troubles biologiques : chute de l'haptoglobine, hémoglobinémie, hémoglobinurie et stigmates d'insuffisance rénale et/ou de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) pour les formes graves.

Les formes mineures, souvent liées à une hémolyse extravasculaire, peuvent se traduire par des réactions frissons-hyperthermie contemporaines de la transfusion et précèdent un ictère post-transfusionnel retardé (entre le troisième et le septième jour) avec augmentation de la bilirubine libre et inefficacité transfusionnelle.

PRISE EN CHARGE DES ACCIDENTS PAR INCOMPATIBILITÉ ABO

La survenue de manifestations anormales au cours de la transfusion doit faire évoquer un accident par incompatibilité immunologique érythrocytaire. Au moindre doute, le médecin doit être prévenu, la transfusion arrêtée en conservant la voie veineuse. L'ensemble des contrôles prétransfusionnels doit être vérifié. La prévention des accidents hémolytiques doit être assurée par la bonne exécution des contrôles de sécurité et des consignes transfusionnelles, par la réalisation de RAI prétransfusionnelle, puis la transfusion des CGR phénotypés et compatibilisés aux patients ayant une RAI. La prévention des allo-immunisations érythrocytaires peut être accrue par la prescription de CGR phénotypés chez les receveurs à risques.

Autres accidents immunologiques

ALLO-IMMUNISATION ANTI-ÉRYTHROCYTAIRE POST-TRANSFUSIONNELLE

La découverte d'une RAI positive dans le suivi post-transfusionnel nécessite d'informer le patient, d'inclure ce résultat dans le dossier transfusionnel et de prévoir des transfusions ultérieures avec des CGR phénotypés et compatibilisés.

ACCIDENTS LIÉS AUX LEUCOCYTES RÉSIDUELS DES CONCENTRÉS ÉRYTHROCYTAIRES ET PLAQUETTAIRES

La mise en place d'une déleucocytation systématique des produits cellulaires limite mais n'exclut pas ces risques d'immunisation leucoplaquettaire en raison de la persistance de leucocytes résiduels.

Réactions frissons-hyperthermie

C'est la complication la plus fréquente de la transfusion des produits sanguins. Celle-ci peut être due à la présence d'anticorps anti-HLA chez le receveur. Ces réactions sont plus fréquentes après transfusion de plaquettes et chez les patients polytransfusés. Lors de récidive, il faut prévoir une prémédication par anti-histaminique et/ou corticoïde pour les transfusions ultérieures.

Immunisation HLA et état réfractaire à la transfusion de plaquettes

Les anticorps (Ac), présents chez le receveur, entraînent une destruction des plaquettes portant les antigènes (Ag) HLA-A et B correspondants. L'inefficacité transfusionnelle induite par ces Ac anti-HLA peut être limitée par la prescription de concentrés de plaquettes HLA compatibles et/ou cross matchées.

Œdème aigu pulmonaire non cardiogénique

L'expression clinique et radiologique est identique à celle de l'œdème de surcharge, mais les explorations hémodynamiques sont ici normales. Cet œdème traduit un conflit immunologique leucocytaire où l'antigène et l'anticorps peuvent indifféremment appartenir au receveur et au donneur. Leur prévention ultérieure est réalisée par la transfusion de concentrés cellulaires déplasmatisés.

Manifestations allergiques

La transfusion de plasma, de concentrés plaquettaires ou de fractions plasmatiques, peut entraîner des réactions anaphylactoïdes de type érythème-prurit voire un choc anaphylactique. Ces manifestations traduisent en général un conflit allergène-Ig E, mais il peut être également lié à la présence de cytokines dans les produits. L'existence d'une immunisation anti-Ig A chez un receveur déficitaire en Ig A peut entraîner un choc anaphylactique. Cette situation clinique est rare. En cas de réaction anaphylactique mineure (urticaire limitée, rash cutané), les patients sont à prémédiquer avec un anti-histaminique et/ou des corticoïdes intraveineux avant la transfusion. En cas de réaction anaphylactique majeure ou d'échec de la prémédication, il est nécessaire de transfuser ultérieurement des concentrés déplasmatisés et de limiter au maximum les indications transfusionnelles.

Transfusion related acute lung injury (TRALI)

Le TRALI est une détresse respiratoire aiguë post-transfusionnelle. Elle survient au cours, ou au plus tard six heures après la transfusion d'un PSL contenant du plasma. C'est un œdème pulmonaire aigu non cardiogénique et non hémodynamique. Il concerne 0,15 % des transfusés. Cet œdème semble être en rapport avec un conflit immunologique entre le produit sanguin transfusé et le receveur. Ce sont les anticorps transfusionnels dirigés contre des antigènes portés par les granulocytes du receveur. Les lipides activateurs des granulocytes peuvent être impliqués si le conflit immunologique n'est pas prouvé. Les granulocytes activés sont stockés au niveau de la circulation pulmonaire et seraient responsables de lésions endothéliales vasculaires avec extravasation liquidienne et d'agents inflammatoires dans le milieu interstitiel de l'alvéole. Les dons de femmes multipares sont les plus souvent impliqués. Le traitement est d'assurer par tous les moyens une oxygénation de qualité au patient. Cette complication a comme particularité d'être rapidement régressive.

Réaction du greffon contre l'hôte

Cette complication est due à la transfusion de cellules immunocompétentes à un receveur immunodéprimé ou à un receveur apparenté au donneur. La réaction du greffon contre l'hôte est grave. Elle entraîne une atteinte cutanée, des manifestations digestives (diarrhée ++) et une atteinte hépatique. Sa prévention est assurée par la transfusion de concentrés cellulaires irradiés chez tous les patients à risques.

Accidents infectieux

Risques immédiats de contamination bactérienne des produits sanguins [32]

Ces accidents sont dus à une contamination des PSL par la transmission de bactéries présentes, de manière silencieuse, chez le donneur au moment du prélèvement. L'autre possibilité est une souillure introduite en cours de prélèvement ou lors de la préparation du produit sanguin. Les bactéries les plus fréquemment retrouvées pour les épisodes infectieux consécutifs à des transfusions de CGR sont :

– des bacilles Gram négatif tels que *Yersinia enterolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis* ou d'autres entérobactéries (*Enterobacter cloacae*, *Enterobacter agglomerans*, *Serratia liquefaciens*) capables de se développer à + 4 °C ;

– des pseudomonas, et plus particulièrement *Pseudomonas fuorescens*.

Dans les accidents bactériens liés à une transfusion de plaquettes, les germes les plus souvent incriminés sont des staphylocoques et plus particulièrement des staphylocoques coagulase négatif.

Les tableaux cliniques révélateurs d'une contamination bactérienne sont polymorphes. Les formes classiques se traduisent par un état de choc associé à des manifestations digestives de type nausées, douleurs abdominales, vomissements et diarrhées aiguës. Il existe d'autres manifestations moins évocatrices se traduisant par un malaise, un syndrome hémorragique, des troubles respiratoires ou neurologiques, une insuffisance rénale voire simplement un syndrome frissons hyperthermie. Il est donc nécessaire d'évoquer aussi un accident bactérien transfusionnel devant ces manifestations cliniques. Toute suspicion d'accident bactérien impose de réaliser des hémocultures pour le patient et de transmettre. En cas de forte présomption, une antibiothérapie probabiliste doit être instaurée.

Pour prévenir les risques de contamination bactérienne, des recommandations ont été émises pour améliorer les critères de sélection des donneurs et les procédures de désinfection cutanée au cours des prélèvements des dons. Pour les receveurs, il a été préconisé une exploration systématique par hémoculture et analyse bactériologique des produits devant tout incident transfusionnel non allergique. Dans ce but, les poches contenant les produits sanguins labiles doivent être conservées au moins deux heures après l'acte transfusionnel.

Autres risques de transmission de maladies infectieuses [33, 34]

La transmission d'une infection virale concerne plus particulièrement les concentrés cellulaires qui ne peuvent pas bénéficier à l'heure actuelle de techniques de viro-atténuation. Malgré l'amélioration de la sensibilité des tests sérologiques de dépistage, il persiste une fenêtre sérologique. Cette période sérologiquement muette (avant l'apparition des anticorps) correspond à la durée d'incubation des maladies infectieuses. Le rapport annuel de 1998 de l'Agence française du sang (Tableau 87-VI) précise le risque théorique qu'un don soit effectué pendant la période sérologiquement silencieuse.

En termes de santé publique, ces chiffres doivent être interprétés en les rapprochant du nombre de produits sanguins labiles (hors plasma viro-atténué) cédés aux établissements de santé. Trois millions de produits sont distribués annuellement en France. Le risque attendu de transmission pour le VHC est donc de quinze cas (extrêmes : 6-30 cas).

Parmi les autres maladies transmissibles, la transmission de la syphilis est prévenue par le dépistage obligatoire à l'occasion de chaque don. La contamination par des agents parasitaires est exceptionnelle en France en raison des mesures temporaires d'exclusion des donneurs ayant séjourné dans des zones d'endémie.

Aucun cas de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par la transfusion de produits sanguins n'est répertorié à l'heure actuelle. Toutefois, des mesures de prévention au niveau de la sélection des donneurs sont appliquées.

Accidents de surcharges

Surcharges volémiques

Elles se traduisent initialement par une dyspnée, l'apparition d'une toux et d'une oppression thoracique avec, à l'examen, des râles crépitants et l'augmentation de la pression veineuse centrale.

Tableau 87-VI Risque théorique de réalisation d'un don de sang pendant une période sérologiquement silencieuse, selon l'Agence française du sang.

Période étudiée	*Virus*	*Nombre de dons*
1994-1996	VHC	1/200 000
	VHB	1/180 000
	VIH	1/1 000 000
	HTLV (France métropolitaine)	1/5 000 000

Elles vont évoluer vers un tableau d'œdème aigu du poumon. Ces accidents sont en fait relativement fréquents. Ils sont observés chez les nouveau-nés, les patients âgés ou porteurs d'insuffisance cardiaque et les sujets présentant une anémie chronique à volume sanguin total conservé. Dans toutes ces situations, l'apparition d'œdème aigu du poumon ou de signes cliniques et/ou hémodynamiques, précurseurs d'une surcharge volémique, doit être prévenue par la sélection documentée, et non systématique, des indications d'une transfusion et la surveillance attentive des actes transfusionnels. Celle-ci doit être réalisée en position semi-assise, à faible débit. Les prescriptions non urgentes doivent être apportées sur plusieurs jours.

Surcharges en citrate

Elles ne s'observent qu'en cas de transfusion massive avec apport plasmatique important. Elles se traduisent par des paresthésies voire une crise tétanique, une hypocalcémie qui peut être dépistée sur les troubles électrocardiographiques. La prévention peut être assurée par la perfusion sur une autre voie veineuse de chlorure de calcium apportant un gramme toutes les deux poches de plasma et toutes les quatre poches de CGR transfusées.

Surcharge en fer

Elle survient après transfusions itératives au long cours chez les patients dépendant des transfusions : thalassémies, anémies réfractaires. Elle se traduit par le cortège de complications de l'hémochromatose : insuffisance cardiaque, hépatique, diabète. Sa prévention est difficile et doit être recherchée en limitant les seuils transfusionnels et en prescrivant des chélateurs de fer de type desferoxamine.

Médicaments utiles dans la prévention et le traitement des réactions transfusionnelles

Anti-histaminique

– Dexchlorphéniramine : 1 ampoule (1 mL = 5 mg) en intraveineux ;
– indications : réaction peu sévère (frissons, prurit, urticaire) ou en prémédication ;
– posologie :
  - adulte : 1 ampoule ;
  - enfant de plus de 30 mois : 1/4 à 1 ampoule selon l'âge.

Antipyrétique

– Paracétamol (IV L) : 1 ampoule (1 g = 500 mg de paracétamol) en intraveineuse lente ;
– indications : réactions fébriles ;
– posologie :
  - adulte : 1 à 2 ampoules ;
  - enfant : 30 à 50 mg/kg/j de paracétamol.

Corticoïdes

– Hydrocortisone : 100 et 500 mg en intraveineux ;
– méthylprednisolone : 20, 40, 120 et 500 mg en intraveineux ;
– indications : réaction allergique, de type frissons, prurit, urticaire ou en prémédication ;
– posologie : 1 à 2 mg/kg à renouveler en fonction de la sévérité de la réaction.

Diurétiques

- Furosémide en intraveineux : 1 ampoule (2 mL = 20 mg) ;
- indications : traitement de la surcharge volémique ;
- posologie :
  - adulte : 20 à 60 mg en fonction de la sévérité ;
  - enfant : 0,5 à 1 mg/kg/j.

Adrénaline (IV)

- 1 ampoule (0,25, 0,5 et 1 mg) en intraveineux ;
- indications : collapsus, choc anaphylactique ;
- posologie :
  - adulte : 0,5 à 1 mg à renouveler jusqu'à restauration d'une hémodynamique correcte ;
  - enfant : 15 µg/kg (à diluer dans 10 mL de sérum physiologique pour obtenir une concentration de 100 µg/mL).

Conclusion

La médecine transfusionnelle fait partie d'une spécialité. Ses applications sont larges en anesthésie, en réanimation, en médecine d'urgence et en médecine des catastrophes.

La cohérence actuelle est de parfaitement connaître les indications et la qualification des produits sanguins tout en respectant les règles sécuritaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Loi 93.5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicaments.
2. Loi du 2 juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et au contrôle de la sécurité sanitaire.
3. Décision du 20 octobre 2010 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles, modifiée par la décision du 19 août 2011.
4. Circulaire DH-DGS n°4 du 7 juillet 1994 : délai d'application et mise en œuvre du décret d'hémovigilance.
5. Décret n°94-68 du 24 janvier 1994 relatif aux règles d'hémovigilance.
6. Arrêté du 8 décembre 1994 fixant les clauses obligatoires de la convention entre un établissement de santé et un établissement de transfusion sanguine pour l'établissement d'un dépôt de sang et modifiant le règlement relatif aux bonnes pratiques de distribution homologué par arrêté du 4 août 1994.
7. Fialon P, Quaranta JF, Lemonnier MP, Bricard H, Nublat M, Laxenaire MC, et al. Bilan de la mise en place du système d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle dans les établissements de santé et de transfusion français. Transfus Clin Biol. 1998;5:193-202.
8. Arrêté du 4 août 1994 relatif aux bonnes pratiques de distribution.
9. Circulaire du 17 janvier 1996 relative à la procédure d'autorisation des dépôts de sang dans les établissements de santé.
10. Circulaire DH-DGS/3B/47 du 15 janvier 1992 relative au suivi de la sécurité transfusionnelle entre établissement de transfusion sanguine et établissement de soins : dossier transfusionnel, prescription, information et suivi des patients transfusés, commission d'activité transfusionnelle.
11. Circulaire DGS/3B/552 du 17 mai 1985 relative à la prévention des accidents transfusionnels et des accidents d'allo-immunisation.
12. Andreu G, Belouchine R, Klaren J. Règles de compatibilité transfusionnelle. Encycl Med Chir. Anesthésie-Réanimation; 36-729-A-10.
13. ANAES. Indications et contre-indications de transfusion de produits sanguins labiles. ANAES. La Documentation française; 1997.
14. Club des anesthésistes et réanimateurs en obstétrique (CARO 1994). Bonnes pratiques transfusionnelles en obstétrique. La Gazette de la Transfusion. Novembre 1994; n° 104.
15. Andreu G, et al. Pratiques transfusionnelles en hématologie clinique. Recommandations de la commission d'évaluation du Collège français des hématologistes pour le support transfusionnel dans le traitement des leucémies aiguës en aplasie thérapeutique. Nouv Rev Fr Hématol. 1994;35:517-22.
16. Arrêté du 3 décembre 1991 relatif à l'utilisation du plasma congelé : indications.
17. Le Noël A, Mérat S, Ausset S, De Rudnicki S, Mion G. Le concept de « *damage control resuscitation* ». Ann Fr Anesth Réanim. 2011;30:665-78.
18. Riskin DJ, Tsai TC, Riskin L, Hernandez-Boussard T, Purtill M, Maggio PM, et al. Massive transfusion protocols: the role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction. J Am Coll Surg. 2009;209:198-205.
19. Bouglé A, Harrois A, Duranteau J. Prise en charge du choc hémorragique en réanimation : principes et pratiques. Réanimation. 2008;17:153-61.
20. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. J Trauma. 2007;63:805-13.
21. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso D, Holness L, Kopko PM, et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. Crit Care Med. 2005;33:721-6.
22. Miller RD. Massive blood transfusions. Anesthesiology. 2009;110:1412-6.
23. Circulaire 98/231 du 9 avril 1998 relative à l'information des malades en matière de risques liés aux produits sanguins labiles et aux médicaments dérivés du sang et sur les différentes mesures de rappel effectuées sur ces produits sanguins.
24. Circulaire DGS/DH n° 609 du 1er octobre 1996 relative aux analyses et tests pratiqués sur des receveurs de produits sanguins labiles.
25. Circulaire DGS/DH/AFS n° 85 du 10 octobre 1995 relative à la conduite à tenir en cas d'incident bactérien lié à la transfusion sanguine.
26. Circulaire DGS/DH du 30 décembre 1994 relative à la traçabilité.
27. Janvier G, Roger I, Vallet A, Winnock S, Bricard H. Les différents systèmes de récupération per- et postopératoire. Stratégies d'épargne des produits sanguins. Collection d'Anesthésiologie et de Réanimation, n° 36, Paris: Masson; 1993. p. 59-72.
28. Bricard H, Zerr C, Thomassin C, Hurré JM. Réalisation pratique de l'hémodilution pré-opératoire. Stratégies d'épargne des produits sanguins. Collection d'Anesthésiologie et de Réanimation, n° 36, Paris: Masson; 1993. p. 29-43.
29. Mannucci M. Hemostatic drugs. N Engl J Med. 1998;339:245-53.
30. Boffard KD, Riou B, Warren B, Choong PIT, Rizoli S, Rossaint R, et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. J Trauma. 2005;59:8-18.
31. Wade CE, Eastridge BJ, Jones JA, West SA, Spinella PC, Perkins JG, et al. Use of recombinant factor VIIa in US military casualties for a five-year period. J Trauma. 2010;69:353-9.
32. Perez P, Ngombet R, Debeir J, Noël L, Sari F. Les incidents transfusionnels par contamination bactérienne: synthèse de la littérature et des données d'hémovigilance. Transfus Clin Biol. 1998;5:203-10.
33. AFS. Rapport sur l'activité de la transfusion sanguine. AFS, La Documentation française. 1998.
34. Laperche S. Les retombées pratiques des 3 ans d'expérience de l'hémovigilance en matière de complications virales. Transfus Clin Biol. 1998;5:211-8.

88 RÉANIMATION POSTOPÉRATOIRE PRÉCOCE DU TRANSPLANTÉ D'ORGANE

Stéphanie RUIZ, Nicolas MAYEUR,
Hamina BENHAOUA et Laure CROGNIER

La pratique de la transplantation d'organes solides s'est accrue et diversifiée ces trente dernières années. Ceci a été possible grâce à l'amélioration des techniques chirurgicales mais également grâce au développement de multiples immunosuppresseurs qui rendent le résultat des greffes moins aléatoire. La période postopératoire précoce reste cependant une période difficile car les patients greffés sont menacés par de multiples complications, ce qui motive pour la plupart d'entre eux une prise en charge en réanimation dès la sortie du bloc opératoire. Ce sont en premier lieu des patients soumis à une chirurgie lourde, thoracique, cardiaque ou abdominale selon l'organe considéré, mais le type de transplantation et l'immunosuppression sont quant à eux pourvoyeurs de complications qui demandent une prise en charge spécifique.

Réanimation postopératoire précoce du transplanté cardiaque

Épidémiologie

La transplantation reste à ce jour le traitement de dernière intention des patients en insuffisance cardiaque sévère irréversible. Depuis 2006, la transplantation cardiaque concerne plus de 3200 patients dans le monde. En 2009, 380 patients sont transplantés du cœur en France, ce qui recouvre à peine 20 % des besoins réels. Si l'espérance de vie des premiers greffés cardiaques était pour l'essentiel conditionnée par la dysfonction ventriculaire liée au rejet, les avancés de l'immunosuppression, incluant les anticalcineurines, permettent actuellement une amélioration significative de leur survie. En 2009, le registre de l'*International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) a relevé chez les transplantés cardiaques une survie à 1 an de plus de 80 % et à 10 ans de plus de 50 % [1-4]. En France, pour la période 2005-2008, la survie était de 71 % à 1 an. Pour autant, la pénurie de greffons a modifié progressivement le profil des donneurs et des receveurs, influençant inexorablement la période réanimatoire per- et postopératoire. Pour repère, 41 % des receveurs potentiels sont sous inotropes avant la greffe contre moins de 34 % dans les années 2000 et 29 % sont sous assistance circulatoire contre 15 % pour la même période [5].

Prise en charge des complications de la transplantation cardiaque

Les complications péri-opératoires sont principalement sous l'influence des caractéristiques du donneur (par variation des méthodes de prélèvement, préservation et implantation bi-atriale versus bicave), du receveur et de la durée d'ischémie du greffon.

Complications per- et postopératoires immédiates : la dysfonction cardiaque et le saignement

DYSFONCTION CARDIAQUE

Elle est définie par la nécessité de deux inotropes ou plus, ou le besoin d'une assistance circulatoire dans les 24 heures suivant la transplantation. Sa prévalence varie de 1,4 % à 30,7 % et est responsable de 42 % de décès à J30 de la greffe [6-8]. La principale cause de défaillance cardiaque à redouter est la dysfonction primaire du greffon.

Dysfonction cardiaque droite Selon l'ISHLT, elle représente 50 % des complications cardiaques et 19 % des causes de décès précoces [9]. Elle survient le plus souvent dès le peropératoire et dépend principalement des résistances vasculaires pulmonaires du receveur. Plus rarement, la dysfonction cardiaque droite est d'origine ischémique par mauvaise protection myocardique per-CEC ou en cas d'embolie gazeuse. Parfois, elle apparaît dans un second temps en raison des phénomènes d'ischémie-reperfusion. Il en résulte une dilatation des cavités droites, une ischémie et une hypokinésie. Le septum interventriculaire « écrase » alors les cavités gauches en diminuant les pressions de remplissage du ventricule gauche, ce qui induit une baisse du débit cardiaque. Elle est objectivée de visu à l'inspection du greffon ou par monitorage. Les objectifs du traitement passent par le maintien d'une pression de perfusion coronaire systolodiastolique, l'optimisation de la précharge et la réduction de la post-charge « droite » par diminution des résistances artérielles pulmonaires. À ce jour, il existe de nombreuses approches du traitement de l'insuffisance cardiaque droite, sans qu'aucune n'ait fait la preuve de sa supériorité. Dans l'arsenal thérapeutique, l'emploi de vasodilatateurs pulmonaires est incontournable avec l'oxyde nitrique (NO) et, dans certains cas, les prostaglandines [10-12]. En cas d'insuffisance ventriculaire droite avérée, le NO est associé à des inotropes positifs aux propriétés vasodilatatrices pulmonaires tels l'isoprénaline (1-10 µg/kg/min),

les inhibiteurs de la phosphodiestérase (0,375-0,75 µg/kg/min), la dobutamine (1-10 µg/kg/min) ou bien depuis peu du lévosimendan (0,05-0,2 µg/kg/min) [13-15]. Leurs effets hypotenseurs nécessitent parallèlement l'utilisation conjointe d'un vasopresseur afin d'assurer une perfusion systolodiastolique correcte du ventricule droit. En cas d'insuffisance cardiaque droite réfractaire, une assistance circulatoire s'impose.

Dysfonction biventriculaire Rare, elle est à redouter en cas de mauvaise qualité du greffon, de durée d'ischémie dépassée, de mauvaises conditions de préservation du greffon ou d'un éventuel rejet aigu.

Elle peut être également secondaire aux phénomènes d'ischémie-reperfusion. Elle survient alors dans les 12 premières heures du postopératoire. Dans ce cas, l'utilisation d'inotropes, voire, en dernier recours d'une assistance circulatoire, s'impose.

Dysfonction sinusale Elle survient dès le « peropératoire », au moment du déclampage aortique. La brady-arythmie survient dans 8 à 64 % des cas. La physiopathologie est liée à la dénervation du greffon et la persistance des oreillettes natives. Elle est également influencée par la durée d'ischémie du greffon. En pratique, l'utilisation de chronotropes tels que l'isoprénaline permet souvent le maintien d'une fréquence cardiaque entre 90 par minutes et 110 par minutes, fréquence indispensable à l'obtention d'un débit cardiaque adéquat (classe IB) [16]. En cas d'échec de l'isoprénaline ou en relais de celle-ci, un pacemaker est implanté, transitoirement (classe IB) ou définitivement au-delà de trois semaines (classe IC) [16]. La tachy-arythmie est plus rare avec une incidence variant de 7 % à 25 % et pour laquelle un anti-arythmique de classe III peut être utilisé. Dans tous les cas, la technique de transplantation bicavale diminue l'incidence de dysfonction sinusale.

Tamponnade Elle résulte de l'accumulation de « sérosités » dans une large cavité péricardique du receveur. L'échographie, si elle permet le diagnostic, ne l'exclut pas en cas de négativité. De fait, toute détérioration hémodynamique non expliquée doit conduire à une reprise chirurgicale afin de dédouaner une tamponnade. Pour prévenir cette complication, il est recommandé de maintenir les drains 5 à 6 jours.

SAIGNEMENT PÉRI-OPÉRATOIRE

Son origine est souvent multifactorielle : congestion hépatique, insuffisance rénale, emploi d'antivitamine K, coagulopathies secondaires aux multiples opérations, utilisation d'assistance, syndrome inflammatoire per-CEC, hypothermie et interaction héparine/protamine. L'emploi du Cell-saver®, de produits sanguins labiles, de fibrinogène, d'acide tranexamique et en dernier recours de facteur VII activé, contribue à l'arrêt du saignement. Le thromboélastogramme peut aider à la gestion des produits sanguins labiles.

Autres complications de la transplantation cardiaque

Les autres complications à appréhender sont multiples. Nous n'aborderons que les principales : l'infection, le rejet aigu et l'insuffisance rénale.

Infection

Elle est responsable de 13 % des décès dans les 30 premiers jours de la greffe. Le plus souvent d'origine bactérienne, son tropisme est essentiellement pulmonaire. La médiastinite ou la sternite restent des complications à garder en mémoire. Une antibioprophylaxie peropératoire permet de réduire ce risque. En réanimation, des mesures d'asepsie strictes sont encore la règle. Au long cours, une antibioprophylaxie est systématiquement prescrite par Bactrim® en prévention du développement de pneumocystose ou de toxoplasmose. Un traitement préventif contre les infections à cytomégalovirus est à envisager en cas de positivité sérologique du donneur ou du receveur. Les infections fongiques modifient le pronostic de survie des patients : leur dépistage doit être systématique et certaines équipes préconisent même une prophylaxie préventive systématique.

Rejet aigu

Responsable de 6,4 % des décès à 30 jours, son incidence diminue au-delà de six mois. Asthénie, fièvre, insuffisance cardiaque gauche ou droite font partie du panel des signes cliniques de la pathologie. L'électrocardiogramme peut révéler un microvoltage des complexes QRS (indices de Shumway) ou des troubles du rythme auriculaires non présents initialement. L'échographie cardiaque dévoile potentiellement des troubles de remplissage, une hypertrophie ventriculaire et une altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche. La biopsie endomyocardique pose le diagnostic. Un score de gravité est établi en fonction de l'importance et de la diffusion de l'infiltrat lymphocytaire, pondérant ainsi le traitement antirejet (corticoïdes à fortes doses voire sérum antilymphocytaire). La prévention du rejet repose actuellement sur une trithérapie immunosuppressive associant corticoïdes, anticalcineurine et mycophénolate. De nombreuses équipes proposent la réalisation de biopsies systématiques à la recherche d'un rejet infraclinique : une fois par semaine pendant un mois puis une fois par mois tous les six mois puis une fois par an.

Insuffisance rénale

Responsable de 0,7 % des décès, elle est souvent préexistante dans le cadre du syndrome cardiorénal et sous-estimée avant la greffe. Secondairement, elle se péjore pour de multiples raisons : bas débit, toxicité médicamenteuse des anticalcineurines. Après optimisation initiale de la volémie, le patient nécessite souvent des diurétiques au long cours. Cette insuffisance rénale peut altérer la fonction diastolique du ventricule droit.

Prise en charge postopératoire immédiate du patient transplanté pulmonaire

La transplantation pulmonaire est validée dans la prise en charge des insuffisances respiratoires terminales. Elle est indiquée quand le pronostic fonctionnel et/ou vital est engagé à court terme. Actuellement, la transplantation bipulmonaire se généralise à l'exception des fibroses pulmonaires où la monopulmonaire reste fréquente [17].

En transplantation pulmonaire, la médiane de survie est à 5,7 ans. La dysfonction chronique du greffon, appelée BOS (syndrome de

bronchiolite oblitérante), touche encore 50 % des transplantés à 5 ans et 70 % à 10 ans. Le postopératoire immédiat fait l'objet de nombreuses complications (respiratoires, infectieuses, immunologiques, chirurgicales, iatrogènes...) dont la prise en charge est multidisciplinaire (réanimateurs, transplanteurs, pneumologues, chirurgiens thoraciques). Plusieurs facteurs favorisent la survenue des ces complications : les comorbidités des receveurs (tabac, imprégnation corticoïde au long cours, colonisations bronchiques...), la pénurie des greffons avec le développement des donneurs « marginaux », les spécificités de la transplantation pulmonaire avec l'exposition directe du greffon au milieu extérieur et la perte des circulations bronchique et lymphatique [17].

Complications chirurgicales

Le patient transplanté pulmonaire est avant tout un patient opéré thoracique, les complications classiques de cette chirurgie sont retrouvées.

L'hémothorax peut exiger une reprise chirurgicale pour décaillottage. Le risque de saignement post-greffe est plus élevé du fait du recours possible à une circulation extracorporelle (CEC), de la présence d'adhérences pleurales plus fréquentes (antécédents de chirurgie thoracique), de la réalisation d'anastomoses vasculaires, du caractère non programmé de la chirurgie avec la gestion des anti-agrégants plaquettaires.

D'autres types de complications peuvent survenir comme la torsion d'un lobe ou d'un poumon (qui peut entraîner une ischémie ou une nécrose de toute ou partie du greffon), un bullage persistant sur une résection partielle de volume de greffon, un lâchage des points avec hernie pulmonaire sous-cutanée.

Complications ventilatoires

Le patient est régulièrement extubé en postopératoire immédiat, cependant du fait d'une défaillance primaire du greffon, certains patients peuvent bénéficier d'une ventilation mécanique prolongée voire de l'introduction ou de la poursuite d'une ECMO (*Extracorporel Membrane Oxygenation*) veinoveineuse en l'absence de cœur droit sévère.

La défaillance primaire du greffon se manifeste par la survenue en postopératoire immédiat (jusqu'à 72 heures) d'une détresse respiratoire de gravité variable pouvant aller jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë par mise en jeu de phénomènes d'ischémie-reperfusion et de relargage de cytokines et de radicaux libres dans le sang. Les autres étiologies possibles notamment infectieuse, cardiaque et immunologique (rejet aigu) doivent être éliminées. Elle touche 20 à 60 % des greffés selon les études et peut se résorber en quelques heures voire quelques semaines. Dans les formes les plus sévères, elle peut nécessiter une prise en charge ventilatoire identique à celle d'un SDRA lésionnel, sa mortalité pouvant alors atteindre 40 à 60 % [17, 18].

Au cours de la transplantation monopulmonaire réalisée lors d'une maladie emphysémateuse, peuvent exister des difficultés ventilatoires liées à la différence de compliance entre le poumon natif (très compliant et distensible) et le poumon greffé (compliance normale). On assiste parfois à une surdistension du poumon natif qui gêne l'expansion du greffon. Le recours à certaines astuces ventilatoires peut alors être nécessaire comme la ventilation au Broncho-Cath® avec deux respirateurs différents, la ventilation en sélectif du poumon greffé ou la ventilation en décubitus latéral (poumon natif en bas). Si la gêne persiste, on propose à distance une lobectomie de réduction de volume du poumon natif.

Les complications bronchiques ne sont pas rares. Elles peuvent aller de la désunion de la suture à la sténose de l'anastomose bronchique dont la prise en charge diagnostique et thérapeutique se fait essentiellement par endoscopie interventionnelle (dilatation, prothèse...). Le facteur favorisant essentiel est l'ischémie de l'anastomose par perte de la circulation bronchique nourricière [17].

Complications cardiovasculaires et hémodynamiques

Les phénomènes d'ischémie-reperfusion entraînent parfois une hypotension systémique postopératoire immédiate nécessitant l'utilisation de vasopresseurs et un remplissage modéré.

Le passage en trouble du rythme supraventriculaire, notamment en fibrillation auriculaire ou flutter, est fréquent. Un traitement médical suffit généralement, en préférant les inhibiteurs calciques ou les bêtabloquants à l'amiodarone. Certaines équipes proposent une ablation chirurgicale peropératoire de la zone gâchette [19].

La sténose des veines pulmonaires doit être suspectée en cas d'œdème pulmonaire localisé ou unilatéral. Elle est cependant moins fréquente depuis que l'anastomose se fait par une collerette d'oreillette et non au niveau de chaque veine pulmonaire. Elle est recherchée par un scanner injecté à J7 si la fonction rénale le permet. Elle peut nécessiter une dilatation au ballonnet ou une reprise chirurgicale ainsi qu'une anticoagulation curative.

L'hypertension artérielle pulmonaire est fréquente dans les pathologies pulmonaires sévères. Elle est généralement améliorée par la levée de l'« obstacle pulmonaire » lors de la transplantation mais peut s'aggraver du fait d'une dysfonction primaire du greffon et nécessiter du monoxyde d'azote (NO).

On observe également des défaillances cardiaques gauche et/ou droite de traitement standardisé (inotropes positifs, ECMO veino-artérielle).

Complications infectieuses [17, 18]

Les complications infectieuses sont fréquentes. Plusieurs germes peuvent coexister ou se succéder. Elles touchent souvent le poumon greffé ou natif mais les infections extrapulmonaires ne sont pas rares. Les schémas thérapeutiques curatifs et prophylactiques sont variés.

Infections bactériennes

L'antibioprophylaxie postopératoire est basée sur la colonisation antérieure du receveur mais aussi sur les données bactériologiques du donneur et l'écologie du service accueillant le patient en postopératoire. En cas de survenue d'un syndrome infectieux en postopératoire précoce, des prélèvements doivent être systématiquement réalisés (fibroscopie avec lavage broncho-alvéolaire) avant toute antibiothérapie qui couvrira les germes nosocomiaux les plus fréquents (*Pseudomonas aeruginosa* et SAMR). Une adaptation secondaire de l'antibiothérapie probabiliste doit être réalisée après la documentation bactériologique.

Infections mycologiques [20]

La prophylaxie de *Pneumocystis jiroveci* (anciennement *carinii* classé dans les parasites) est devenue systématique, permettant de diminuer drastiquement les pneumocystoses pulmonaires. Elle repose sur le cotrimoxazole qui couvre aussi la toxoplasmose, ou sur les aérosols de pentamidine diiséthionate toutes les trois semaines.

L'infection aspergillaire demeure une problématique majeure en transplantation pulmonaire. Les formes cliniques sont variées (bronchite aspergillaire, aspergillose pulmonaire ou extrapulmonaire invasive, aspergillome, greffe aspergillaire sur l'anastomose bronchique ou une endoprothèse). Le diagnostic différentiel entre une aspergillose invasive et une colonisation reste difficile. La présence de filaments au direct et/ou la culture sur plusieurs prélèvements successifs, les tableaux cliniques, endoscopiques et radiologiques compatibles conduiront le praticien à instaurer un traitement antifungique. La sérologie, l'antigénémie, la recherche de galactomanane sur le LBA peuvent être utiles en cas de positivité mais leur sensibilité est faible et il existe des faux positifs pour certains. La mise en évidence de l'invasivité sur des prélèvements biopsiques permet d'affirmer l'infection active (biopsies bronchiques, transbronchiques). Les traitements ne sont pas consensuels. La prophylaxie chez les patients colonisés en pré- ou post-transplantation repose sur des aérosols d'itraconazole ou d'amphotéricine B. Le traitement curatif, d'une durée variable de trois mois à un an, repose sur les azolés (voriconazole, posaconazole), les échinocandines (caspofungine) ou les dérivés lipidiques de l'amphotéricine B. Le choix de la molécule sera fonction du risque d'interaction médicamenteuse (azolés et immunosuppresseurs), de l'existence d'une altération de la fonction rénale.

L'isolement sur les prélèvements de *Candida* traduit le plus souvent une colonisation de l'arbre bronchique. L'infection candidosique est suspectée sur un ensemble d'arguments radiocliniques et microbiologiques. Le traitement repose sur les échinocandines, les azolés (fluconazole, voriconazole) ou la forme liposomale de l'amphotéricine B.

De nouvelles espèces apparaissent en clinique (*Candida* non *albicans*, mucormycose) sous la pression de sélection des antifungiques donnés en prophylaxie ou en traitement curatif. Il faut savoir les dépister afin d'adapter le traitement.

Infections virales

Nous n'évoquerons pas ici les syndromes lymphoprolifératifs EBV induits qui surviennent plus tardivement dans la prise en charge du transplanté pulmonaire. Les infections virales sont dominées par les virus du groupe herpès, virus *herpes simplex*, virus varicelle zona et surtout cytomégalovirus (CMV). Toutefois, il ne faut pas négliger les virus émergents responsables d'infections sévères tels le virus respiratoire syncytial, les virus *influenza* et *parainfluenza*, l'adénovirus et le rhinovirus.

La définition d'infection a CMV a été clarifiée avec la validation des différentes entités cliniques comprenant l'infection active à CMV (réplicative), la maladie à CMV (infection active plus symptômes), le CMV syndrome (infection active avec symptômes généraux). L'implication du CMV dans la survenue du rejet aigu et du BOS est actuellement bien décrite. Les facteurs de risque principaux d'infection à CMV sont une immunosuppression trop forte et un appariement donneur CMV plus et receveur CMV négatif (primo-infection). En plus de l'adéquation donneur/receveur (privilégier les greffons négatifs pour les receveurs négatifs) se sont développés ces dernières années des traitements prophylactiques basés sur le ganciclovir intraveineux (donneur +/receveur –) ou le valganciclovir per os (donneur +/receveur + ; donneur –/receveur +) [21]. D'autres équipes préfèrent proposer un traitement préemptif par valganciclovir en cas de détection du CMV dans le sang (virémie, antigénémie, *polymerase chain reaction* ou PCR). La durée du traitement est fonction du statut donneur/receveur de trois mois à un an. En cas d'infection sévère, le traitement associera ganciclovir IV ; certaines équipes proposent aussi l'adjonction d'immunoglobulines anti-CMV.

Complications immunologiques [17, 18]

Les meilleures connaissances en immunologie ont permis d'éliminer la majorité des rejets suraigus à l'origine d'une destruction du greffon sur table par des anticorps anti-HLA déjà présents chez le receveur et reconnaissant les antigènes du greffon. Les explorations immunologiques permettent de détecter et quantifier les anticorps anti-HLA et de proposer des traitements prétransplantation et/ou post-transplantation immédiats par plasmaphérèse, rituximab et immunoglobulines intraveineuses.

Le rejet aigu peut survenir dès la première semaine et le plus souvent dans les trois mois postopératoires. Néanmoins, des épisodes de rejets aigus peuvent survenir à n'importe quel moment de la transplantation. La présentation clinique associe différents éléments tels que fièvre, dyspnée, hypoxémie, sensation d'oppression thoracique, asthénie ou épanchements pleuraux mais elle peut être plus frustre. Le tableau radiologique montre un infiltrat alvéolaire, un syndrome pleural, mais peut être normal. L'élément de détection le plus sensible est l'exploration fonctionnelle respiratoire qui permet de rechercher une chute du VEMS (ou du débit expiratoire de pointe). Le diagnostic de certitude du rejet est posé sur les biopsies transbronchiques qui montrent un infiltrat périvasculaire de cellules mononucléées accompagné ou non d'un infiltrat péribronchique lymphocytaire. Dans certains cas, le diagnostic est posé rétrospectivement par une amélioration des symptômes lors du traitement probabiliste d'un rejet.

Plusieurs entités existent avec des prises en charge différentes. Le rejet cellulaire, bien défini, est médié par les lymphocytes T cytotoxiques. Son traitement repose sur des bolus de corticoïdes 15 mg/kg/j sur trois jours, un relais à 1 mg/kg/j et une décroissance progressive sur plusieurs semaines. On décrit actuellement la participation d'un rejet humoral, entité plus discutée. Son mécanisme physiopathologique reposerait sur les lymphocytes B et la mise en jeu du complément à la suite de l'apparition d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (DSA). Son traitement repose sur les plasmaphérèses, le rituximab et les immunoglobulines intraveineuses. Afin d'affiner ce diagnostic, il est possible de doser les DSA et de rechercher le dépôt de C4d sur les biopsies.

Le traitement immunosuppresseur varie selon les équipes mais comprend une phase d'induction dans 60 % des cas où peuvent être utilisés les anticorps antilymphocytaires (thymoglobulines), les anticorps antirécepteurs de l'interleukine 2 (basiliximab). Le traitement d'entretien comprend une triple immunosuppression à base d'un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus, ciclosporine), d'un inhibiteur du cycle cellulaire (aziathropine ou mycophénolate mofétil) et d'un corticostéroïde. Les inhibiteurs de la mTor peuvent être utilisés à distance de l'intervention du fait de leur effet antiprolifératif gênant la cicatrisation. Les

immunosuppresseurs sont pourvoyeurs de nombreux effets indésirables qu'il faudra savoir rechercher et traiter. Leurs dosages sanguins (résiduel pour le tacrolimus, T2 heure pour la ciclosporine, plus rarement AUC pour le Cellcept®) permettront de maintenir un taux cible efficace et moins toxique [20].

En cas de détérioration de la fonction respiratoire inexpliquée (pas d'infection, pas d'embolie pulmonaire, pas de sténose des veines pulmonaires, pas de sténose bronchique et pas de rejet sur les biopsies transbronchiques), un traitement antirejet d'épreuve doit être instauré. En cas d'échec, devra rapidement être discutée la réalisation d'une biopsie pulmonaire chirurgicale qui permet de prouver certaines infections ou un rejet passé inaperçu sur les autres prélèvements [22].

Le BOS (dysfonction chronique du greffon) dont un des facteurs favorisants reste le rejet chronique et la répétition de rejets aigus n'est pas développé ici.

Complications digestives

Elles sont fréquentes et parfois graves. Lors de l'intervention chirurgicale est réalisée une vagotomie pouvant aboutir à une gastroparésie avec retard de la vidange gastrique, vomissements, mauvaise absorption médicamenteuse et majoration du reflux gastro-œsophagien [20, 23]. Le recours aux prokinétiques est souvent nécessaire. Le reflux gastro-œsophagien à l'origine d'inhalation chronique favorisant la survenue de BOS doit être pris en charge de façon optimale avec des gastroprotecteurs et si nécessaire une intervention type fundoplicature [23]. Peuvent aussi survenir des cholécystites, des colectasies et des sigmoïdites diverticulaires.

Complications rénales

Elles sont fréquentes et peu spécifiques : nécrose tubulaire aiguë sur bas débit sanguin peropératoire, iatrogénie des immunosuppresseurs et autres traitements. Un dosage quotidien des anticalcineurines est nécessaire en postopératoire.

Réanimation postopératoire immédiate du transplanté hépatique

La période postopératoire immédiate d'une transplantation hépatique (TH) est primordiale afin de prévenir les complications et permettre une reprise précoce de la fonction du greffon. En effet, outre la dysfonction hépatique, les patients receveurs présentent souvent en pré-opératoire d'autres dysfonctions d'organe et de lourdes comorbidités. Pour les patients peu sévères avec une période opératoire simple, le postopératoire se rapproche de celui d'une chirurgie abdominale majeure.

Réanimation hémodynamique

La réanimation hémodynamique a pour objectif d'adapter la perfusion tissulaire aux besoins métaboliques afin d'obtenir une reprise précoce de la fonction du greffon. Il existe de nombreuses causes d'instabilité hémodynamique après TH. Les patients cirrhotiques présentent une réponse myocardique altérée aux différents stress, ainsi qu'un ensemble de modifications cardiovasculaires appelées cardiomyopathie cirrhotique [24]. D'autres éléments participent à cette instabilité : un syndrome de reperfusion prolongé, une cardiopathie dilatée non connue, des perturbations métaboliques, une hypovolémie... Dans ces situations complexes à gérer, un monitorage hémodynamique invasif est souvent nécessaire.

Réanimation respiratoire

L'extubation précoce des patients est sous-tendue par des études montrant le bénéfice en termes de durée de séjour et de survenue de complications, notamment les pneumopathies. Le transplanté hépatique bénéficie également d'une stratégie de sevrage précoce, y compris dès le bloc opératoire, sans risque à court ou moyen terme pour le greffon, ni de risque accru de réintubation [25]. Les critères d'extubation en postopératoire immédiat sont identiques à ceux d'une chirurgie lourde : patient normotherme, stable hémodynamiquement, avec une hématose conservée et un syndrome de reperfusion contrôlé.

En cas de défaillance respiratoire postopératoire, la ventilation du patient greffé hépatique est identique à celle de tout patient de réanimation. Il faut privilégier une ventilation protectrice avec de petits volumes courants pour éviter les lésions induites par la ventilation. L'utilisation d'une PEEP a longtemps été décrite comme néfaste pour le greffon hépatique car favorisant la congestion et les anomalies de perfusion du territoire splanchnique [26]. Ces études expérimentales sont à tempérer par des études cliniques qui ne mettent pas en évidence d'anomalies de la perfusion ou de la fonction hépatique, y compris à des niveaux de PEEP supérieurs à 10 cmH_2O [27].

La place de la ventilation non invasive n'a pas été étudiée spécifiquement pour ce groupe de patient. Il semble que ce soit une technique intéressante en postopératoire pour favoriser les échanges gazeux aussi bien en prophylactique qu'en curatif, y compris pour les transplantés d'organes solides [28].

Complications précoces de la transplantation hépatique

Dysfonction primaire du greffon

La dysfonction primaire du greffon grève le pronostic des patients receveurs et constitue la cause la plus fréquente de retransplantation précoce [29]. Son incidence est de l'ordre de 6 % [30]. Elle est marquée par un débit biliaire faible ou nul, une forte augmentation des transaminases, une hypoglycémie, une hémostase anormale, une acidose métabolique et une insuffisance rénale. En fait, tout tableau de défaillance multiviscérale précoce chez un transplanté hépatique doit faire rechercher une défaillance primaire du greffon.

Complications chirurgicales

Les thromboses de l'artère hépatique représentent 5 % environ des complications des TH. Elles ont pour conséquence une ischémie voire une nécrose des voies biliaires dont elle assure la vascularisation. Le diagnostic peut être fait de façon précoce grâce au suivi régulier du greffon par échographie avec Doppler des vaisseaux hépatiques. La retransplantation peut s'avérer nécessaire en cas d'échec de la revascularisation [31].

Les thromboses du tronc porte ont une incidence de 1 à 3 %. Elles se manifestent par une ascite postopératoire ou l'apparition d'hémorragies digestives. L'écho-Doppler des vaisseaux hépatiques permet le diagnostic. Dans les formes précoces révélées par une insuffisance hépatocellulaire aiguë, la retransplantation est nécessaire. Dans les formes plus tardives, une dérivation portosystémique ou une sclérothérapie peuvent être proposées [31].

Les complications biliaires, principalement des sténoses anastomotiques, sont fréquentes (7 % à 30 %). Elles sont accessibles à un traitement endoscopique ou chirurgical [32].

Complications infectieuses

Les complications infectieuses sont les premières causes de décès après TH [33]. Le statut pré-opératoire du patient, l'état d'immunosuppression et le délai après la transplantation déterminent la nature bactérienne, fungique ou virale de l'infection.

En période postopératoire précoce, les bactéries en cause sont identiques à celles des infections des autres patients chirurgicaux. Ces infections sont principalement des bactériémies, des infections intra-abdominales et des pneumopathies [34]. Les infections intra-abdominales sont fréquentes (autour de 30 % des cas) et présentent un large éventail (péritonites, abcès profonds, cholangites, infections de cicatrice...). L'antibioprohylaxie permet de réduire leur incidence. Les pneumopathies sont essentiellement à bacille Gram négatif (*Enterobacter* spp, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*), moins fréquemment à *Staphylococcus aureus* méticillinosensible ou résistant [35].

Le premier mois postopératoire est marqué par le risque d'infection virale à HSV1. Plus tardivement, avec l'installation de l'immunosuppression, les primo-infections ou les réactivations à CMV sont fréquentes. Le CMV est un virus immunomodulateur qui est associé chez le transplanté aux infections fongiques et au rejet chronique. Les formes symptomatiques se présentent comme une fièvre associée à une atteinte médullaire. Les atteintes viscérales peuvent également exister, notamment hépatiques ou digestives. Compte tenu de leur incidence et de leur gravité, il est fréquent de prévenir leur survenue soit en prophylaxie, soit de façon préemptive (suivi des PCR sanguines). En prévention, le valganciclovir est un antiviral de choix [36].

Les *Candida* sont les pathogènes les plus souvent retrouvés dans les infections fongiques après TH. Les candidoses profondes ou disséminées ont un pronostic sombre. Le traitement actuellement repose sur les triazolés ou les échinocandines selon la gravité clinique du patient et le type de *Candida* en cause [36].

Insuffisance rénale postopératoire

L'incidence exacte de l'insuffisance rénale postopératoire n'est pas connue compte tenu de l'absence de consensus dans sa définition dans les différentes études menées à ce sujet [37]. Elle est responsable d'une surmortalité et d'une morbidité importantes [33, 37]. Ses causes sont multifactorielles : l'état du receveur avant la transplantation, l'instabilité hémodynamique peropératoire, et les complications postopératoires (dysfonction du greffon, épisodes septiques, reprises chirurgicales, toxicité rénale de certains immunosuppresseurs et anti-infectieux) [33]. Sa prise en charge est identique à celle d'une insuffisance rénale aiguë en réanimation avec une épuration extrarénale adaptée au statut hémodynamique du patient et aux techniques maîtrisées par l'équipe (hémodiafiltration veinoveineuse continue, dialyse intermittente...).

Rejet aigu

Le rejet aigu se manifeste habituellement au cours de la deuxième semaine après la TH et est classé en trois stades : minime, modéré, sévère. Le rejet est associé à une dysfonction du greffon et peut compromettre sa survie. Les lésions histologiques sont l'endothélite, l'infiltrat portal de cellules mononucléées et les lésions biliaires. La plupart des protocoles de traitement font appel initialement aux bolus de méthylprednisolone de 500 mg à 1 g, et en cas d'échec aux sérums antilymphocytaires mono- ou polyclonaux.

Immunosuppression

Les protocoles varient d'une équipe à l'autre. Ils font généralement appel de façon précoce aux corticoïdes, à la ciclosporine, aux sérums antilymphocytaires, aux anticorps antirécepteurs de l'IL2, au mycophénolate mofétil et aux anticalcineurines.

Réanimation postopératoire immédiate du transplanté rénal

La transplantation rénale est devenue fréquente avec des résultats à court terme excellents. La mortalité est rare et la survie du greffon à un an dépasse 90 % [38]. Le principal défi est de permettre un allongement de la survie du greffon à long terme [38]. La prise en charge postopératoire constitue à cet égard une étape essentielle. Dans l'idéal, la reprise de diurèse est immédiate, la fonction rénale se normalise au bout de quelques jours, le lever au fauteuil et la reprise de l'alimentation s'effectuent dans les premières 48 heures et les redons sont enlevés après 48 heures. Néanmoins, plusieurs complications doivent être dépistées.

Insuffisance rénale aiguë postopératoire

Cette complication peut prendre la forme d'un retard de reprise de fonction ou d'une aggravation de la fonction rénale alors que celle-ci semblait se normaliser. Sa définition varie mais un recours à une hémodialyse dans les sept premiers jours et une reprise lente de fonction (créatininémie > 3 mg/dL ou 265 µmol/L au 5^{e} jour) possèdent la même signification pronostique [39]. Cette situation est un critère de mauvais pronostic quant à la fonction ultérieure du greffon. Elle semble plus fréquente chez certains receveurs (âge, athéromatose...), dans certaines circonstances de réanimations ou pour certaines comorbidités du donneur (arrêt cardiaque, amines, oligurie, fonction rénale, âge...) [39, 40]. Les principaux diagnostics à évoquer sont cités dans le Tableau 88-I. Une démarche diagnostique systématique est préférable.

Complications vasculaires

La thrombose artérielle est principalement liée à une difficulté chirurgicale mais peut apparaître également en cas de rejet sévère. Son diagnostic repose sur la clinique (IRA, fièvre), la biologie (ascension LDH) et surtout l'imagerie (échographie Doppler, angioscanner ou angio-IRM) [41]. Son traitement est

Tableau 88-I Démarche diagnostique devant une insuffisance rénale aiguë postopératoire.

Origine IRA	*Diagnostic*	*Examens complémentaires*
Prérénale	Déshydratation	Clinique et biologique : déshydration extracellulaire ± intracellulaire
Obstructive	Urinome, caillots, compression extrinsèque, sténose, anastomose urétérale	Échographie, TDM
Vasculaire	Thrombose artère ou veine	Échographie Doppler ou TDM avec produit de contraste
Toxique	Anticalcineurines, antibiotiques, produit de contraste, colloïdes	Dosage concentration plasmatique
Immunologique	Rejet	Biopsie rénale
Infectieuse	Pyélonéphrite, choc septique, infection sur cathéter	Examen bactériologique
Autre	Reprise néphropathie initiale	Fonction étiologie

TDM : tomodensitométrie.

malheureusement le plus fréquemment la transplantectomie [42]. La thrombose veineuse doit pour sa part faire rechercher une compression extrinsèque (hématome) même si elle peut survenir spontanément. Elle partage avec la thrombose de l'artère rénale le caractère brutal de l'IRA avec oligurie/anurie et douleur du greffon. L'hématurie macroscopique est suggestive. La thrombectomie a été décrite comme un traitement de sauvetage pouvant quelquefois éviter la transplantectomie [43]. Enfin, les complications lymphatiques sont actuellement en recrudescence depuis l'utilisation des inhibiteurs de la voie des mTOR (sirolimus et évérolimus) [44]. La lymphocèle est principalement suspectée par la compression des organes de voisinage : la ponction de la collection associée à l'échographie en permet le diagnostic. Son traitement repose principalement sur l'évacuation par voie percutanée de la collection éventuellement associée à un régime hypolipidique ou à la chirurgie [45].

Complications urologiques

La fistule urinaire peut aboutir à un urinome dont le principal risque est la surinfection bactérienne. Cette fistule siège fréquemment au niveau de l'anastomose urétérovésicale ou urétéro-urétérale. Son diagnostic est radiologique et biologique (le dosage de la créatinine dans le liquide du Redon peut être utile). Son traitement est chirurgical associant un drainage de la collection par voie percutanée, une diminution du débit de la fistule par la pose d'une sonde urétérale et souvent une reprise chirurgicale de l'anastomose. L'obstruction urétérale par un obstacle (caillot, calcul, compression extrinsèque) ou faisant suite à une sténose anastomotique peut être responsable d'un retard de reprise de fonction [46]. Enfin, la rupture rénale est une complication rare à la symptomatologie souvent floride (douleur, hypotension, anurie, empâtement fosse iliaque). Son traitement est chirurgical et une attitude conservatrice peut permettre de préserver le greffon [47].

Complications immunologiques

L'immunosuppression dans son ensemble constitue une part essentielle de la prise en charge postopératoire et doit être discutée de manière consensuelle avec les équipes amenées à prendre en charge ces patients sur le long terme [48]. Les traitements immunosuppresseurs sont pourvoyeurs d'effets secondaires potentiellement graves qui doivent toujours être évoqués. Le rejet hyperaigu, survenant dans les dix premiers jours, est principalement lié à la présence d'anticorps anti-HLA lymphocytotoxiques dans le sérum du receveur. Le rejet aigu peut être : 1) humoral lié à la présence chez le receveur d'anticorps préformés et spécifiques du donneur reconnaissant des antigènes de surface (HLA ou autre) ; 2) cellulaire lié à l'immunité cellulaire lymphocytaire T du receveur [49]. Le diagnostic de rejet hyperaigu est évoqué sur la clinique (fièvre, greffon douloureux et augmenté de volume, IRA anurique) et sur la normalité des Dopplers artériel et veineux. Un traitement de sauvetage doit être débuté en urgence, avant même la réalisation de la biopsie rénale si nécessaire (stéroïdes en bolus, échanges plasmatiques et éventuellement anticorps monoclaux anti-CD20). Le diagnostic de certitude est encore histologique et immuno-histochimique [50].

Complications infectieuses

Ces complications peuvent survenir dès le postopératoire immédiat. Les infections bactériennes, en particulier de paroi, ont néanmoins vu leur fréquence diminuer depuis l'utilisation de l'antibioprophylaxie [51]. La pyélonéphrite précoce est une complication urologique redoutée car paucisymptomatique et pouvant aboutir à des séquelles fonctionnelles [52]. Il convient de récupérer les résultats de l'analyse bactériologique du liquide de transport du greffon et des urines du donneur. Il convient également de suspecter systématiquement une participation des reins natifs. La pneumopathie est une complication qui survient surtout à distance et doit alors faire rechercher des germes opportunistes [53]. L'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire reste actuellement la technique de référence diagnostique afin de détecter en particulier les virus à tropisme respiratoire [54]. L'antibioprophylaxie de la pneumocystose doit systématiquement être instaurée dès le postopératoire afin de réduire la survenue de cette complication. Dans ce contexte d'immunosuppression, les infections virales sont également une source fréquente de complications. Le cytomégalovirus (CMV) est un virus du groupe des herpès pouvant provoquer une primo-infection chez le receveur conduisant à des manifestations multi-organiques mais pouvant également favoriser certaines complications tardives (syndromes lymphoprolifératifs, infections opportunistes, néphropathie chronique d'allogreffe). Il convient de préciser les statuts sérologiques respectifs du donneur et du receveur. Son diagnostic repose désormais sur la détection du génome viral par PCR. Le traitement de la maladie à CMV est principalement prophylactique par valganciclovir [55].

Conclusion

Le patient transplanté d'organe est, en période postopératoire, un patient soumis à de nombreuses complications, qu'elles soient chirurgicales, infectieuses ou immunologiques. Selon le type de transplantations, elles revêtent des aspects spécifiques qu'il convient de connaître afin de préserver cet organe nouvellement greffé et de favoriser sa reprise de fonction précoce. Cette période, au même titre que la maîtrise des techniques chirurgicales et que l'immunosuppression, est une des clés de la réduction de la morbi-mortalité secondaire aux greffes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aurora P, Edwards LB, Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twelfth official pediatric lung and heart/lung transplantation. Report 2009. J Heart Lung Transplant. 2009;28:1023-30.
2. Hertz MI, Aurora P, Christie JD, et al. Scientific registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the 2009 annual reports. J Heart Lung Transplant. 2009;28:989-92.
3. Kirk R, Edwards LB, Aurora P, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twelfth official pediatric heart transplantation. Report 2009. J Heart Lung Transplant. 2009;28:993-1006.
4. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-sixth official adult heart transplant. Report 2009. J Heart Lung Transplant. 2009;28:1007-22.
5. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant. Report 2008. J Heart Lung Transplant. 2008;27:943-56.
6. Ibrahim M, Hendry P, Masters R, et al. Management of acute severe perioperative failure of cardiac allografts: a single-centre experience with a review of the literature. Can J Cardiol. 2007;23:363-7.
7. Minev PA, El-Banayosy A, Minami K, et al. Differential indication for mechanical circulatory support following heart transplantation. Intensive Care Med. 2001;27:1321-7.
8. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult heart transplant. Report 2005. J Heart Lung Transplant. 2005;24:945-55.
9. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official. Report 2000. J Heart Lung Transplant. 2000;19:909-31.
10. Auler Junior JO, Carmona MJ, Bocchi EA, et al. Low doses of inhaled nitric oxide in heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 1996;15:443-50.
11. Haraldsson A, Kieler-Jensen N, Nathorst-Westfelt U, et al. Comparison of inhaled nitric oxide and inhaled aerosolized prostacyclin in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. Chest. 1998;114:780-6.
12. Kieler-Jensen N, Lundin S, Ricksten SE. Vasodilator therapy after heart transplantation: effects of inhaled nitric oxide and intravenous prostacyclin, prostaglandin E1, and sodium nitroprusside. J Heart Lung Transplant. 1995;14:436-43.
13. Edlund A, Sollevi A, Linde B. Haemodynamic and metabolic effects of infused adenosine in man. Clin Sci (Lond). 1990;79:131-8.
14. Fullerton DA, Jones SD, Grover FL, McIntyre RC Jr. Adenosine effectively controls pulmonary hypertension after cardiac operations. Ann Thorac Surg. 1996;61:1118-23; discussion 1123-4.
15. Schulze-Neick I, Luther YC, Ewert P, et al. End-stage heart failure with pulmonary hypertension: levosimendan to evaluate for heart transplantation alone versus combined heart-lung transplantation. Transplantation. 2004;78:1237-8.
16. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010;29:914-56.
17. Kotloff RM, Thabut G. Lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:159-71.
18. Ahmad S, Shlobin OA, Nathan SD. Pulmonary complications of lung transplantation. Chest. 2011;139:402-11.
19. Bazaz R, Salizzoni S, Bonde P, et al. A novel strategy for prevention of post-operative atrial arrhythmias in patients undergoing lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2010;29:713-5.
20. Boussaud V. Early postoperative management and immunosuppressive treatment following lung transplantation. Rev Pneumol Clin. 2010;67:21-7.
21. Valentine VG, Weill D, Gupta MR, et al. Ganciclovir for cytomegalovirus: a call for indefinite prophylaxis in lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2008;27:875-81.
22. Burdett CL, Critchley RJ, Black F, et al. Invasive biopsy is effective and useful after lung transplant. J Heart Lung Transplant. 2010;29:759-63.
23. Hopkins PM, Kermeen F, Duhig E, et al. Oil red O stain of alveolar macrophages is an effective screening test for gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010;29:859-64.
24. Liu H, Lee SS. Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol. 1999;14:600-8.
25. Mandell MS, Stoner TJ, Barnett R, et al. A multicenter evaluation of safety of early extubation in liver transplant recipients. Liver Transpl. 2007;13:1557-63.
26. Brienza N, Revelly JP, Ayuse T, Robotham JL. Effects of PEEP on liver arterial and venous blood flows. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152:504-10.
27. Kocabayoglu P, Treckmann JW, Beckebaum S, et al. Does long-term ventilation with PEEP > or = 10mbar influence graft-function in patients following liver transplantation? Hepatogastroenterology. 2010;57:839-44.
28. Chiumello D, Chevallard G, Gregoretti C. Noninvasive ventilation in postoperative patients: a systematic review. Intensive Care Med. 2011;37:918-29.
29. Pokorny H, Gruenberger T, Soliman T, et al. Organ survival after primary dysfunction of liver grafts in clinical orthotopic liver transplantation. Transpl Int. 2000;13(Suppl 1):S154-7.
30. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, et al. Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. Liver Transpl. 2007;13:227-33.
31. Perez-Saborido B, Pacheco-Sanchez D, Barrera-Rebollo A, et al. Incidence, management, and results of vascular complications after liver transplantation. Transplant Proc. 2011;43:749-50.
32. Sawyer RG, Punch JD. Incidence and management of biliary complications after 291 liver transplants following the introduction of transcystic stenting. Transplantation. 1998;66:1201-7.
33. Razonable RR, Findlay JY, O'Riordan A, et al. Critical care issues in patients after liver transplantation. Liver Transpl. 2011;17:511-27.
34. Blair JE, Kusne S. Bacterial, mycobacterial, and protozoal infections after liver transplantation -part I. Liver Transpl. 2005;11:1452-9.
35. Weiss E, Dahmani S, Bert F, et al. Early-onset pneumonia after liver transplantation: microbiological findings and therapeutic consequences. Liver Transpl. 2010;16:1178-85.
36. Kusne S, Blair JE. Viral and fungal infections after liver transplantation - part II. Liver Transpl. 2006;12:2-11.
37. Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW, et al. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome. Liver Transpl. 2009;15:475-83.

38. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. N Engl J Med. 2002;346:580-90.
39. Moreira P, Sa H, Figueiredo A, Mota A. Delayed renal graft function: risk factors and impact on the outcome of transplantation. Transplant Proc. 2011;43:100-5.
40. Irish WD, Ilsley JN, Schnitzler MA, et al. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. Am J Transplant. 2010;10:2279-86.
41. Correas JM, Tranquart F, Claudon M. Guidelines for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008. J Radiol. 2009;90:123-38; quiz 139-40.
42. Buturovic-Ponikvar J, Ponikvar R. High-grade renal transplant artery stenosis after suboptimal angioplasty: favourable long-term outcome. Transplant Proc. 2003;35:2891-3.
43. Rerolle JP, Antoine C, Raynaud A, et al. Successful endoluminal thrombo-aspiration of renal graft venous thrombosis. Transpl Int. 2000;13:82-6.
44. Kuypers DR. Benefit-risk assessment of sirolimus in renal transplantation. Drug Saf. 2005;28:153-81.
45. Krol R, Kolonko A, Chudek J, et al. Did volume of lymphocele after kidney transplantation determine the choice of treatment modality? Transplant Proc. 2007;39:2740-3.
46. Eufrasio P, Parada B, Moreira P, et al. Surgical complications in 2000 renal transplants. Transplant Proc. 2011;43:142-4.
47. McCausland FR, Varma MC, Goes NB, et al. Renal allograft rupture: a strategy for graft preservation. Transplantation. 2011;91:e67-9.
48. Grinyo JM, Bestard O, Torras J, Cruzado JM. Optimal immunosuppression to prevent chronic allograft dysfunction. Kidney Int Suppl. 2010:S66-70.
49. Moll S, Pascual M. Humoral rejection of organ allografts. Am J Transplant. 2005;5:2611-8.
50. Mannon RB. Immune monitoring and biomarkers to predict chronic allograft dysfunction. Kidney Int Suppl. 2010;S59-65.
51. Tilney NL, Strom TB, Vineyard GC, Merrill JP. Factors contributing to the declining mortality rate in renal transplantation. N Engl J Med. 1978;299:1321-5.
52. Giral M, Pascuariello G, Karam G, et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. Kidney Int. 2002;61:1880-6.
53. Canet E, Osman D, Lambert J, et al. Acute respiratory failure in kidney transplant recipients: a multicenter study. Crit Care. 2011;15:R91.
54. Azoulay E, Mokart D, Lambert J, et al. Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:1038-46.
55. Rubin RH. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. Transpl Infect Dis. 2001;3(Suppl 2):1-5.

PRÉVENTION DES INFECTIONS NOSOCOMIALES

89 —

Pascale PIEDNOIR, Nicolas ALLOU
et Philippe MONTRAVERS

La fréquence des infections nosocomiales est considérée comme un marqueur de qualité dans les établissements de santé. Du fait des conséquences humaines, médicolégales et financières de ces complications, une attention toute particulière a conduit à la mise en place de directives gouvernementales régies par décret concernant leur prévention. Institué par le décret n° 88-657 du 6 mai 1988, le Comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) est l'instance officielle chargée, au sein des établissements de santé, de l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales. La loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 (article L.711-1 du code de la Santé publique) a introduit l'obligation, pour tous les établissements de santé, publics et privés, d'organiser, en leur sein, la lutte contre les infections nosocomiales. La prévention des infections nosocomiales a fait l'objet de recommandations éditées par le Secrétaire d'État à la santé en 1999 [1], réactualisées par le ministère de la Santé et des sports et le Haut Conseil de la santé publique en 2010 [2]. Par ailleurs, la prévention des infections nosocomiales en réanimation a fait l'objet d'une conférence de consensus commune Sfar-SRLF en 2008 [3]. Ce chapitre fait largement référence à ces textes.

Définition

La définition des infections nosocomiales se base sur des critères cliniques et biologiques simples, objectifs et reproductibles qui doivent pouvoir être utilisés aussi bien dans un cadre diagnostique que pour une surveillance épidémiologique. Ces critères ont été publiés en 2007 par le Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins [4] : « *Une infection est dite associée aux soins si elle survient au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge. Lorsque l'état infectieux au début de la prise en charge n'est pas connu précisément, un délai d'au moins 48 heures ou un délai supérieur à la période d'incubation est couramment accepté pour définir une infection associée aux soins. Pour les infections du site opératoire, on considère habituellement comme associées aux soins les infections survenant dans les 30 jours suivant l'intervention ou, s'il y a mise en place d'un implant, d'une prothèse ou d'un matériel prothétique dans l'année qui suit l'intervention.* »

Les infections nosocomiales sont donc comprises au sein des infections associées aux soins au sens de contractées dans un établissement de santé. La conférence de consensus Sfar-SRLF de 2008 [3] définit l'infection nosocomiale acquise en réanimation comme une infection contractée dans un service de réanimation, alors qu'elle n'était ni présente, ni en incubation, à l'admission. Un délai d'au moins 48 heures entre l'admission et l'état infectieux est retenu.

La définition des infections nosocomiales a été précisée site par site [4].

- **Les infections pulmonaires** sont divisées en deux entités : la pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM), comprenant toute pneumonie survenant chez un malade dont la respiration est assistée mécaniquement, de manière invasive ou non, et la pneumonie survenant en l'absence de ventilation mécanique, pour lesquelles le diagnostic microbiologique, voire radiologique, peut être difficile et parfois impossible à établir. Sont exclues les pneumonies d'inhalation favorisées par les troubles de conscience ou de déglutition antérieurs à l'admission. La pneumonie est définie par :

  – des critères radiologiques : objectivant une image évocatrice de pneumonie ;

  – au moins un des signes suivants : hyperthermie supérieure à 38 °C sans autre cause, leucopénie (< 4000 GB par mm^3) ou hyperleucocytose (> 12 000 GB par mm^3) ;

  – au moins un des signes suivants : apparition de sécrétions purulentes ou modifications de leurs caractéristiques, toux ou dyspnée ou tachypnée, auscultation évocatrice, aggravation des gaz du sang, ou besoins accrus en oxygène ;

  – une documentation microbiologique : examen bactériologique protégé avec numération de micro-organismes (lavage broncho-alvéolaire [LBA] > 10^4 unités formant colonies [UFC]/mL, ou ≥ 2 % des cellules avec des inclusions bactériennes à l'examen direct, brosse > 10^3 UFC/mL, ou prélèvement distal protégé [PDP] > 10^3 UFC/mL), examen bactériologique non protégé avec numération de micro-organismes (aspirations bronchiques > 10^6 UFC/mL), positivité d'un autre examen microbiologique (hémocultures, culture du liquide pleural, d'un abcès pleural ou pulmonaire, antigénémies, antigénuries, sérologies, techniques de biologie moléculaire).

- **Les bactériémies/fongémies** sont définies par l'existence d'au moins une hémoculture positive. Cependant, pour les staphylocoques à coagulase négative, *Bacillus* spp. (sauf *B. anthracis*), *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium* spp., *Micrococcus* spp. ou les autres micro-organismes saprophytes ou commensaux à potentiel pathogène comparable, le diagnostic de bactériémie repose sur l'existence de deux hémocultures positives au même micro-organisme, prélevées lors de ponctions différentes, à des moments différents, et dans un intervalle rapproché (un délai maximal de 48 heures est habituellement utilisé).

• **Les infections liées aux cathéters** sont définies en fonction du site d'insertion du cathéter. La bactériémie/fongémie liée aux cathéters veineux centraux (CVC) est définie par : l'association d'une bactériémie/fongémie survenant dans les 48 heures encadrant le retrait d'un CVC et, soit une culture positive avec le même micro-organisme sur une culture du site d'insertion ou une culture du CVC supérieure ou égale à 10^3 UFC/mL, soit des hémocultures périphériques et centrales positives au même micro-organisme avec un rapport hémoculture quantitative centrale/hémoculture périphérique supérieur à 5 ou un délai différentiel de positivité des hémocultures centrale/périphérique supérieur à 2 heures, avec une positivité plus rapide pour l'hémoculture centrale. En l'absence de bactériémie, le diagnostic d'infection liée au cathéter repose soit sur l'association d'une culture de CVC supérieure ou égale à 10^3 UFC/mL et la purulence de l'orifice d'entrée du cathéter ou une tunnelite (infection locale), soit sur l'association d'une culture de CVC supérieure ou égale à 10^3 UFC/mL et d'une régression totale ou partielle des signes infectieux généraux dans les 48 heures suivant l'ablation du cathéter (infection générale).

• **Les bactériuries** sont définies par la présence de signes fonctionnels urinaires ou d'une fièvre (> 38 °C) et de la positivité d'un examen cytobactériologique des urines définis par :

– en l'absence de sondage vésical : une leucocyturie (≥ 10^4 leucocytes/mL) et uroculture positive (≥ 10^3 micro-organismes/mL) ;

– en présence de sondage vésical ou autre abord de l'arbre urinaire : une uroculture positive (≥ 10^5 micro-organismes/mL).

• **Les infections du site opératoire** sont définies selon la profondeur de l'infection. L'infection superficielle de l'incision est définie par une infection survenant dans les 30 jours suivant l'intervention, diagnostiquée soit par un écoulement purulent de l'incision, soit par la présence de micro-organismes associée à des polynucléaires neutrophiles à l'examen direct, obtenue à partir d'une incision superficielle ou d'un prélèvement tissulaire, soit par l'ouverture de l'incision par le chirurgien en présence de signes locaux inflammatoires. L'infection profonde est définie par une infection survenant dans les 30 jours suivant l'intervention, ou dans l'année s'il y a eu mise en place d'un matériel, diagnostiquée soit par la présence d'un écoulement purulent provenant d'un drain, soit par l'existence d'une déhiscence spontanée de l'incision ou l'ouverture par le chirurgien en présence de signes inflammatoires, soit par l'existence d'un abcès ou d'autres signes d'infection observés lors d'une réintervention chirurgicale, ou d'un examen.

Épidémiologie et importance du problème en réanimation

Le risque d'infections nosocomiales en réanimation est bien supérieur à celui encouru par les patients dans les autres secteurs d'hospitalisation. Les infections nosocomiales touchent 14,4 % des patients hospitalisés en réanimation alors que leur prévalence globale est de l'ordre de 5 % parmi la population des établissements de santé [5]. Le réseau Réa-Raisin participe activement en France à la surveillance des infections nosocomiales en réanimation. Son rapport de 2009 [6] recueillait les données provenant de 176 services de réanimation, soit près de 25 000 patients. D'après ce rapport [6], les pneumonies acquises en réanimation sont les infections nosocomiales largement prédominantes (44 % des infections, 9,6 % des patients), suivies par les infections urinaires (20 % des infections), les infections liées aux cathéters (18 % des infections) et les bactériémies (17 % des infections). Cette forte prévalence s'explique principalement du fait de la lourdeur des pathologies présentées par les patients (défaillances multiviscérales, immunodépression, pathologies chroniques sous-jacentes) et par la fréquence de mise en place de dispositifs invasifs.

En effet, les patients admis en réanimation présentaient à l'entrée des scores de gravité élevés (IGS II moyen 42,8), et une immunodépression dans 14,2 % des cas [6]. On peut noter qu'une antibiothérapie avait déjà été initiée dans plus de la moitié des cas (55,4 %). La gravité clinique de ces patients induit, de fait, une large utilisation des dispositifs invasifs [6] : 65 % des patients sont intubés/trachéotomisés (pour une durée médiane de 6 jours), 13 % subissent une ré-intubation, 86 % sont porteurs d'une sonde urinaire à demeure, et 65 % sont porteurs de cathéters veineux centraux (pour une durée médiane de 10 jours).

Microbiologie

Les bactéries sont dites multirésistantes aux antibiotiques lorsque, du fait de l'acquisition de mécanismes de résistance à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un faible nombre d'antibiotiques, faisant ainsi redouter le risque d'impasse thérapeutique. La forte prévalence des infections nosocomiales en réanimation s'associe à une incidence particulièrement élevée d'infections impliquant des bactéries multirésistantes [5]. Ainsi, le réseau Réa-Raisin rapportait en 2009 [6] que les germes les plus fréquemment documentés dans les infections nosocomiales en réanimation étaient : *Pseudomonas aeruginosa* (15,7 %), *Escherichia coli* (13,9 %), *Staphylococcus aureus* (12,4 %), *Staphylococcus epidermidis* (6,6 %) et *Candida albicans* (4,7 %), dont les trois premiers au moins sont associés à un fort potentiel de multirésistance aux antibiotiques.

En effet, les principales bactéries actuellement concernées par la multirésistance sont :

– *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) ;

– les entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu (BLSE) ;

– *Acinetobacter baumannii* résistant ou non à l'imipénème ;

– *P. aeruginosa* résistant à l'imipénème en association ou non avec d'autres résistances ;

– certaines entérobactéries hyperproductrices de céphalosporinase.

Le SARM est la BMR la plus fréquente en France. En 2009, la densité d'incidence des infections à SARM était évaluée à 1,46 pour 1000 journées d'hospitalisation en réanimation [6]. La résistance à la méticilline était retrouvée dans 34,8 % des infections à SARM en réanimation, avec l'émergence de souche GISA pour 0,1 % des souches [6]. Les infections à entérobactéries BLSE sont en large progression avec une densité d'incidence pour 1000 journées d'hospitalisation en réanimation passant de 0,79 en 2002 à 1,55 en 2009 [6]. Ces résistances acquises sont retrouvées chez de nombreuses souches parmi lesquelles : *E. coli, Enterobacter* spp. et *Klebsiella pneumoniae*. Le pourcentage de BLSE parmi les souches d'*E. coli* a particulièrement augmenté passant de 18,5 % en 2002 à 58,4 % en 2009, faisant redouter la diffusion de souches résistantes dans la population générale du fait du caractère commensal de cette espèce. En réanimation, 13,9 % des souches d'entérobactéries responsables d'infections nosocomiales sont porteuses de résistance de type

BLSE [6]. De même pour les autres BMR, on rapportait, en 2009, 25,4 % de résistance à l'ampicilline parmi les entérocoques (dont 3,5 % de souches résistantes à la vancomycine, ERV), 18,2 % de résistance à la ceftazidime parmi les *P. aeruginosa* et 73,6 % parmi les *A. baumannii* [6].

Cette forte prévalence des BMR chez les patients de réanimation fait craindre leur diffusion du fait de leur caractère souvent commensal et leur capacité à survivre dans l'environnement. Le risque de transmission croisée n'en est que plus important.

Mesures générales de prévention des infections nosocomiales

La prévention des infections nosocomiales passe par la diffusion de procédures standardisées de soins et d'hygiène. La prévention passe également, en réanimation, par la diminution de la durée d'exposition au risque par une évaluation quotidienne de l'indication du maintien des dispositifs invasifs.

Mesures d'hygiène « standard »

Des précautions d'hygiène « standard » sont appliquées pour tout patient, quel que soit son statut infectieux, afin d'assurer une protection systématique de tous les patients et des personnels vis-à-vis des risques infectieux. Elles sont décrites dans la circulaire DGS/DH n° 98-249 du 20 avril 1998. Ces précautions « standard » concernent principalement le lavage et/ou désinfection des mains, le port de gants, de sur-blouses, de lunettes et de masques, la conduite à tenir lors d'un contact avec du sang ou un liquide biologique, la gestion du matériel souillé, le nettoyage des surfaces, le transport de prélèvements biologiques, de linge et de matériel souillé. Elles sont détaillées dans le Tableau 89-I.

Isolement

En complément de ces précautions « standard », certaines infections (ou suspicions d'infection) nécessitent la mise en œuvre de précautions particulières d'isolement visant à prévenir la transmission ou la diffusion des micro-organismes.

Tableau 89-I Précautions « standard » à respecter lors de soins à tout patient (d'après [1] et [2]).

	Recommandations
Lavage et/ou désinfection des mains	– Immédiatement avant tout contact direct avec un patient – Avant tout soin propre ou tout acte invasif – Entre un soin contaminant et un soin propre ou un acte invasif chez un même patient – Après le dernier contact direct ou soin auprès d'un patient – Après tout contact avec des liquides biologiques – Avant de mettre des gants pour un soin – Immédiatement après avoir retiré des gants **Il est recommandé de pratiquer une hygiène des mains par friction hydro-alcoolique en remplacement du lavage simple. Si les mains sont visiblement souillées, il est impératif de procéder à un lavage simple des mains**
Port de gants	– Si risque de contact avec du sang, ou tout autre produit d'origine humaine, les muqueuses ou la peau lésée du patient, notamment à l'occasion de soins à risque de piqûre (hémoculture, pose et dépose de voie veineuse, chambres implantables, prélèvements sanguins…) et lors de la manipulation de tubes de prélèvements biologiques, linge et matériel souillés… **et** – Lors de tout soin, lorsque les mains du soignant comportent des lésions **Les gants doivent être changés entre deux patients et/ou deux activités**
Port de masques	– Lors de soins avec risque de projection de sang, de liquide biologique en association avec des lunettes de sécurité ou un masque-visière – De type « pièce faciale filtrante » à usage unique, répondant aux critères de la norme EN 149, en cas de risque d'exposition à des micro-organismes transmissibles par voie aérosol, lors de manœuvre invasive, en cas de risque d'exposition à certains micro-organismes transmissibles par gouttelettes ou air
Tenue professionnelle	– Elle est changée quotidiennement et chaque fois qu'elle est souillée. Elle est constituée d'un mélange de polyester et de coton qui autorise un lavage à une température > 60 °C. Les manches des tenues sont courtes pour permettre une bonne technique d'hygiène des mains – Les cheveux sont propres et attachés – Une surblouse ou un tablier plastique à usage unique protège systématiquement la tenue chaque fois qu'il existe un risque de projection ou d'aérosolisation de sang ou de liquide biologique
Matériel souillé	– Matériel piquant/tranchant à usage unique : ne pas recapuchonner les aiguilles, ne pas les désadapter à la main, déposer immédiatement après usage sans manipulation ce matériel dans un conteneur adapté, situé au plus près du soin, et dont le niveau maximal de remplissage est vérifié – Matériel réutilisable : manipuler avec précautions le matériel souillé par du sang ou tout autre produit d'origine humaine. – Vérifier que le matériel a subi un procédé d'entretien (stérilisation ou désinfection) approprié avant d'être réutilisé
Surfaces souillées	Nettoyer et désinfecter avec un désinfectant approprié les surfaces souillées par des projections ou aérosolisation de sang ou tout autre produit d'origine humaine
Transport de prélèvements biologiques, de linge et de matériels souillés	Les prélèvements biologiques, le linge et instruments souillés par du sang ou tout autre produit d'origine humaine doivent être transportés dans un emballage étanche, fermé

Ces mesures s'appliquent particulièrement aux patients porteurs de BMR, d'autant plus que le(s) site(s) colonisé(s) ou infecté(s) est (sont) potentiellement disséminateur(s), et que le patient est dépendant et soumis à de nombreux contacts. L'isolement est une mesure prescrite par le médecin pour une durée déterminée. L'isolement technique correspond aux précautions « contact » et inclut le renforcement de l'hygiène des mains après tout contacts avec le patient ou son environnement, le port de gants non stériles en cas de contacts avec les muqueuses ou la peau lésée et le risque de contacts avec du sang ou tout autre produit d'origine humaine, le port de sur-blouses lors de soins potentiellement contaminants, éventuellement de masques lors de contacts avec risque de projection, l'individualisation du petit matériel de soins (stéthoscope, tensiomètre...). L'isolement géographique nécessite une chambre individuelle. Selon les possibilités locales et la situation épidémique, le regroupement des patients porteurs de BMR ou l'affectation spécifique de personnels soignants peuvent être envisagés. Ces mesures s'associent à une signalisation large de ces patients porteurs de BMR. Ces dispositifs visent à faciliter le repérage des patients par les différents intervenants, des différents services (radiologie, bloc opératoire) ou établissements de soins. La signalisation systématique du portage BMR dans les comptes rendus d'hospitalisation, les codages et la tenue de registre de patients BMR par les unités hospitalières de lutte contre les infections nosocomiales permettent l'identification rapide des patients porteurs de BMR à l'occasion de leur réadmission.

Les SARM et les entérobactéries BLSE sont les bactéries multirésistantes justifiant particulièrement des précautions « contact » du fait de leur caractère commensal et de leur haut potentiel de transmission croisée [8]. D'autres bactéries justifient également de mesures supplémentaires du fait de résistances élargies ou émergentes (ERV), de leur fort potentiel de diffusion (*Clostridium difficile*) ou en raison de leur caractère hautement pathogène (SARM communautaires).

Un isolement protecteur peut être mis en place pour des patients présentant une immunodépression. Il vise à protéger le patient de toute contamination extérieure, en lui évitant tout contact avec des micro-organismes, y compris ceux habituellement peu ou pas pathogènes. Ces mesures comprennent la réglementation de la circulation des personnes (personnels, patients et visiteurs), l'organisation architecturale (chambres avec sas, filtration de l'air, de l'eau), l'utilisation de protections stériles (blouses, gants, masques), l'indication éventuelle d'une alimentation de qualité microbiologique adaptée. L'utilité de ces précautions, contraignantes et coûteuses, est parfois contestée ; aussi leur indication doit faire l'objet d'un travail de réflexion associant le CLIN et les équipes soignantes permettant une adéquation entre le niveau du risque encouru par le patient et le niveau de protection mis en place.

Ces précautions représentent pour les équipes une charge supplémentaire de travail, d'où la nécessité d'un respect du ratio réglementaire des effectifs soignants, en particulier en situation épidémique.

Dépistage

Le dépistage doit permettre l'identification rapide des porteurs de BMR. Il concerne des bactéries ciblées (SARM, entérobactéries BLSE, *A. baumannii* et *P. aeruginosa*) dans les services à haut risque de transmission, en particulier les services de réanimation.

Il est réalisé à l'admission des patients en réanimation puis de façon hebdomadaire et consiste en un prélèvement nasal (recherche de SARM) et un prélèvement rectal (recherche d'entérobactéries BLSE).

Surveillance et programmes de prévention

La surveillance des infections nosocomiales passe, en réanimation, par une collaboration étroite avec le CLIN. La conférence de consensus commune Sfar/SRLF [3] rappelle la nécessité de mise en place d'indicateurs de résultats et de pratique en termes de prévention des infections nosocomiales. Elle souligne de même l'importance des programmes de formation et d'éducation des équipes soignantes. L'ensemble de ces mesures de prévention et de surveillance, mises en place depuis deux décennies en France, semble avoir participé à la limitation de la diffusion du SARM par exemple [9].

Autres mesures

Parmi les autres mesures réglementées par les programmes de surveillance et de prévention des infections nosocomiales [2, 3], apparaissent des mesures générales s'appliquant à la gestion de l'environnement (eaux, air), aux précautions à prendre en cas de travaux, à l'hygiène des locaux, à l'alimentation, à la gestion du linge et des déchets.

L'air peut représenter un vecteur de contamination pour les patients à risque, en particuliers pour les mycoses invasives du type *Aspergillus*. Les facteurs de contamination de mycoses invasive sont principalement liés à l'hôte avec un risque majeur pour la neutropénie (taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500 par mm^3 pendant au moins deux semaines ou inférieur à 100 par mm^3 quelle que soit la durée). Le cumul de plusieurs facteurs augmente encore plus clairement le risque : immunodépression, colonisation des voies aériennes par *Aspergillus* ou antécédent d'aspergillose, allogreffe. Les zones à haut risque de transmission d'agents aéroportés doivent faire l'objet d'une vigilance continue de la part du CLIN et de l'équipe opérationnelle d'hygiène. Différents dispositifs ont fait la preuve de leur efficacité dans la prévention des risques infectieux liés à l'air : chambres à pression positive dotées d'un traitement d'air et d'un sas, mais aussi unités mobiles de traitement d'air et lits à flux.

L'eau joue un rôle de réservoir ou de vecteur de micro-organismes tels que *P. aeruginosa, Legionella pneumophila*, mycobactéries atypiques, etc. À ce titre, la maîtrise de l'environnement hydrique doit faire l'objet d'une vigilance continue du CLIN et de l'équipe opérationnelle d'hygiène. Le pharmacien est également impliqué dans la gestion de l'eau dans le cadre de l'entretien des systèmes de dialyse.

La réalisation de travaux au sein des établissements de santé constitue un risque majoré de transmission des contaminants aériens et hydriques. Le CLIN est chargé de l'évaluation des risques inhérents aux travaux en fonction de leur localisation et de leur ampleur, et de l'élaboration de procédures adaptées.

Antibiothérapie

Le choix et les modalités de l'antibiothérapie en réanimation font partie de la prévention des infections nosocomiales, notamment par la place qu'elles occupent quant à la prévention de l'émergence des BMR. Leur utilisation doit s'inscrire dans le cadre du « bon usage des antibiotiques », stratégie raisonnée d'utilisation des antibiotiques comprenant la désescalade, la limitation des durées de l'antibiothérapie, et l'optimisation de l'antibiothérapie en cas d'épidémie à BMR.

Désescalade

Une antibiothérapie initiée de façon probabiliste doit systématiquement être réévaluée à 24-72 heures de sa mise en route, en fonction des résultats microbiologiques obtenus. La pertinence du traitement et son utilité doivent être discutées. L'antibiothérapie doit ainsi être interrompue en cas de non-confirmation de l'infection. Elle doit être adaptée à l'antibiogramme du germe identifié dans le cas contraire. L'exemple des PAVM en réanimation montre qu'une désescalade est possible chez 42 % des patients après l'obtention des résultats microbiologiques [10]. La désescalade est donc recommandée pour prévenir l'émergence de germes résistants et probablement diminuer l'incidence des infections nosocomiales [3].

Durée des traitements

La durée des traitements antibiotiques doit être optimisée. Chastre et al. ont montré que la durée du traitement antibiotique des PAVM pouvait être ramenée à 8 jours au lieu de 15 jours sans entraîner une majoration des complications respiratoires ou de la mortalité [11]. Les patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie plus courte présentent par ailleurs un risque moindre de développement ultérieur de PAVM impliquant des BMR (42 % versus 62 %). La conférence de consensus Sfar-SRLF recommande, pour les PAVM, une réduction de la durée du traitement antibiotique de 15 à 8 jours en dehors des infections liées à des bacilles Gram négatif non fermentants (*P. aeruginosa, A. baumannii, Stenotrophomonas maltophilia*) [3].

Plusieurs travaux s'orientent actuellement vers l'utilisation de biomarqueurs de l'inflammation pour guider la durée de l'antibiothérapie en réanimation. C'est le cas en particulier pour la procalcitonine dont le suivi de la décroissance pourrait permettre l'arrêt précoce de l'antibiothérapie [12] particulièrement dans le cadre des pneumonies [13, 14], avec pour bénéfice observé une réduction de l'exposition aux antibiotiques chez les patients de réanimation [15].

Rotation

La rotation des antibiotiques (*cycling*) a été proposée par certaines équipes afin de limiter la pression de sélection et d'éviter l'émergence de BMR. Elle consiste en une utilisation programmée de certains antibiotiques pendant des périodes prédéterminées. Elle n'est actuellement plus recommandée en raison du risque d'émergence de résistance aux antibiotiques utilisés [3].

Décontamination sélective

La place de la décontamination et de l'antibiothérapie à visée prophylactique dans la prévention des infections nosocomiales reste débattue. Elle consiste en l'administration, à l'admission en réanimation, d'une antibiothérapie systémique de courte durée (céfotaxime habituellement) et en une décontamination digestive ou oropharyngée par des antibiotiques topiques. Plusieurs études, réalisées dans des populations aux faibles niveaux de résistances aux antibiotiques, ont démontré l'intérêt de cette stratégie chez des patients de réanimation, objectivant une réduction de la prévalence des pneumonies acquises sous ventilation mécanique et une amélioration de la survie [16-18]. Ces effets pourraient s'expliquer par une réduction significative de la colonisation bactérienne digestive et des voies aériennes supérieures [18]. Cependant, l'impact de la décontamination sur l'émergence de BMR reste une controverse majeure. Il semble en effet que la décontamination puisse favoriser l'émergence secondaire d'une flore multirésistante particulièrement pour les entérobactéries [19]. L'utilisation préalable d'antibiotique est associée avec l'émergence de germes multirésistants aux antibiotiques lors d'un second épisode infectieux [20]. Le bénéfice d'une telle stratégie reste donc largement discuté dans un contexte d'émergence globale des BMR dans la population générale et dans la population de réanimation. Son impact à long terme se doit d'être plus largement évalué.

La conférence de consensus de 2008 estimait qu'il fallait probablement recommander la décontamination digestive sélective associée à une antibiothérapie systémique, mais que sa mise en œuvre nécessitait encore d'en préciser les modalités (choix et posologies des molécules, durées) et la population cible. Soulignant que le recours à cette stratégie imposait une surveillance renforcée de l'écologie bactérienne du service et qu'il ne fallait probablement pas recommander son utilisation dans les unités à forte prévalence de *S. aureus* résistant à la méthicilline ou entérocoques résistants à la vancomycine [3].

Mesures spécifiques

Des mesures spécifiques sont proposées pour chacune des infections liées aux soins (pneumopathies nosocomiales, infections liées aux cathéters, bactériémies et fongémies, bactériuries et infections postopératoires) par la conférence de consensus Sfar/SRLF [3] ainsi que par les dernières recommandations émanant du Haut Conseil de la santé publique [2]. Ces mesures abordées en détails dans les chapitres de cet ouvrage s'y rapportant.

Conclusion

La prévention des infections nosocomiales fait aujourd'hui partie des objectifs prioritaires de politiques de santé publique. Elles passent, en réanimation, par l'application et la diffusion de mesures générales non spécifiques d'hygiène mais également par une gestion raisonnée des dispositifs invasifs et des thérapeutiques spécifiques, en particulier de l'antibiothérapie. Cette démarche doit s'inscrire en collaboration étroite avec les unités hospitalières de lutte contre les infections nosocomiales.

BIBLIOGRAPHIE

1. Comité technique des infections nosocomiales. 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales. 1999. Ministère de l'Emploi et de la solidarité, secrétariat d'État à la Santé et à l'action sociale. Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/100_recommandations.pdf
2. Haut Conseil de la santé publique. Surveiller et prévenir les infections associées aux soins. 2010. Ministère de la Santé et des sports. Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Surveiller_et_prevenir_les_infections_associees_aux_soins.pdf
3. Sfar/SRLF. Cinquième conférence de consensus commune Sfar/SRLF. Prévention des infections nosocomiales en réanimation – transmission croisée et nouveau-né exclus, 2008. Disponible sur : http://www.sfar.org/_docs/articles/102-ccons_inrea_sfarsrlf09.pdf
4. Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins. Actualisation de la définition des infections nosocomiales. 2007. Ministère de la Santé, de la jeunesse et des sports. Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_complet.pdf
5. Réseau BMR-Raisin. Surveillance des bactéries mutirésistantes dans les établissements de soins en France. Résultats 2009. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/publications/2011/surveillance_bacteries_multiresistantes/rapport_raisin_resultats_2009.pdf
6. Réseau Réa-Raisin. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte 2009. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/publications/2009/rea_raisin_resultats_2007/rea_raisin_resultats_2007.pdf
7. Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, et al. Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): systematic review of the literature. BMJ. 2004;329:533.
8. Carlet J, Astagneau P, Brun-Buisson C, et al. French national program for prevention of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance, 1992-2008: positive trends, but perseverance needed. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30:737-45.
9. Leone M, Garcin F, Bouvenot J, et al. Ventilator-associated pneumonia: breaking the vicious circle of antibiotic overuse. Crit Care Med. 2007;35:379-85; quizz 386.
10. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. JAMA. 2003;290:2588-98.
11. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:498-505.
12. Stolz D, Smyrnios N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. Eur Respir J. 2009;34:1364-75.
13. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines versus standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. JAMA. 2009;302:1059-66.
14. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2010;375:463-74.
15. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. Lancet. 2003;362:1011-6.
16. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. N Engl J Med. 2009;360:20-31.
17. de Smet AM, Kluytmans JA, Blok HE, et al. Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care units: an open-label, clustered group-randomised, crossover study. Lancet Infect Dis. 2011;11:372-80.
18. Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, et al. Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:452-7.
19. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:531-9.

INFECTIONS FONGIQUES EN RÉANIMATION

90

Hervé DUPONT, Yazine MAHJOUB et Arnaud FRIGGERI

Les infections fongiques en réanimation sont de plus en plus fréquentes. Les candidoses représentent la grande majorité de ces infections alors que les aspergilloses sont souvent associées à des facteurs environnementaux. La difficulté de ces infections est liée à plusieurs problèmes. Le premier est la pauvreté des signes cliniques spécifiques. Le second est le mauvais rendement des éléments du diagnostic biologique. Il a donc été élaboré des scores prédictifs d'infection, mais ils ne sont pas très performants. Par ailleurs, le traitement doit être rapidement efficace et adapté afin d'améliorer le pronostic. De nombreuses molécules sont disponibles, mais peu sont recommandées en réanimation. Enfin, le traitement préventif des infections à levures reste un sujet débattu, mais qui n'a pas fait preuve de son efficacité.

Épidémiologie

Candidoses

Alors que le nombre d'infections graves a tendance à augmenter, la place des bactéries semble rester stable contrairement à celle des levures qui augmente dans le temps. Dans le cadre du sepsis sévère et du choc septique, une étude multicentrique européenne incluant près de 1200 patients en réanimation [1] a retrouvé que les levures étaient responsables de 15 % de ces états septiques sévères. Quand on s'intéresse plus généralement aux infections en réanimation, une étude récente EPIC 2, incluant près de 14 000 patients sur 1265 réanimations en Europe a retrouvé que 51 % des patients hospitalisés étaient infectés et que les *Candida* représentaient 12 % de ces infections [2]. L'incidence des candidémies parmi les hémocultures positives varie entre 4 et 8 % selon les études publiées. Les candidémies ne sont pas les seules infections à levures, il existe une autre entité que sont les candidoses invasives. Une étude multicentrique française sur les candidoses invasives a rapporté qu'un tiers des patients avaient une candidémie pure, un tiers des patients avaient une candidose invasive sans candidémie qui était dans la majorité des cas des infections intra-abdominales, enfin un tiers avaient une candidose invasive associée à une candidémie [3]. En ce qui concerne plus spécifiquement les espèces de *Candida* responsables de candidémies, les *Candida albicans* représentent à peu près 54 % des souches, suivies par les *Candida glabrata* à 16 %, les *Candida parapsilosis* à 13 %, les *Candida tropicalis* à 10 % et 2 % pour les *Candida krusei* (Figure 90-1). Deux études récentes américaines portant sur plus de 3000 candidémies retrouvent des chiffres un peu différents avec une diminution de la proportion des *Candida albicans* par rapport aux *Candida* non *albicans*. Ce changement de rapport entre les *Candida albicans* et les *Candida* non *albicans* n'est pas forcément retrouvé en Europe. En effet, dans une première étude en Suisse portant sur toutes les candidémies entre 1990 et 2000, il n'est observé aucune modification de ce rapport avec une majorité (de l'ordre de 65 %) de *Candida albicans* [4]. Une autre approche a été réalisée en France pour regarder l'évolution dans le temps de la distribution de toutes les souches de *Candida* isolées dans un laboratoire de mycologie, qu'elles soient infectantes ou colonisantes, incluant près de 25 000 souches sur 18 ans [5]. Là encore, il ne semble exister aucune variation dans le temps de la proportion entre les *Candida albicans* et les *Candida* non *albicans* [5]. Autre élément probablement très important concernant cette répartition est l'origine des patients. En effet, deux groupes de patients se distinguent de façon notable des autres. Il s'agit tout d'abord des patients d'hématologie chez lesquels clairement la proportion de *Candida* non *albicans* est très élevée et les patients de néonatalogie où la proportion de *Candida glabrata* encore très élevée [6].

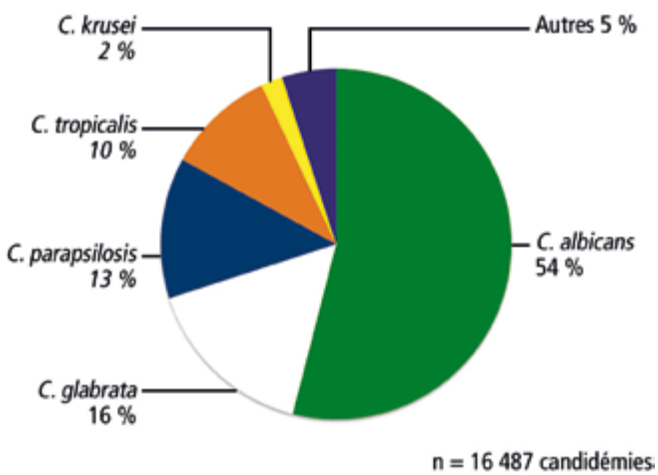


Figure 90-1 Répartition des souches de *Candida* isolées de candidémies.

Aspergillose

Les aspergilloses invasives sont bien connues chez les patients immunodéprimés, notamment lors des chimiothérapies des leucémies aiguës. Cependant, l'incidence des aspergilloses invasives chez les patients de réanimation sans facteur apparent d'immunodépression semble augmenter et varie selon les études entre 0,3 et 5 % [7]. Les infections en réanimation sont essentiellement causées par *Aspergillus fumigatus,* les autres souches d'*Aspergillus* étant exceptionnelles chez le patient non immunodéprimé.

Colonisation à *Candida*

La colonisation à *Candida* est certainement un prérequis pour l'infection secondaire. Le problème spécifique est que presque tous les patients infectés à *Candida* sont colonisés préalablement mais que peu de patients colonisés vont développer une candidose systémique. Les *Candida* sont des pathogènes commensaux du tube digestif et à l'occasion soit d'une agression, soit d'une modification de la flore endogène bactérienne, ces *Candida* qui étaient sous forme quiescente vont devenir adhérents puis envahir la muqueuse épithéliale intestinale et disséminer dans tout l'organisme (Figure 90-2). Ce passage de la forme quiescente à la forme invasive est caractérisé par une modification structurelle de la levure en hyphe. Seuls les hyphes sont capables de produire les facteurs de virulence et les facteurs d'adhésion nécessaires à la pathogénicité des *Candida*.

Pour essayer d'approcher la colonisation d'une autre façon, il a été développé un index de colonisation qui correspond au nombre de sites colonisés sur le nombre de sites prélevés [8]. Trente neuf patients à risque ont été inclus. Lorsque l'index de colonisation était supérieur à 0,5, la sensibilité était de 100 %, la spécificité de 69 %, la valeur prédictive positive de 66 % et une valeur prédictive négative de 100 %. Malheureusement, l'index de colonisation n'était pas associé en analyse multivariée de la survenue d'une candidémie. Ce score n'a ensuite jamais été validé à nouveau dans une autre série. Donc plus que l'index de colonisation, c'est plutôt la notion de colonisation qui semble importante d'intégrer dans le raisonnement mais cette notion de colonisation doit être prise en compte dans un ensemble d'autres facteurs de risque cliniques et biologiques et pas de façon isolée.

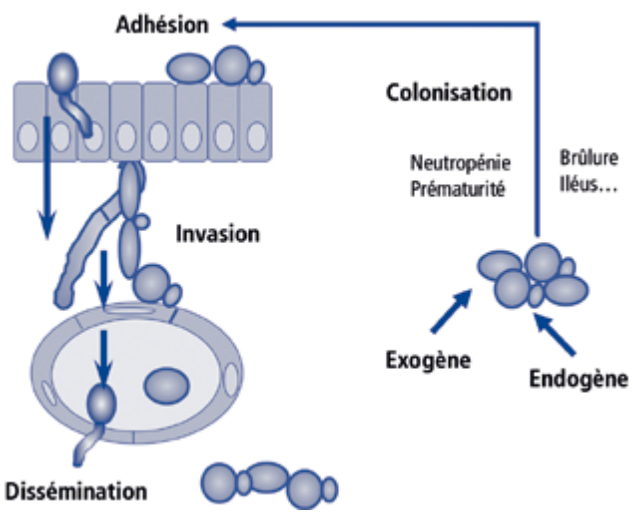


Figure 90-2 Physiopathologie de la colonisation à *Candida*.

Facteurs de risque

Candida

Candidémie

Il existe de très nombreux facteurs de risque de candidémie décrits dans la littérature. Dans une revue exhaustive, il était retrouvé les facteurs de risque suivants indépendamment associés à la survenue d'une candidémie [9] : neutropénie, cathéter vasculaire central (nutrition parentérale), colonisation préalable, antibiothérapie antérieure, chirurgie abdominale lourde, insuffisance rénale, corticothérapie ou traitement par anti-histaminique de type anti-H2, gravité de la maladie sous-jacente et durée de séjour prolongée en réanimation. Il est clair que la grande majorité des patients de réanimation correspondent à l'un ou l'autre de ces items, voire quand ils ne sont pas associés. Le fait même d'être hospitalisé en réanimation semble donc un facteur de risque en soi.

C'est dans cet esprit qu'ont été développés un certain nombre de scores de prédictions. Le premier est le *Candida* score [10]. Cette étude multicentrique a inclus 1 669 patients dont 97 infections prouvées à *Candida*. Quatre facteurs de risque indépendants de candidémie ont été trouvés : la chirurgie à l'admission, la nutrition parentérale, le sepsis sévère et la colonisation multiple. Un point par élément a été attribué, quand ce score est ≥ 3, la sensibilité était de 81 % et la spécificité de 74 %. Ce score a été validé sur une nouvelle cohorte de 1100 patients [11]. Malheureusement, il s'est avéré que la valeur prédictive positive n'était pas bonne, mais que c'était la valeur prédictive négative qui était intéressante. Un autre score de prédiction clinique a été développé sur une série rétrospective de 2890 patients, tous hospitalisés en réanimation [12]. Le score de prédiction clinique le plus approprié correspondait à l'association de l'utilisation d'un antibiotique entre J1 et J3 et d'un cathétérisme veineux central entre J1 et J3 associés à au moins un des facteurs de risque suivants : une chirurgie entre J-7 et J0 de l'hospitalisation en réanimation, l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur entre J-7 et l'hospitalisation en réanimation, une pancréatite aiguë entre J-7 et l'hospitalisation en réanimation, l'existence d'une nutrition parentérale totale entre J1 et J3, une épuration extrarénale entre J1 et J3, l'utilisation d'un traitement par corticoïdes entre J-7 et J-3. Le risque relatif de ce score de prédiction clinique était de 4,1 avec une sensibilité de 66 % et une spécificité de 69 % [12]. En pratique, quand on regarde de près ces différents scores (Tableau 90-I), la valeur prédictive positive est très mauvaise que ce soit pour le *Candida* score ou pour le score de prédiction clinique d'Ostrosky-Zeichner. Il est à noter que l'on trouve exactement les mêmes valeurs prédictives positives très mauvaises pour l'index de colonisation. En revanche, ces scores ont d'excellentes valeurs opérationnelles pour exclure une infection à levure puisque leurs valeurs prédictives négatives sont toutes supérieures à 95 %. L'utilisation de ces scores doit être essentiellement dans le cadre de l'élimination d'une infection systémique à levure plus que dans le cas de la suspicion d'une infection systémique à levure.

Tableau 90-I Valeurs opérationnelles des différents scores prédictifs de candidose systémique.

Valeurs	*Candida Score ≥ 3*	*Index de colonisation > 0,5*	*Règle clinique d'Ostrosky-Zeichner*
Sensibilité	77,6 %	72,4 %	66 %
Spécificité	66,2 %	47,4 %	69 %
VPP	13,8 %	8,7 %	6 %
VPN	97,7 %	96,1 %	98 %

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive.

Péritonites à *Candida*

L'approche de la pathogénicité des *Candida* dans les infections intra-abdominales est particulièrement compliquée car les levures retrouvées sont rarement isolées mais associées à une flore bactérienne polymorphe. Aucune donnée n'est disponible sur la pathogénicité des *Candida* dans les infections peu sévères. Quelques données sont disponibles pour les infections graves, hospitalisées en réanimation. La première approche est l'importance de la culture qui a été proposée par une équipe Suisse [13]. Ils avaient montré qu'il semblait exister une relation entre la culture quantitative des levures et l'existence d'une infection intra-abdominale. Une autre approche a été réalisée un peu plus tard sur 83 patients en défaillance d'organe hospitalisés en réanimation, tous avec une culture péritonéale positive à levure [14]. Dans cette étude, l'examen direct positif à levure était un facteur indépendant de mortalité, témoignant indirectement de la relation entre l'importance de l'inoculum et la pathogénicité. Un score prédictif d'isolement de levure dans les infections intra-abdominales a été développé sur plus de 200 patients sévères en réanimation [15]. Quatre facteurs de risque indépendant d'isolement de levure ont été retrouvés : le sexe féminin, l'existence d'une perforation sus-mésocolique, l'état de choc lors de l'intervention chirurgicale et l'existence d'une antibiothérapie en cours, de plus de 48 heures. Ce score a été validé sur une série prospective de 57 patients graves en réanimation. Lorsqu'au moins trois de ces facteurs étaient présents, la sensibilité était de 84 %, la spécificité de 50 %, la VPP de 67 %, la VPN de 72 %. Ce score, bien qu'imparfait, a pour principal avantage une très grande simplicité d'utilisation.

Aspergillose

La transmission des *Aspergillus* en réanimation se fait essentiellement par voie aéroportée. Les principaux facteurs de risque retrouvés dans la littérature pour l'aspergillose invasive pulmonaire chez le patient non immunodéprimé sont les suivants : BPCO en association avec l'utilisation de corticoïdes inhalés prolongés, corticothérapie systémique de plus de trois semaines (plus de 20 mg/j d'équivalent Prednisone®), insuffisance rénale chronique dialysée, cirrhose hépatique avec défaillance hépatique chronique, diabète insulinodépendant et noyade [7].

Diagnostic clinique

Candidémie

Le diagnostic clinique des candidémies est très difficile car aucun signe n'est retrouvé de façon constante en dehors peut-être de la fièvre, mais qui peut avoir tellement d'autres causes en réanimation. Il peut exister des maculo-papules rouges, non prurigineuses dont la localisation préférentielle est la face postérieure du thorax ainsi que le bas du dos. Il est à noter qu'en général, lorsqu'on biopsie ces lésions, on peut retrouver le *Candida*. En revanche, une lésion très spécifique peut être retrouvée, c'est la rétinopathie à *Candida*. Elle est présente dans environ 15 % des candidémies. La connaissance de cette localisation a une importance majeure pour ajuster la durée du traitement qui va être beaucoup plus longue. Il n'existe malheureusement aucun facteur prédictif de rétinopathie, sur une série de 180 patients avec une candidémie [16].

Aspergillose pulmonaire

Les critères diagnostiques développés, pour l'aspergillose pulmonaire prouvés, probables ou possibles ont été développés essentiellement pour les patients immunodéprimés d'hématologie [17]. L'utilité de ces critères pour les patients non immunodéprimés n'est absolument pas connue, en tous cas non validée. La symptomatologie et les signes cliniques sont totalement non spécifiques. Le diagnostic est souvent tardif car les cliniciens n'y pensent pas forcément. De plus, le gold-standard étant l'histologie, des biopsies ne peuvent souvent pas être réalisées en réanimation. Enfin chez le patient immunocompétent, la culture d'*Aspergillus* dans les sécrétions respiratoires est fréquemment le résultat d'une colonisation mais pas d'une infection [18].

Diagnostic biologique

Candidémie

Les prélèvements positifs à *Candida* ou dans un site stérile restent le diagnostic *gold-standard* des candidoses systémiques. Malheureusement, souvent le délai d'obtention du résultat est tardif, particulièrement pour les candidémies dans les milieux usuels. Par exemple, le délai de détection d'un *Candida albicans* dans un milieu usuel est de l'ordre d'une trentaine d'heures, le délai rendu complet de l'examen de l'ordre d'une centaine d'heures. Le problème est plus particulièrement parlant pour *Candida glabrata* qui pousse en environ 78 heures sur un milieu usuel et avec un délai de rendu d'environ 150 heures [19].

Les valeurs opérationnelles des principaux examens biologiques que sont l'antigénémie *Candida*, la PCR *Candida* et la PCR en temps réel sont présentées dans le Tableau 90-II. La détection du 1,3 bêta-D-glucane a été évaluée dans deux études chez les patients de réanimation. Une première étude incluant presque 200 patients de réanimation avec un seuil de détection à 40 pg/mL retrouve une sensibilité de 52 %, une spécificité de 76 %, une VPP de 46 % et une VPN de 80 %. Il ne semble donc pas qu'à ces seuils-là, ce ne soit un élément particulièrement performant. Une étude multicentrique suisse récente a été présentée récemment incluant 106 patients colonisés à haut risque en réanimation chirurgicale. Deux tests avec un seuil supérieur à

Tableau 90-II Valeurs opérationnelles des principaux examens de laboratoire permettant le diagnostic de candidose invasive.

	Antigénémie Candida	*PCR Candida*	*Rt-PCR*
Sensibilité	47 %	93 %	91 %
Spécificité	99 %	91 %	100 %
VPP	89 %	79 %	100 %
VPN	86 %	97 %	100 %
Valeur opérationnelle	Mauvaise	Très bonne mais délai ++	Excellente mais non standardisée

Rt : *real-time* ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive.

150 picog/mL donnent une sensibilité de 73 % et une spécificité de 78 %. La détection du 1,3 bêta-D-glucane reste donc pour l'instant du domaine de la recherche et n'est pas validée. La détection antigène + anticorps (mannane + anti-mannane) a été évaluée dans une méta-analyse récente [20] et il est retrouvé une bonne performance diagnostique. La problématique de cette méta-analyse est le mélange entre les séries incluant des patients de réanimation et les séries incluant des patients d'hématologie qui ont des réponses immunitaires totalement différentes. Par ailleurs, les taux de procalcitonine ou l'évolution de la procalcitonine en réanimation ne semblent pas être un élément non plus très performant pour le diagnostic de candidose invasive [21].

Aspergillose

La culture des prélèvements trachéaux positive à *Aspergillus* n'est clairement pas suffisante pour faire le diagnostic d'aspergillose pulmonaire invasive. La sensibilité des cultures pour le diagnostic est faible. Le scanner a un intérêt majeur chez le patient neutropénique mais les images thoraciques chez les patients ventilés en réanimation sont beaucoup plus difficiles à évaluer. Il existe une très mauvaise sensibilité du signe du halo et du croissant d'air chez les non neutropénique [7]. L'antigénémie aspergillaire qui a un intérêt majeur chez les patients neutropéniques n'a été que très peu évaluée chez les patients de réanimation. Une seule étude l'a évalué de façon rétrospective et retrouve une sensibilité de seulement 53 % chez des patients avec une aspergillose prouvée ou probable [22]. De plus, il semble exister un certain nombre de faux positifs, liés au traitement antibiotique. L'utilisation du 1,3 bêta-D-glucane comme marqueur d'aspergillose en réanimation est sujette à caution à cause du nombre élevé de faux positif et cette technique ne peut pas pour l'instant être proposée. La PCR en temps réel a été évaluée dans le sérum des patients d'hématologie avec des bonnes sensibilités et des bonnes spécificités mais n'a jamais été évaluée chez les patients de réanimation.

Facteurs pronostiques des candidoses systémiques

Délai de traitement

Le délai de traitement retardé d'une candidose systémique a été associé, dans une étude sur 69 patients traités pour candidose invasive, à la diminution du temps pour obtenir une stabilité clinique [23]. Par ailleurs, le délai de traitement antifongique dans deux études a été indépendamment associé à une augmentation de mortalité. La première a inclus 157 candidémies avec une mortalité passant de 10 % lorsque le traitement est mis en route dans les 12 heures mais qui monte rapidement à 30 % lorsqu'il est mis en route après les 12 heures suivant les signes cliniques [24]. Un deuxième travail sur 230 candidémies en rétrospectif a retrouvé une mortalité de l'ordre de 15 % lorsque le traitement était mis en route le jour de la culture, qui montait à 22 % s'il était mis en route à J1, puis à 35 % à J2 et jusqu'à 40 % à J3 [25]. Dans le sepsis sévère, il existe aussi une augmentation du risque de mortalité associée au délai de traitement pour les infections fongiques.

Adaptation du traitement

Le traitement antifongique probabiliste doit être adapté car une inadéquation initiale augmente la mortalité. La première étude a évalué le traitement adapté ou inadapté dans deux états américains incluant 543 candidémies [26]. Elle a retrouvé des taux de mortalité de 30 % lorsque le traitement était adapté et de 55 % lorsqu'il était inadapté. Une deuxième étude prospective incluant 199 candidoses invasives a retrouvé une mortalité de 15 % lorsque le traitement était adapté et de 40 % lorsque le traitement était inadapté [27]. Une inadéquation du traitement antifongique dans cette étude était indépendamment associée à la mortalité [27].

Posologie

Le traitement antifongique probabiliste doit être administré à bonne posologie. En effet, deux études ont montré pour le fluconazole que des posologies inappropriées (trop faibles) étaient associées à une augmentation de la mortalité sur des candidoses invasives en réanimation [28, 29].

Gestion du cathéter veineux central

Il avait été montré que l'ablation du cathéter veineux central diminuait la durée pendant laquelle le patient était candidémique. Une étude rétrospective sur 272 candidémies a montré aussi que la mortalité était différente lorsque l'on traitait le patient cathéter central en place en comparaison avec l'ablation du cathéter central [30]. Le délai d'ablation de ce cathéter doit être dans les 24 heures suivant la suspicion de candidémie. Récemment, dans deux études prospectives évaluant un antifongique, il n'a pas été retrouvé cette amélioration du taux de survie lorsque le cathéter était ôté ni cet effet sur la diminution de la durée de la candidémie [31, 32]. Mais ces deux études n'étaient pas construites pour évaluer ce paramètre donc l'évaluation n'était réalisée que post-hoc. L'autre hypothèse est que les échinocandines sont des molécules très efficaces sur le biofilm, et que dans le cadre d'infection de cathéter il ne serait peut-être pas indispensable de les enlever. Bien entendu, ceci reste à valider en prospectif.

Impact de la souche de *Candida*

Il semble exister des différences de pronostic en fonction des souches de *Candida* isolées. Dans une étude américaine portant sur 2 019 candidémies, le pronostic était significativement moins

bon lorsque les patients étaient infectés avec un *Candida krusei* et significativement meilleur lorsque le patient était infecté avec un *Candida parapsilosis*. Il n'existait aucune différence de mortalité entre les autres souches de *Candida*, notamment *albicans* et *glabrata* [33].

Facteurs de risque de souche de *Candida* non *albicans*

Plusieurs études ont évalué les facteurs de risque de *Candida* non *albicans*. Les principaux facteurs retrouvés sont liés au terrain comme les patients d'hématologie, ou les patients de réanimation néonatale. Mais dans trois études sur quatre, l'exposition antérieure au fluconazole est un facteur de risque majeur [34-36]. Par ailleurs, une étude récente multicentrique française portant sur 2 441 candidémies en région parisienne a évalué l'impact des traitements antérieurs sur les modifications des CMI au fluconazole et aux échinocandines [37]. Il existe clairement une augmentation de CMI pour les deux produits avec un changement de profil des souches de *Candida* retrouvées. Parmi les facteurs de risque d'infection avec une souche de sensibilité diminuée au fluconazole, l'âge supérieur à 15 ans et l'exposition antérieure au fluconazole étaient indépendamment associés et pour la caspofongine l'âge inférieur à 15 ans et l'exposition antérieure à la caspofongine.

Traitement

Généralités

Le mécanisme d'action des différents antifongiques est exposé dans la Figure 90-3. Compte tenu des mécanismes d'action, il existe une résistance croisée entre les azolés notamment sur le *Candida glabrata*. Par ailleurs, il semble exister comme pour les antibiotiques, des antifongiques qui ont une activité fongicide (amphotéricine B, échinocandines) et d'autres qui ont une activité fongistatique comme les azolés. Le spectre des antifongiques contre les différentes espèces de *Candida* est aussi à connaître. Il est exposé dans le Tableau 90-III.

Différentes molécules validées

Triazolés

Le fluconazole est un triazolé qui est disponible à la fois par voie intraveineuse et par voie orale. Sa demi-vie est de 25 à 30 heures et il est excrété sous forme inchangée. Il a une bonne pénétration dans le LCR et ses effets secondaires sont assez rares (céphalées, nausées, vomissements, rarement toxicité hépatique). Il n'a aucune efficacité sur l'*Aspergillus*.

Le voriconazole est aussi un triazolé qui est disponible par voie orale et intraveineuse avec un large volume de distribution et une

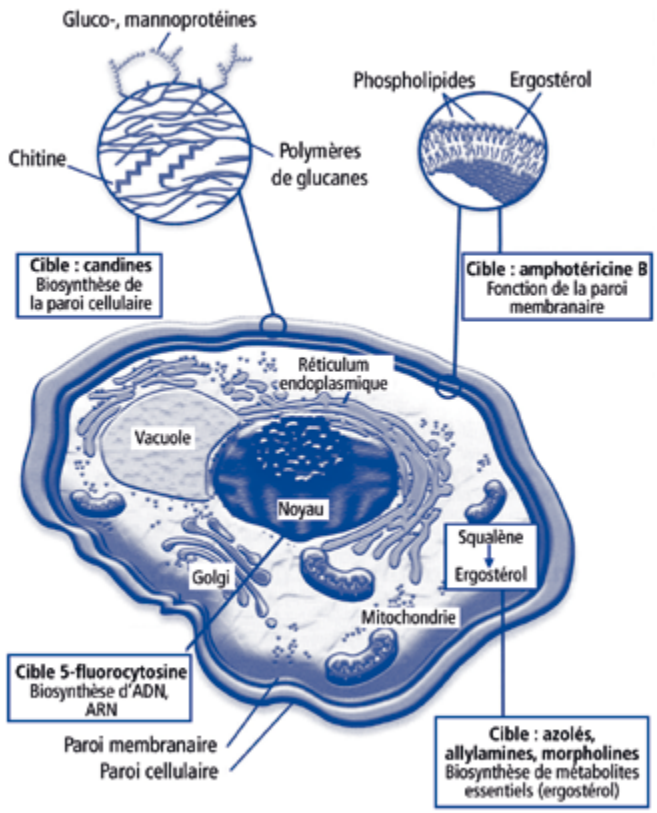


Figure 90-3 Mécanismes d'action des antifongiques sur les levures.

Tableau 90-III Principaux profils de sensibilité des souches de *Candida* isolées dans les candidoses systémiques selon la Conférence de consensus française de 2004.

	Amphotéricine B	*Fluconazole*	*Voriconazole*	*Échinocandines*
Candida albicans	S	S	S	S
Candida tropicalis	S	S/SDD	S	S
Candida parapsilosis	S	S	S	S/?
Candida krusei	S/I	R	S	S
Candida glabrata	S/I	SDD/R	S/?	S
Candida lusitaniae	S/R	S	S	S

I : intermédiaire ; R : résistant ; S : sensible ; SDD : sensible dose-dépendant.

demi-vie de 6 heures. Il est lié aux protéines plasmatiques à 58 % et sa concentration dans le LCR représente environ 50 % de celle du sérum. Il est excrété sous forme inchangée dans les urines et il y a un risque d'accumulation du solvant dans la voie intraveineuse en cas d'insuffisance rénale. Le risque d'interaction médicamenteuse est particulièrement élevé et les effets secondaires sont beaucoup plus importants que ceux du fluconazole (photopsies, douleurs abdominales, rashs cutanés, maux de tête, nausées, vomissements, diarrhée voire une toxicité hépatique). Il est efficace sur les *Candida* et les *Aspergillus*.

Amphotéricine B

Elle n'est disponible que par voie intraveineuse et est fortement fongicide. On peut la trouver soit sous forme déoxycholate, soit sous forme complexée à des lipides comme l'amphotéricine B liposomale. Le volume de distribution est très important et c'est un produit très lié aux protéines qui est stocké par les organes avec un relargage lent et une demi-vie de 15 jours. Seulement 2 à 5 % de la dose est éliminée sous forme inchangée dans les urines. L'amphotéricine B présente de nombreux effets secondaires qui sont soit liés à la perfusion, soit à une toxicité rénale directe qui semble moindre avec les formes lipidiques mais qui existe quand même. Elle est efficace sur les *Candida* et les *Aspergillus*.

Échinocandines

Elles ne sont disponibles que par voie intraveineuse. Trois molécules ont l'AMM en France : la caspofongine, la micafongine et l'anidulafongine. Ces trois molécules ont une efficacité comparable sur les différentes souches de *Candida*. Elles ont aussi une efficacité sur les souches d'*Aspergillus*. Les différences sont essentiellement liées au profil PK/PD et aux interactions médicamenteuses. Elles sont toutes les trois utilisables sans aucune restriction en cas d'insuffisance rénale. La seule utilisable sans restriction en cas d'insuffisance hépato-cellulaire sévère est l'anidulafongine. La caspofongine présente le plus d'interactions médicamenteuses notamment avec les immunosuppresseurs. L'anidulafongine n'a aucune interaction médicamenteuse décrite.

Utilisation des molécules antifongiques pour les candidémies

Sept études randomisées contrôlées en double aveugle ont été réalisées sur les candidémies avec les différents antifongiques. Le taux de succès de ces études est rapporté dans la Figure 90-4. Toutes ces études ont montré une non-infériorité entre les traitements, sauf une, qui a retrouvé que l'anidulafongine était supérieure au fluconazole [38].

Recommandations de traitement pour les candidémies

Les recommandations pour le traitement ont été dictées par la Conférence de consensus française en 2004. Mais elles ne semblent plus adaptées à la prise en charge des patients et en pratique les médecins ne suivent pas ces recommandations [3]. Des recommandations américaines ont été élaborées en 2008 et correspondent plus à la réalité de la prise en charge de ces patients sévères [39].

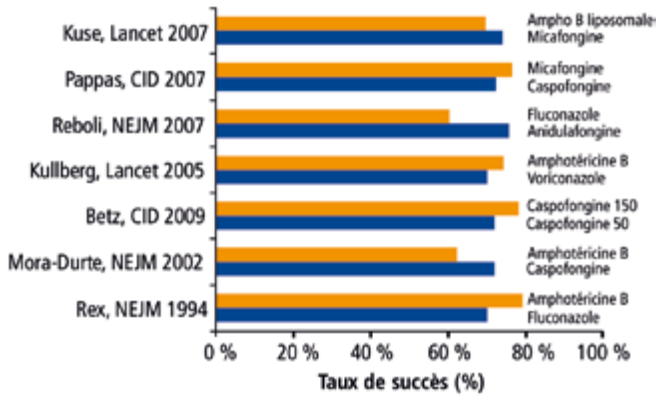


Figure 90-4 Taux de succès des différentes études prospectives randomisées dans les candidémies.

Elles sont les suivantes :

- avant identification d'espèce :
  - soit du fluconazole 800 mg/j à J1 puis 400 mg/j (grade A1) ;
  - soit une échinocandine (grade A1) :
    - caspofongine 70 mg à J1 puis 50 mg/j,
    - micafongine 100 mg/j,
    - anidulafongine 200 mg à J1 puis 100 mg/j ;
- une échinocandine est préférable pour les infections modérées à sévères et chez les patients récemment exposés à un traitement antifongique azolé (grade A3) ;
- remplacer une échinocandine par le fluconazole si le patient est stable et infecté par une espèce sensible ;
- en cas de candidémie à *Candida glabrata*, une échinocandine est recommandée (grade B3) ;
- en cas de candidémie à *Candida parapsilosis* le fluconazole est recommandé (grade B3) ;
- dans les pays où les établissements les échinocandines ne sont pas disponibles le traitement initial peut être l'amphotéricine B chez les patients en état grave ;
- le voriconazole n'est pas recommandé comme traitement initial. Il peut être utilisé par voie orale après changement de traitement en cas de candidémie à *Candida krusei* (grade B3).

La synthèse de ces recommandations sur le traitement probabiliste est représentée dans la Figure 90-5.

En ce qui concerne plus spécifiquement la prise en charge des infections intra-abdominales, il peut être proposé un algorithme (Figure 90-6) prenant en compte l'existence ou non d'un examen direct positif du liquide péritonéal à levure puis, pour les infections postopératoires, la présence d'au moins trois critères de score d'isolement de levure de péritonite pour décider ou non de la mise en place d'un traitement antifongique dont les modalités ne diffèrent pas de celui des candidémies. Cette prise en charge n'est valable que pour les patients de réanimation avec défaillance d'organe.

Traitement des aspergilloses en réanimation

Les recommandations sont issues des données américaines en 2008 [40] et des données de la conférence de consensus française de 2004. Le traitement de choix des aspergilloses pulmonaires invasive est le voriconazole qui a montré une supériorité par

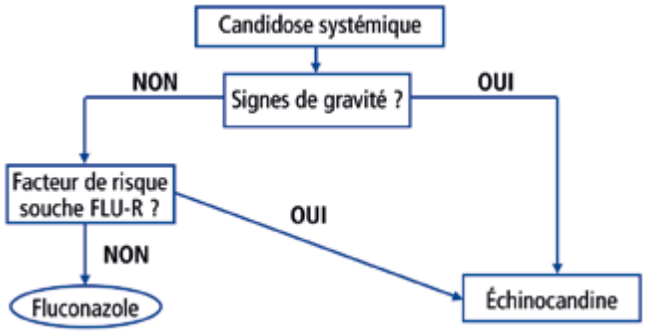


Figure 90-5 Algorithme de prise en charge thérapeutique probabiliste des candidémies en réanimation.

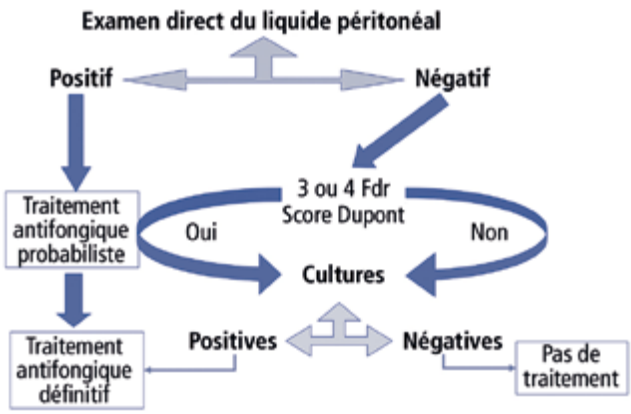


Figure 90-6 Algorithme de prise en charge des infections intra-abdominales à levures en réanimation.

rapport à l'amphotéricine B [41]. Cependant, cette étude multicentrique prospective randomisée a inclus essentiellement des patients immunodéprimés d'hématologie. L'extrapolation des ces données aux patients de réanimation n'est pas évidente. Mais il n'existe pas d'essai clinique sur les patients de réanimation. En alternative, l'amphotéricine B liposomale peut être proposée. Les échinocandines n'ont de place qu'en deuxième ligne. Il n'y a pas d'intérêt, à l'heure actuelle, de faire une association d'antifongiques dans les aspergilloses pulmonaire mais des essais cliniques sont en cours afin d'évaluer leur utilité.

Place du traitement préventif des candidémies

La problématique du traitement préventif des infections à levures en réanimation est que les définitions utilisées pour les patients d'hématologie ne sont pas adaptées à la prise en charge du patient en réanimation.

Un traitement prophylactique est défini par un traitement donné à toute une classe de population, par exemple un patient hospitalisé en réanimation, un patient de chirurgie digestive. Un traitement préemptif est un traitement donné à une population colonisée à levures avec d'autres facteurs de risque mais qui n'ont pas encore de signe de candidose systémique. Un traitement probabiliste est un traitement avec des signes d'infection systémique après élimination des étiologies bactériennes chez des patients à risque. Plus de douze études ont été publiées sur ce sujet et aucune d'entre elles ne permet de conclure définitivement car il existe un mélange de ces différentes définitions dans la prise en charge de tous les patients [42]. Les méta-analyses publiées retrouvent une tendance à la diminution de la survenue d'une infection fongique par le traitement préventif [42] mais sans aucun impact sur la mortalité, ce qui paraît particulièrement incroyable sur ce type de populations particulièrement grave en réanimation. Donc il n'est pas possible pour l'instant de recommander l'utilisation d'un traitement préventif des levures en réanimation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006;34:344-53.
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009;302:2323-9.
3. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). Crit Care Med. 2009;37:1612-8.
4. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends. 1991-2000. Clin Infect Dis. 2004;38:311-20.
5. Leone M, Albanese J, Antonini F, et al. Long-term epidemiological survey of *Candida* species: comparison of isolates found in an intensive care unit and in conventional wards. J Hosp Infect. 2003;55:169-74.
6. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23:317-22.
7. Trof RJ, Beishuizen A, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients. Intensive Care Med. 2007;33:1694-703.
8. Pittet D, Monod M, Suter PM, et al. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg. 1994;220:751-8.
9. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis. 2003;3:685-702.
10. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. A bedside scoring system ("*Candida* score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. Crit Care Med. 2006;34:730-7.
11. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. Usefulness of the "*Candida* score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. Crit Care Med. 2009;37:1624-33.
12. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007;26:271-6.
13. Calandra T, Bille J, Schneider R, et al. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. Lancet. 1989;ii:1437-40.
14. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. Arch Surg. 2002. 137:1341-6;discussion 1347.
15. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, et al. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? Crit Care Med. 2003;31:752-7.

16. Rodriguez-Adrian LJ, King RT, Tamayo-Derat LG, et al. Retinal lesions as clues to disseminated bacterial and candidal infections: frequency, natural history, and etiology. Medicine (Baltimore). 2003;82:187-202.
17. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis. 2002;34:7-14.
18. Soubani AO, Khanchandani G, Ahmed HP. Clinical significance of lower respiratory tract Aspergillus culture in elderly hospitalized patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23:491-4.
19. Fernandez J, Erstad BL, Petty W, Nix DE. Time to positive culture and identification for *Candida* blood stream infections. Diagn Microbiol Infec Dis. 2009;64:402-7.
20. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, et al. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. Crit Care. 2010;14:R222.
21. Charles PE, Castro C, Ruiz-Santana S, et al. Serum procalcitonin levels in critically ill patients colonized with *Candida* spp: new clues for the early recognition of invasive candidiasis? Intensive Care Med. 2009;35:2146-50.
22. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:621-5.
23. Hsu DI, Nguyen M, Nguyen L, et al. A multicentre study to evaluate the impact of timing of caspofungin administration on outcomes of invasive candidiasis in non-immunocompromised adult patients. J Antimicrob Chemother. 2010;65:1765-70.
24. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH: Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:3640-5.
25. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. Clin Infect Dis. 2006;43:25-31.
26. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005;26:540-7.
27. Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. J Antimicrob Chemother. 2007;60:613-8.
28. Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N, Kollef MH. Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections. Crit Care Med. 2008;36:2967-72.
29. Baddley JW, Patel M, Bhavnani SM, et al. Association of fluconazole pharmacodynamics with mortality in patients with candidemia. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:3022-8.
30. Weinberger M, Leibovici L, Perez S, et al. Characteristics of candidaemia with *Candida*-albicans compared with non-albicans *Candida* species and predictors of mortality. J Hosp Infect. 2005;61:146-54.
31. Nucci M, Anaissie E, Betts RF, et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. Clin Infect Dis. 2010;51:295-303.
32. Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Morris MI, et al. Factors related to survival and treatment success in invasive candidiasis or candidemia: a pooled analysis of two large, prospective, micafungin trials. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010;29:223-9.
33. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. Clin Infect Dis. 2009;48:1695-703.
34. Cohen Y, Karoubi P, Adrie C, et al. Early prediction of *Candida glabrata* fungemia in nonneutropenic critically ill patients. Crit Care Med. 2010;38:826-30.
35. Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:3149-54.
36. Rodriguez D, Almirante B, Cuenca-Estrella M, et al. Predictors of candidaemia caused by non-albicans *Candida* species: results of a population-based surveillance in Barcelona, Spain. Clin Microbiol Inf. 2010;16:1676-82.
37. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:532-8.
38. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2007;356:2472-82.
39. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2009;48:503-35.
40. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2008;46:327-60.
41. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med. 2002;347:408-15.
42. Dupont H. Quelle place pour le traitement antifongique préemptif en réanimation chez le patient non neutropénique ? Réanimation. 2007;16:226-31.

91 — INFECTIONS LIÉES AUX CATHÉTERS VEINEUX CENTRAUX

Denis FRASCA et Olivier MIMOZ

Plusieurs dizaines de milliers de cathéters veineux centraux (CVC) sont vendus chaque année en France. En réanimation, leur usage très répandu s'accompagne de complications au premier rang desquelles se placent les infections. Ces infections demeurent la troisième cause d'infections acquises en réanimation après les infections respiratoires et abdominales [1]. Les infections liées aux cathéters (ILC) sont associées à une augmentation des coûts hospitaliers et de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, et probablement à une surmortalité évaluée entre 4 et 25 % des patients par épisode bactériémique [2, 3, 4]. La plupart des ILC sont évitables, et leur prévention implique la mise en place d'un ensemble de mesures validées et régulièrement évaluées.

Épidémiologie

L'infection est la plus fréquente des complications liées aux CVC en réanimation, survenant chez 5 à 26 % des patients en bénéficiant [5, 1]. Dans les unités de réanimation polyvalente, leur incidence moyenne oscille entre 1 et 5 infections pour 1000 journées-cathéter, dont la moitié avec bactériémie, et représente 10 % à 25 % de l'ensemble des infections nosocomiales, touchant près de 10 % des patients hospitalisés en réanimation. Chaque épisode infectieux coûte environ 25 000 euros par survivant, entraîne une prolongation d'une semaine de la durée de séjour en réanimation et de 2 à 3 semaines supplémentaires à l'hôpital. Les ILC s'accompagnent de bactériémies dans moins de la moitié des cas. À l'inverse, 80 à 90 % des bactériémies dites primaires, c'est-à-dire non liées à un foyer infectieux identifié, sont en réalité secondaires à une ILC [3].

Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque sont repris dans le Tableau 91-I. L'âge (risque maximum si supérieur à 1 an ou inférieur à 60 ans), la dénutrition, l'immunodépression et l'existence d'un foyer infectieux sont des facteurs de risque d'infection non spécifiques. La présence de lésions cutanées sévères au site de ponction, le site d'insertion jugulaire interne ou fémoral, l'expérience de l'opérateur, la réalisation du cathétérisme en urgence, la durée du cathétérisme et la durée d'hospitalisation avant la réalisation du cathétérisme sont les principaux facteurs de risque spécifiques des ILC [6, 7, 8, 9, 10, 4].

Physiopathologie

La physiopathologie des ILC est mieux connue (Figure 91-1). La colonisation extraluminale du CVC à partir de son point d'entrée cutané est le mode d'infection le plus fréquent en réanimation pour les cathéters de courte durée [6, 11, 12]. Elle survient principalement lors de la pose et justifie les mesures d'asepsie de type chirurgical. Pour les cathéters restant en place plus de 15 jours, la colonisation a lieu le long de sa face interne lors de manipulations septiques de la ligne de perfusion, ou plus exceptionnellement lors de la perfusion d'un liquide contaminé [13]. La colonisation par voie hématogène lors d'une bactériémie est rare (moins de 10 % des ILC). Dans tous les cas, les pathogènes adhèrent au manchon fibrineux constitué sur le cathéter et développent un biofilm permettant l'extension de la colonisation. Le passage de colonisation à infection estmal connu. Il est favorisé par la virulence du micro-organisme en cause, la gravité de la maladie sous-jacente, l'existence d'une dénutrition et le niveau d'immunodépression du patient. Les micro-organismes impliqués appartiennent à la flore cutanée résidente (staphylocoque à coagulase négative et *Staphylococcus aureus*) ou de substitution (*Enterococcus sp.*, entérobactéries, *Pseudomonas sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Candida sp.*) du patient ou du personnel soignant. Les staphylocoques sont les micro-organismes le plus souvent en cause lors de bactériémies

Tableau 91-I Principaux facteurs favorisant une ILC.

Liés au patient
Âge < 1 an ou > 60 ans
Dénutrition
Lésions cutanées étendues (brûlures, psoriasis…)
Foyer infectieux à distance
Bactériémie concomitante
Immunodépression, chimiothérapie
Antibiothérapie
Liés au cathéter et à la ligne veineuse
Localisation fémorale ou jugulaire interne
Durée de cathétérisme
Manipulations répétées
Liés à l'organisation hospitalière
Habileté de l'opérateur
Cathétérisme en urgence
Densité élevée des soins

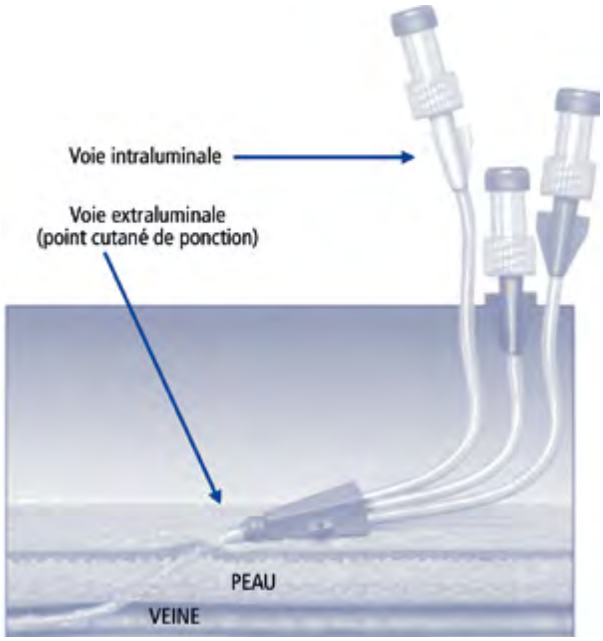


Figure 91-1 Physiopathologie des ILC : voies de contamination. (*source* : Frasca D, Dahyot-Fizelier C, Mimoz O. Prevention of central venous catheter-related infection in the intensive care unit. Crit Care. 2010;14(2):212).

associées aux ILC. Ces bactéries, sécrétrices de « slime » (gel de polysaccharides favorisant l'adhérence à la surface des matériaux inertes), ont une capacité à coloniser les cathéters et, une fois implantées, à résister à la phagocytose et aux antibiotiques. La place occupée par les bacilles à Gram négatif est de plus en plus importante, en particulier lorsque les cathéters sont insérés dans le territoire cave inférieur.

Diagnostic clinique

Le diagnostic d'ILC est difficile, le clinicien étant habituellement confronté à un malade porteur d'un cathéter et qui développe un syndrome infectieux sans aucun autre point d'appel. La plupart des signes cliniques d'ILC ne sont pas spécifiques. La fièvre, avec ou sans frissons, est le plus sensible et le moins spécifique des signes cliniques [12], en particulier chez les malades de réanimation. À l'inverse, des signes locaux francs ou une bactériémie sont des signes certes spécifiques, mais peu sensibles [12, 14]. L'attitude diagnostique et le traitement initial d'une ILC dépendent de la confrontation de trois éléments : les signes locaux, les manifestations cliniques générales, et les résultats des prélèvements microbiologiques (locaux et les hémocultures). La présence de signes locaux au site d'insertion du cathéter (rougeur, douleur, œdème) est plus souvent le reflet d'une inflammation localisée en rapport avec un corps étranger qu'un argument pour l'ILC. Seule la présence d'un écoulement de plus ou d'une tunnelite signe l'ILC.

Diagnostic microbiologique

Le recours au laboratoire de microbiologie est indispensable dans la démarche diagnostique. Outre les hémocultures, la culture de l'extrémité endovasculaire du cathéter aide au diagnostic d'ILC, mais conduit à l'ablation injustifiée du cathéter dans au moins 3 cas sur 4. Afin de réduire le nombre de cathéters enlevés à tort, plusieurs techniques alternatives ont été développées.

Techniques directes

Ces méthodes permettent de faire le diagnostic après l'ablation du cathéter suspect et sa mise en culture. Avec une sensibilité proche de 100 % et une spécificité de 50 à 90 %, le diagnostic d'infection par ces techniques est réalisé avec certitude.

Mise en culture classique

Elle consiste à mettre l'extrémité intravasculaire du cathéter dans un milieu de culture liquide. Cette technique simple est très sensible (près de 100 %) mais sa spécificité est faible (moins de 50 %) en raison de la contamination intempestive par des bactéries de la peau lors du retrait du cathéter. Elle n'est, de ce fait, plus recommandée [15].

Technique semi-quantitative

Longtemps méthode diagnostique de référence pour l'ILC [16, 17], elle consiste à retirer le cathéter suspect, à rouler ses 4 à 5 derniers centimètres sur une boîte de Pétri et à compter, après incubation durant 18 à 24 heures, le nombre de colonies bactériennes présentes sur la boîte. Le seuil diagnostique d'ILC est fixé à 15 unités formant colonies (UFC). Cette technique améliore la spécificité des cultures par rapport à la méthode en milieu liquide mais n'explore pas la lumière interne du cathéter, expliquant une faible sensibilité comprise entre 20 et 50 %.

Technique quantitative

Elle consiste à agiter l'extrémité distale du cathéter (environ 5 cm) dans 1 mL de sérum physiologique et recueillir 0,1 mL afin de le mettre en culture sur milieu gélosé [15]. Avec un seuil de 10^3 UFC/mL du volume initial, la sensibilité est de 97 % pour une spécificité de 88 %. Cette méthode a été adoptée en France comme technique de référence pour le diagnostic d'ILC. Elle est également recommandée par l'IDSA dans ses dernières recommandations [12].

Méthodes de diagnostic rapide

L'examen microscopique est la seule technique disponible en routine permettant un diagnostic rapide après coloration de Gram de l'extrémité distale du cathéter [18]. Elle n'est cependant utile que dans les cas de sepsis grave lorsqu'une orientation thérapeutique est fortement souhaitée. Une autre méthode de diagnostic rapide très sensible et très spécifique est la PCR ciblant l'ADN bactérien ribosomal 16S [19]. Cette technique n'est cependant pas utilisée en routine.

Techniques indirectes

Les techniques indirectes permettent de laisser le cathéter en place avant la confirmation d'ILC. Elles requièrent souvent des délais non négligeables et ne s'appliquent qu'aux situations où le sepsis est bien toléré.

Culture du point d'entrée ou du pavillon du cathéter

La culture du point d'entrée est simple à réaliser et présente une valeur prédictive négative supérieure à 90 %, autorisant le maintien du cathéter lorsque celle-ci revient stérile [7]. En revanche, sa valeur prédictive positive est médiocre, proche de 50 %. La culture du pavillon présente peu d'intérêt en réanimation. Elle est un reflet de la contamination du cathéter par voie endoluminale habituellement observée avec les dispositifs de longue durée.

Délai différentiel de positivité des hémocultures

Le délai différentiel de positivité des hémocultures nécessite que le laboratoire puisse déterminer avec précision le moment de positivité des hémocultures, ce qui devient facile avec la généralisation des automates. Elle consiste à comparer le moment de positivité d'une paire d'hémocultures prélevée de façon simultanée sur une veine périphérique et à travers le cathéter suspect. Un délai de positivité de l'hémoculture périphérique par rapport à celle centrale supérieur à 2 heures a une sensibilité de 94 % et une spécificité de 91 % pour prédire une infection bactériémique lors des cathétérismes de longue durée [20]. Des résultats discordants ont été rapportés avec les cathéters de réanimation de plus courte durée [21, 22], expliquant que l'utilisation de cette méthode ne se soit pas encore généralisée dans ses unités.

Hémocultures quantitatives

Cette technique consiste à comparer les résultats d'hémocultures quantitatives prélevées simultanément sur le cathéter et sur une veine périphérique. Un rapport des comptes bactériens (hémoculture sur cathéter/périphérique) supérieur à 5 est prédictif et spécifique de bactériémie liée au cathéter. Cette technique est cependant peu validée en réanimation, techniquement délicate et coûteuse.

Complications (Tableau 91-II)

La survenue d'un choc septique complique moins de 25 % des ILC, ce chiffre dépassant 50 % lorsque seules les ILC bactériémiques sont prises en compte [23, 24, 25, 4]. Sa présence est rare lorsque le pathogène en cause est un staphylocoque à coagulase négative ou une entérobactérie, mais s'observe volontiers lorsque celui-ci est *Staphylococcus aureus* [26], *Pseudomonas aeruginosa*, ou *Candida* sp. Lorsque aucun autre foyer infectieux n'est incriminé dans la survenue du choc septique, le retrait du cathéter est indispensable et urgent.

L'incidence des endocardites sur dispositifs intravasculaires chez les patients de réanimation est mal connue. Leur survenue serait favorisée par les lésions traumatiques de l'endocarde provoquées par des cathéters positionnés trop loin. Les micro-organismes les plus fréquemment en cause sont *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* sp. et *Candida* sp. [27]. Son diagnostic doit être évoqué devant la persistance, malgré une antibiothérapie adaptée, d'un état septicémique 72 heures après le retrait du cathéter incriminé. Il est confirmé par une échographie transœsophagienne plus fiable que l'échographie transthoracique. La mortalité des endocardites sur cathéter est considérable, de 30 % à plus de 70 % des patients.

Tableau 91-II Définition de la colonisation et de l'infection liée aux cathéters (ILC).

Colonisation
Culture du cathéter ≥ 10^3 UFC/mL (méthode de Brun-Buisson)
ILC non bactériémique
Culture du cathéter ≥ 10^3 UFC/mL (méthode de Brun-Buisson)
Régression totale ou partielle des signes infectieux dans les 48 h suivant l'ablationdu cathéter (infection générale)
Ou purulence de l'orifice d'entrée du cathéter ou une tunnelite (infection locale)
ILC bactériémique
Bactériémie survenant dans les 48 h encadrant le retrait du cathéter
Culture du site d'insertion ou du cathéter ≥ 10^3 UFC/mL (méthode de Brun-Buisson) du même germe ou délai différentiel de positivité des hémocultures ≥ 2 h

La thrombophlébite septique doit être évoquée chez un patient bactériémique malgré le retrait du cathéter suspect et la mise en route d'un traitement anti-infectieux adapté. Un syndrome de stase veineuse, voire un syndrome cave, oriente vers le diagnostic, mais sa présence est rare. Là encore, *Staphylococcus aureus* et *Candida* sp. sont les micro-organismes les plus souvent incriminés. Elle peut se compliquer de suppurations locales (phlegmon, cellulite périveineuse) ou de localisations septiques à distance secondaires à la migration d'emboles septiques depuis ce foyer infectieux intravasculaire. Son diagnostic repose sur l'échographie Doppler des vaisseaux incriminés réalisable au lit du patient et/ou sur l'angiographie numérisée.

Traitement

La conduite pratique devant une suspicion d'infection liée à un cathéter veineuxcentralest résumée sur la Figure 91-2. Deux questions se posent : faut-il retirer le cathéter suspect et faut-il prescrire une antibiothérapie ? En pratique, la stratégie initiale dépend de la présence de signes locaux d'une part et de la sévérité du syndrome septique d'autre part. L'attitude classique devant une suspicion d'ILC est l'ablation du cathéter et sa mise en culture. L'association à une antibiothérapie n'est pas systématique. Celle-ci est habituelle devant des signes de gravité (hypotension, choc), une localisation secondaire (endocardite, ostéo-arthrite...), une thrombophlébite septique, ou lorsque l'ILC survient chez un patient à risque (immunodépression, valvulopathies). L'amélioration du syndrome infectieux et la positivité de la culture du cathéter confirme a posteriori le diagnostic d'ILC. Lorsqu'il est nécessaire, le traitement antibactérien ou antifongique doit être maintenu au moins 14 jours [12, 28]. Si l'agent infectieux est un staphylocoque à coagulase négative ou une entérobactérie, la durée du traitement peut être réduite à 7 jours si l'évolution 48 heures après l'ablation du cathéter est satisfaisante (régression du syndrome septique et négativation des hémocultures).

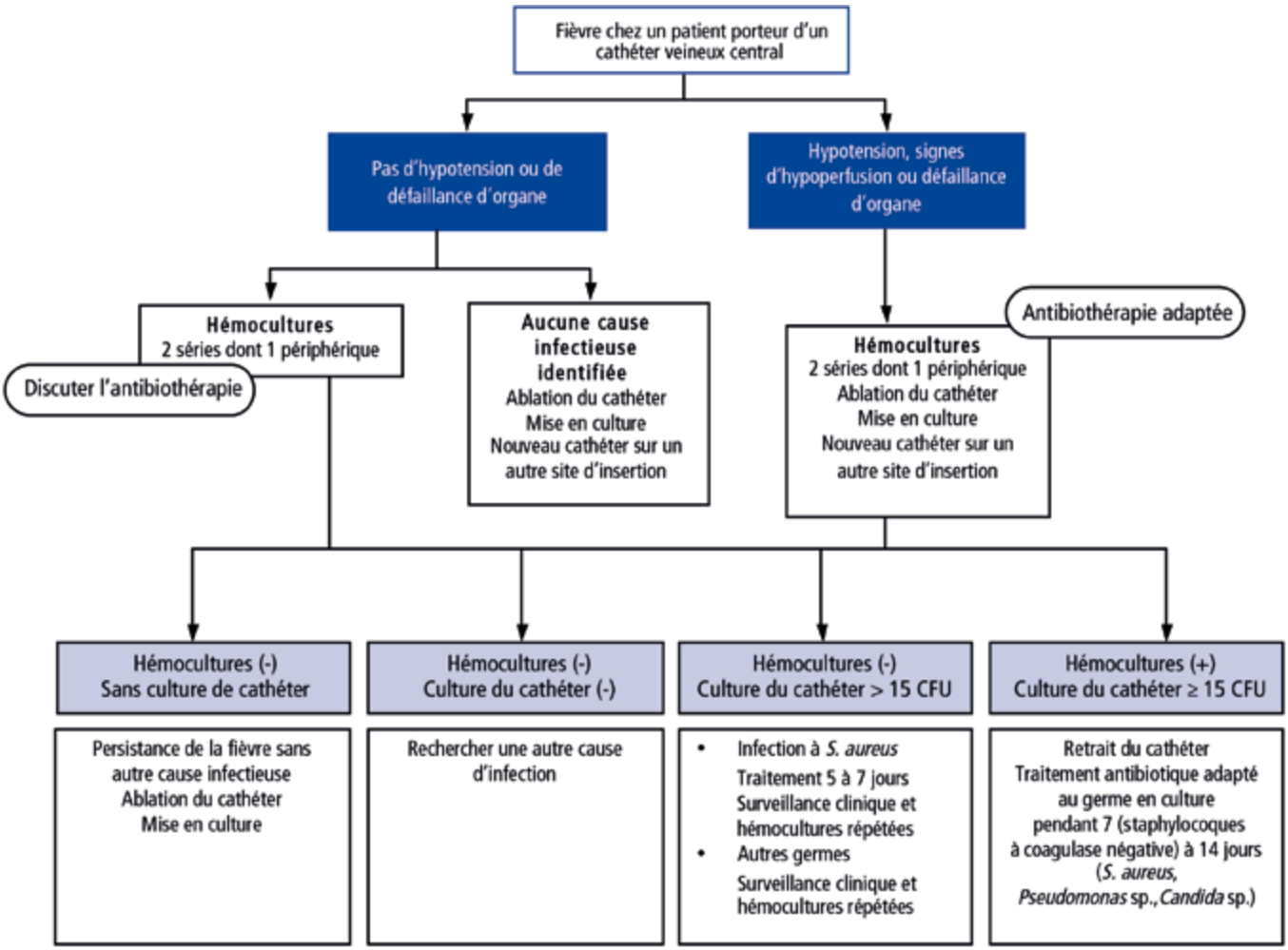


Figure 91-2 Conduite à tenir devant une suspicion d'ILC [12].

L'absence d'amélioration du syndrome septique 48 heures après le début du traitement, voire son aggravation, doit conduire à rechercher un foyer infectieux secondaire (arthrite, ostéite, endocardite...) ou une thrombophlébite septique. Dans le premier cas, la poursuite de l'antibiothérapie pendant au moins quatre semaines, voire le recours à la chirurgie pour drainage d'une éventuelle collection septique, sont la règle. Le traitement des endocardites a fait l'objet de nombreuses recommandations [29]. Le traitement des thrombophlébites septiques repose sur l'ablation du cathéter infecté et sur la mise en route d'une antibiothérapie et d'une héparinothérapie à doses efficaces maintenues pendant au moins 14 jours après le retour à l'apyrexie et/ou la négativation des hémocultures. L'utilisation d'un traitement fibrinolytique est controversée et souvent contre-indiquée chez les patients chirurgicaux. La chirurgie garde une place en cas d'échec du traitement médical bien conduit (persistance d'hémocultures positives après 5 jours de traitement efficace).

Lorsque la suspicion d'ILC est faible et que les hémocultures sont négatives, le changement du cathéter suspect sur guide métallique permet de mettre en culture le cathéter et de conserver la voie veineuse. Si la culture s'avère positive, un nouveau cathéter doit être mis en place sur un autre site d'insertion.

Prévention (Tableau 91-III)

L'essentiel de la prévention des ILC repose sur le respect des règles d'hygiène lors de l'insertion du cathéter et lors de chaque manipulation de la ligne veineuse et sur la limitation des indications du cathétérisme [7]. Le recours à du personnel soignant formé [30] et en nombre suffisant [31] est une mesure également importante. Il doit s'accompagner de la formation des plus jeunes aux bonnes pratiques du cathétérisme et aux soins à leur apporter, de l'utilisation de protocoles écrits et connus de tous, et de l'évaluation régulière de l'incidence de la colonisation et des ILC.

La pose du cathéter doit être réalisée dans des conditions d'asepsie chirurgicale. L'emploi de cathéters en matériaux moins thrombogènes (polyuréthane, élastomère de silicone) diminue l'adhésion des micro-organismes. L'emploi de cathéters imprégnés d'antiseptiques doit être encouragé devant leur bonne tolérance et un coût d'acquisition proche de celui des cathéters non imprégnés [32]. Bien qu'efficaces, les cathéters imprégnés d'antibiotiques ne sont pas recommandés en France en raison du risque potentiel de sélection de bactéries multirésistantes ou de levures. L'utilisation de cathéters imprégnés d'héparine diminue

Tableau 91-III Mesures pour la prévention des infections liées aux cathéters (ILC) en réanimation.

Pour l'insertion du cathéter
Utilisation de protocoles écrits et formation des personnels
Précautions d'asepsie chirurgicale lors de la pose (gants et casaque stériles, bavette, chapeau, champs larges stériles)
Antisepsie cutanée par chlorhexidine alcoolique
Préférence de la voie sous-clavière
Tunellisation pour les cathéters fémoraux et jugulaires internes si durée prévisible > 7 jours
Repérage et guidage échographique lors de la ponction veineuse
Discuter l'utilisation de cathéters imprégnés d'antiseptiques
Maintenance du cathéter
Utilisation de protocoles écrits et formation des personnels
Ratio personnel infirmier / patient adapté
Surveillance des densités d'incidence de colonisation et de l'ILC
Pas de remplacement systématique des cathéters centraux
Hygiène des mains par solution hydro-alcoolique avant toute manipulation de la ligne de perfusion
Réfection du pansement transparent au minimum tous les 7 jours (si non souillé, humide ou décollé)
Utilisation de pansements à la chlorhexidine si persistance d'un taux d'infection élevé malgré de bonnes pratiques
Changement de la ligne de perfusion tous les 3 jours (sauf si perfusion de lipides : tous les jours, ou produits sanguins : après chaque perfusion)
Limitation des manipulations des connexions au cathéter
Ablation de tout cathéter devenu inutile ; privilégier la voie entérale

l'adhésion bactérienne et donc le risque d'ILC [33]. Le risque de thrombopénies induites par l'héparine avec l'utilisation de ces cathéters n'est pas connu.

Le site d'insertion du cathéter influence directement le risque d'ILC en raison des différences de densité dans la flore bactérienne cutanée, des risques de thrombophlébite et des difficultés à obtenir un pansement occlusif. En l'absence d'altération des échanges gazeux ou de l'existence d'un trouble de l'hémostase, la voie sous-clavière doit être choisie de façon préférentielle [8, 34, 10]. Si la voie sous-clavière est contre-indiquée, la ponction de la veine fémorale ou jugulaire interne doit être réalisée sous guidage échographique. Cette technique réduit le nombre de ponctions pour cathétériser la veine, le nombre d'échecs et la durée de pose du cathéter [35]. De plus, elle diminuerait l'incidence des ILC [36]. Même si ce résultat mérite d'être confirmé par d'autres travaux, la généralisation des échographes dans les services de réanimation et la diminution des complications mécaniques grâce à leur utilisation sont des encouragements à leur utilisation dans cette indication.

La povidone iodée aqueuse ne doit plus être utilisée comme agent antiseptique. Son efficacité est moindre que la chlorhexidine (quelle que soit sa formulation) et la povidone iodée en solution alcoolique [37]. Le choix entre povidone iodée alcoolique et chlorhexidine est plus discuté. Pourtant, une étude randomisée sur 481 CVC comparant la chlorhexidine à la povidone iodée alcoolique a conclu à une réduction de l'incidence de la colonisation de 50 % et une diminution non significative des ILC dans le groupe chlorhexidine [38]. Ainsi, l'utilisation de la chlorhexidine en solution alcoolique devrait être favorisée.

La tunnellisation sous-cutanée des cathéters permet de diminuer le risque d'ILC lorsque ceux-ci sont placés dans une veine jugulaire interne ou fémorale [13], alors qu'elle est inutile pour les cathétérismes sous-claviers. Son efficacité est maximale en cas de cathétérisme de longue durée. Le site d'insertion du cathéter doit être occlus par un pansement occlusif. Le type de pansement n'est pas décisif mais l'utilisation d'un pansement semi-perméable et transparent permet la surveillance visuelle du site [9]. L'utilisation d'une compresse est utile uniquementen cas de suintement. L'intérêt des éponges imprégnées de chlorhexidine est à considérer. Une méta-analyse a montré que leur utilisation réduit le risque de colonisation des cathéters [39]. Ces résultats sont confirmés dans une étude randomisée ayant inclus 1636 patients et 3778 cathéters ; l'usage d'éponges imprégnées s'accompagne d'une diminution de 60 % des ILC et de 76 % des bactériémies sans augmentation de l'incidence de résistances bactériennes [40].

L'entretien de la ligne veineuse est maintenant bien codifié [9, 35]. Après une hygiène des mains par une solution hydro-alcoolique, la réfection du pansement doit être réalisée tous les 3 à 7 jours, ou plus précocement en cas de souillure ou décollement du pansement. Il n'est pas nécessaire de changer les tubulures des perfusions à un intervalle inférieur à 72 heures, sauf si des émulsions lipidiques ou des produits sanguins sont administrés. Dans ces dernières situations, un changement de la tubulure tous les jours (émulions lipidiques) ou après chaque transfusion est indiqué. Toute manipulation de la ligne veineuse (prélèvement ou injection dans un robinet, changement d'une partie de la ligne veineuse) doit être réalisée après désinfection locale, en respectant les règles d'hygiène habituelles (désinfection des mains). Le risque d'ILC étant proportionnel à la durée de cathétérisme, l'ablation de tout cathéter devenu inutile est indispensable. L'utilisation de la voie entérale lorsqu'elle est possible, que ce soit pour l'alimentation et l'administration de médicaments, doit être privilégiée dès que possible.

Plusieurs mesures sont inefficaces, voire augmentent le risque infectieux : administration prophylactique d'antibiotiques lors de la pose du cathéter, ajout d'antibiotique dans les liquides de rinçage du cathéter [41] ou dans les solutés de nutrition parentérale, application de crèmes contenant des antibiotiques ou des antiseptiques au site d'insertion du cathéter, utilisation de filtres antimicrobiens, protection des raccords et des robinets de la ligne veineuse dans des boîtiers secs ou imprégnés d'antiseptiques ou changement systématique des cathéters veineux centraux à intervalles réguliers [42].

BIBLIOGRAPHIE

1. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA. 1995;27:639-644.
2. Aslakson RA, Romig M, Galvagno SM, et al. Effect of accounting for multiple concurrent catheters on central line-associated

3. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients.Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA. 1994;271:1598-601.
4. Soufir L, Timsit JF, Mahe C, et al. Attributable morbidity and mortality of catheter-related septicemia in critically ill patients: a matched, risk-adjusted, cohort study. Infect Control Hosp Epidemiol. 1999;20:396-401.
5. Arnow PM, Quimosing EM, Beach M. Consequences of intravascular catheter sepsis. Clin Inf Dis. 1993;16:778-84.
6. Frasca D, Dahyot-Fizelier C, Mimoz O. Prevention of central venous catheter-related infection in the intensive care unit. Crit Care. 2010;14:212-9.
7. Guidet B, Nicola I, Barakett V, et al. Skin versus hub cultures to predict colonization and infection of central venous catheter in intensive care patients. Infection. 1994;22:43-8.
8. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;286:700-7.
9. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis. 2011;52: e162-83.
10. Ruesch S, Walder B, Tramèr MR. Complications of central venous catheters: internal jugular versus subclavian access - a systematic review. Crit Care Med. 2002;30:454-60.
11. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. N Engl J Med. 2011;348:1123-33.
12. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of intravascular catheter-related infection:2009 update by the Infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2009;49:1-45.
13. Timsit JF, Bruneel F, Cheval C, et al. Use of tunneled femoral catheters to prevent catheter-related infection. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1999;130:729-35.
14. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: non inferiority of linezolid in a phase 3 study. Clin Infect Dis. 2009;48:203-12.
15. Brun-Buisson C, Abroug F, Legrand P, et al. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures. Arch Intern Med. 1987;47:873-7.
16. Cleri DJ, Corrado ML, Seligman SJ. Semi-quantitative culture of intravenous catheters and other intravascular inserts. J Infect Dis. 1980;141:781-6.
17. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semi-quantitative culture method for identifying intravenous catheter-related infection. N Engl J Med. 1977;296:1305-9.
18. Cooper GL, Hopkins CC. Rapid diagnosis of intravascular catheter-associated infection by direct Gram staining of catheter segments. N Engl J Med. 1985;312:1142-7.
19. Warwick S, Wilks M, Hennesy E, et al. Use of quantitative 16S ribosomal DNA detection for diagnosis of central vascular catheter-associated bacterial infection. J Clin Microbiol. 2004;42:1402-8.
20. Blot F, Nitemberg G, Chachaty E, et al. Diagnosis of catheter-related bacteriaemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. Lancet. 1999;354:1071-7.
21. Chatzinikolaou I, Hanna H, Hachem R, et al. Differential quantitative blood cultures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infections associated with short- and long-term catheters: a prospective study. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004;50:167-72.
22. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Peetermans WE. Catheter-tip colonization as a surrogate end point in clinical studies on catheter-related bloodstream infection: how strong is the evidence? Clin Infect Dis. 2002;35:1053-8.
23. Marin MG, Lee JC, Skurnick JH. Prevention of nosocomial bloodstream infections: effectiveness of antimicrobial-impregnated and heparin-bonded central venous catheters. Crit Care Med. 2000;28:3332-8.
24. Mrozek N, Lautrette A, Aumeran C, et al. Bloodstream infection after positive catheter cultures: what are the risks in the intensive care unit when catheters are routinely cultured on removal? Crit Care Med. 2011;39:1301-5.
25. Pirracchio R, Legrand M, Resche-Rigon, et al. Arterial catheter-related bloodstream infections: Results of an 8-year survey in a surgical intensive care unit. Crit Care Med. 2011;39:1372-6.
26. Ekkelenkamp MB, van der Bruggen T, van de Vijver DA, et al. Bacteriemic complications of intravascular catheters colonized with Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis. 2008;46:114-8.
27. Robinson DL, Fowler VG, Sexton DJ, et al. Bacterial endocarditis in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 1997;30:521-4.
28. Pérez-Parra A, Muñoz P, Guinea J, et al. Is Candida colonization of central vascular catheters in non-candidemic, non-neutropenic patients an indication for antifungals? Intensive Care Med. 2009;35:707-12.
29. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. Circulation. 2005;111: e394-434.
30. Soifer NE, Borzak S, Edlin BR, Weinstein RA. Prevention of peripheral venous catheter complications with an intravenous therapy team: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 1998;158:473-7.
31. Fridkin SK, Pear SM, Williamson TH, Galgiani JN, Jarvis WR. The role of understaffing in central venous catheter-associated bloodstream infections. Infect Control Hosp Epidemiol. 1996;17:150-8.
32. Brun-Buisson C, Doyon F, Solet JP, et al. Prevention of intravascular infection with newer chlorhexidine-silver sulfadiazine-coated catheters: a randomized controlled trial. Intensive Care Med. 2004;30:837-43.
33. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospectives studies. Mayo Clin Proc. 2006;81:1159-71.
34. Parienti JJ, Thirion M, Mégarbane B. Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;99:2413-22.
35. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. N Engl J Med. 2006;355:2725-32.
36. Karakitsos D, Labropoulos N, De Groot E, et al. Real-time ultrasound-guided catheterisation of the internal jugular vein: a prospective comparison with the landmark technique in critical care patients. Crit Care. 2006;10:R162.
37. Parienti JJ, du Cheyron D, Ramakers M, et al. Alcoholic povidone-iodine to prevent central venous catheter colonization: a randomized unit-crossover study. Crit Care Med. 2004;32:708-13.
38. Mimoz O, Villeminey S, Ragot S, et al. Chlorhexidine-based antiseptic solution versus alcohol-based povidone iodine for central venous catheter care. Arch Intern Med. 2007;167:2066-72.
39. Ho KM, Litton E. Use of chlorhexidine-impregnated dressing to prevent vascular and epidural catheter colonization and infection: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2006;58:281-4.
40. Timsit JF, Schwebel C, Bouadma L, et al. Chlorhexidine-impregnated sponges and less frequent dressing changes for prevention of catheter-related infections in critically ill adults: a randomized controlled trial. JAMA. 2009;301:1231-41.
41. Carratala J. The antibiotic-lock technique for therapy of "highly needed" infected catheters. Clin Microbiol Infect. 2002;8:282-9.
42. Lucet JC, Hayon J, Bruneel F, et al. Microbiological evaluation of central venous catheter administration hubs. Infect Control Hosp Epidemiol. 2000;21:40-2.
43. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Brun-Buisson C. Tunneling short-term central venous catheters to prevent catheter-related infection: A meta-analysis of randomized, controlled trials. Crit Care Med. 1998;26:1452-1457.

ANTIBIOTHÉRAPIE 92

Julien TEXTORIS, Sandrine WIRAMUS et Marc LEONE

Au cours de leur séjour, un traitement antibiotique est prescrit au moins une fois chez plus de 75 % des patients admis en réanimation. L'administration d'antibiotiques à des patients présentant une infection confirmée est justifiée par un taux de mortalité supérieur aux patients sans infection [1]. La prescription rapide d'une antibiothérapie adaptée, définie par un traitement actif sur les bactéries responsables de l'infection, diminue la mortalité et les coûts de prise en charge de ces patients [2]. Toutefois, l'émergence de bactéries multirésistantes (BMR) aux antibiotiques est également liée à l'utilisation excessive d'antibiotiques [3]. Ainsi, une stratégie telle que la désescalade, qui maximise la probabilité d'une antibiothérapie probabiliste adaptée, en minimisant le risque de développement de résistances, doit être encouragée [4-6]. Nous nous proposons de reprendre ci-dessous les éléments qui permettent d'élaborer de telles stratégies de prise en charge. Cette revue de la littérature est réalisée à partir d'articles extraits de la base de donnée PubMed à partir des mots-clés « sepsis », « antibiothérapie » et « probabiliste ». La recherche s'est concentrée sur les articles publiés récemment (2005-2010) mais des références plus anciennes ont également été inclues. Les références concernant les patients de réanimation ont été préférées. Lorsqu'elles existent, les recommandations des sociétés savantes ont été également citées.

L'antibiothérapie probabiliste correspond à la mise en route d'un traitement antibiotique avant l'établissement d'un diagnostic formel. La plupart du temps, cette antibiothérapie est mise en place alors que le germe responsable de l'infection n'est pas identifié. Comme souligné ailleurs, ce traitement peut être « issu de l'expérience et de l'observation plus que de la théorie » aussi bien que « basé sur du charlatanisme et indépendant de la pathologie ou des outils de diagnostic » [7]. Ainsi, une antibiothérapie probabiliste inadaptée peut être définie comme : 1) l'absence d'antibiotique actif sur la bactérie responsable de l'infection, ou 2) l'utilisation d'un antibiotique vis-à-vis duquel la bactérie responsable de l'infection est résistante [5]. « Les antibiotiques à large spectre » seront employés dans le sens d'antibiotiques ayant une activité contre *Pseudomonas aeruginosa*, notamment l'imipénème, la pipéracilline + tazobactam, la ceftazidime, alors que « l'antibiothérapie à large spectre » sera employée dans le sens d'une association d'antibiotiques actifs sur *P. aeruginosa* ou le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). Par exemple, l'association d'un aminoside à une bêtalactamine est considérée comme une antibiothérapie à large spectre. Les antibiotiques à spectre réduit sont donc par exemple les bêtalactamines sans activité sur *P. aeruginosa* (essentiellement la ceftriaxone, et l'amoxiciline + acide clavulanique).

Raisons motivant la prescription d'une antibiothérapie probabiliste

Principes

Une antibiothérapie probabiliste doit être prescrite lorsqu'une infection est suspectée et qu'elle peut aggraver le pronostic du patient. Cette stratégie est soutenue par les nombreuses preuves concernant l'association de tout délai de mise en place d'une antibiothérapie adaptée et d'une augmentation de la mortalité chez les patients qui présentent une infection grave [4, 5, 8, 9]. Les patients qui présentent à la fois une infection suspectée et des troubles hémodynamiques, nécessitant un remplissage vasculaire ou la prescription de vasopresseurs, sont candidats à une antibiothérapie probabiliste. Cette antibiothérapie probabiliste doit également être débutée sans délai dans certaines infections comme le sepsis grave, les méningites, les pneumonies, les péritonites, les pyélonéphrites ou les endocardites, ou lorsque l'infection survient dans des populations de patients spécifiques. Le délai de mise en route de l'antibiothérapie est fondamental et conditionne le pronostic (Figure 92-1). Chez les patients qui présentent une infection grave, tout retard est

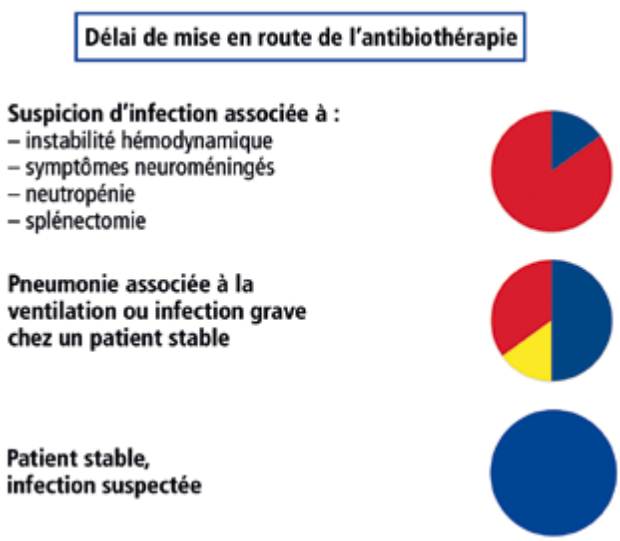


Figure 92-1 Indication et délai de mise en route d'une antibiothérapie.

associé à une augmentation de mortalité et de morbidité [10]. Il n'est donc pas envisageable d'attendre les résultats des examens bactériologiques pour mettre en place un traitement dans ces groupes spécifiques de patients.

Le choix de l'antibiothérapie initiale est basé sur les facteurs de risque de pathogènes spécifiques, en prenant en compte l'écologie locale (en termes de prévalence et de profils de résistances bactériennes) [11]. Ce traitement doit être actif contre les bactéries habituellement responsables de l'infection suspectée. En effet, la prescription d'antibiothérapies inadaptées n'est pas exceptionnelle et est associée à une mortalité accrue chez les patients de réanimation. Par exemple, on retrouve une mortalité accrue lors de l'utilisation empirique de pipéracilline + tazobactam dans des bactériémies à *P. aeruginosa* de sensibilité réduite à cet antibiotique [12]. La difficulté est donc de prescrire une antibiothérapie adaptée en l'absence de documentation bactériologique. Dans ce contexte, le respect des recommandations semble être associé à une proportion plus élevée de traitements appropriés [13]. Une étude récente a montré que le respect d'une prise en charge protocolisée est associé à une réduction de durée de traitement, de durée de ventilation mécanique et de durée de séjour en réanimation [14]. Les obstacles au respect des recommandations par les praticiens sont la méconnaissance, l'incompréhension, le désaccord, le sentiment de bien faire, l'inertie à la modification des pratiques et la présence d'obstacles externes à la mise en place de ces recommandations [15].

Afin de minimiser le risque d'échec, le traitement antibiotique probabiliste est le plus souvent à large spectre. Toutefois, la limitation majeure de cette approche est que cela conduit à une augmentation du nombre de prescriptions antibiotiques, par rapport à la décision basée uniquement sur le résultat de la culture [16]. Cette attitude peut donc être responsable de l'émergence de BMR, d'une augmentation de l'incidence des infections à *Clostridium difficile* et d'une augmentation des coûts [5]. D'autre part, comme les arguments en faveur de la prescription d'une antibiothérapie probabiliste ne sont pas toujours réunies [17, 18], il est important de déterminer clairement quelles sont les conditions qui nécessitent une administration en urgence d'antibiotiques. Dans tous les cas et chez tous les patients, tout traitement antibiotique doit être réévalué et adapté dès que les résultats des prélèvements bactériologiques sont connus et que l'antibiogramme est disponible. Cette attitude, qui implique généralement une désescalade (mais parfois aussi une escalade si la bactérie n'est pas sensible aux antibiotiques prescrits), est associée à une optimisation des coûts, une diminution des surinfections et une minimisation de l'émergence de résistances bactériennes [5]. La colonisation à *Candida* et les candidoses invasives en réanimation sont aussi un problème nosocomial majeur. Il existe une association clairement établie entre l'utilisation d'antibiotiques et la colonisation à *Candida*. Les conséquences d'une consommation excessive d'antibiotiques sont bien décrites ailleurs [19, 20] et dépassent le cadre de la présente revue.

Quand faut-il administrer une antibiothérapie probabiliste ?

Selon les patients, le délai pour débuter une antibiothérapie probabiliste peut être considéré comme urgent, précoce ou retardé (*voir* Figure 92-1). La prescription en urgence ou précoce peut être définie comme le démarrage d'une antibiothérapie dans l'heure ou dans les 6 à 8 heures après le diagnostic d'infection, respectivement. La prescription retardée est définie par l'administration d'une antibiothérapie entre 8 et 24 heures après le diagnostic d'infection [21].

L'indication d'une antibiothérapie en urgence concerne de nombreux patients de réanimation. Elle doit être posée chez tous les patients qui présentent une défaillance hémodynamique et chez qui une infection est suspectée. Le sepsis grave est défini par l'association de signes de sepsis et d'une ou plusieurs dysfonctions d'organe (cardiovasculaire, pulmonaire, neurologique, hépatique...). Le choc septique est défini par le besoin d'introduire un traitement vasopresseur chez un patient avec une infection suspectée [22]. Pour les patients en sepsis grave ou en choc septique, des études observationnelles montrent que l'administration d'une antibiothérapie dans l'heure qui suit le diagnostic de l'infection est associée à une meilleure survie [2]. Chaque heure supplémentaire entre le diagnostic et l'administration du traitement antibiotique est associée à une diminution de 7,6 % de la survie : toutes les 10 minutes, la mortalité augmente de 1 %. Ce résultat est confirmé par plusieurs études observationnelles [23-25]. Ainsi, les recommandations sont de débuter le plus rapidement possible un traitement antibiotique chez ces patients [25]. Toutes ces études soulignent également le besoin d'administrer rapidement un traitement efficace. En effet, l'antibiothérapie probabiliste doit être adaptée dès le départ [5]. Lorsque ce n'est pas le cas, et cela est retrouvé dans certaines études dans 20 % des cas de choc septique, la survie est réduite d'un facteur 5 [26]. La méningite bactérienne est une autre indication urgente d'antibiothérapie. Dans une étude observationnelle, un délai de plus de trois heures entre l'admission et l'administration de l'antibiothérapie était retrouvé comme le facteur de risque de mortalité le plus important, avec un odds ratio (OR) de 14 [27]. Le sepsis survenant chez les patients splénectomisés ou les patients neutropéniques doit également être traité sans délai. À la suite d'une splénectomie, l'infection par le pneumocoque représente 50 à 90 % des cas, et la mortalité associée peut atteindre 60 % [28]. Il est important de noter que malgré le caractère urgent de l'antibiothérapie, les prélèvements bactériologiques doivent être réalisés avant l'administration de la première dose [29]. Dans une grande étude observationnelle, le fait d'obtenir une hémoculture avant l'administration de l'antibiothérapie est associé à une meilleure survie [23]. Bien que ce résultat reflète probablement de bonnes pratiques de prise en charge, il est important de noter que le prélèvement d'une hémoculture est également important dans le but d'adapter secondairement le traitement, après obtention de l'antibiogramme.

L'antibiothérapie précoce est probablement la situation la plus fréquente chez les patients qui présentent une infection. Chez ces patients, les prélèvements bactériologiques sont réalisés avant de débuter le traitement antibiotique. L'examen direct des prélèvements (par la coloration de Gram) peut ainsi orienter le choix de l'antibiothérapie [30]. Toutefois, le choix de l'antibiothérapie initiale basé sur le résultat de l'examen direct reste un sujet débattu. L'évolution clinique dans les premières heures après le diagnostic de sepsis influe également sur la décision de traitement. C'est une situation fréquente chez les patients sous ventilation mécanique, pour qui la radiographie du thorax montre des images évolutives sur la journée. La réalisation d'autres examens radiologiques, comme une échographie ou une tomodensitométrie thoracique, peut aider au diagnostic. En effet, la tomodensitométrie

thoracique améliore la pertinence du diagnostic de pneumonie, et permet de préciser sa topologie [31]. L'échographie est un outil qui permet un examen quasi corps entier au lit du malade à la recherche de foyers infectieux [32]. Cet examen nécessite un apprentissage mais permet d'éviter un certain nombre de transports intra-hospitaliers, non dénués de risques chez ces patients. Dans tous les cas, le traitement antibiotique doit être démarré sans délai lorsque l'infection est évidente, ou si une instabilité hémodynamique apparaît.

Dans le cas des pneumonies communautaires, la première administration d'antibiotique(s) doit être faite dès le service des urgences [33]. Dans une population âgée, le suivi des recommandations de l'*American Thoracic Society* et de l'*Infectious Disease Society of America* (ATS/IDSA) était associé à une réduction du temps nécessaire pour obtenir une stabilité clinique. Au niveau hospitalier, le suivi des recommandations nationales améliore la survie et réduit la durée de séjour des patients âgés hospitalisés pour une pneumonie communautaire [34, 35]. Le suivi des recommandations dépend de l'hôpital, des spécialités et de l'expérience des prescripteurs. Le non-suivi des recommandations est généralement plus important chez les praticiens non spécialisés en pneumologie [36].

Dans le cas des pneumonies nosocomiales, les recommandations de l'ATS soulignent que les critères les plus précis pour démarrer une antibiothérapie probabiliste sont la présence d'une nouvelle image ou d'une image radiologique évolutive, associée à deux ou trois signes cliniques parmi la fièvre supérieure à 38 °C, l'hyperleucocytose ou la leucopénie, et la présence de sécrétions purulentes [11, 37]. La mise en place rapide d'une antibiothérapie probabiliste doit être évoquée chez tous les patients suspects de pneumonie nosocomiale. Il est recommandé de débuter rapidement le traitement, surtout si le patient présente une instabilité hémodynamique [38]. Le suivi des recommandations augmente le taux d'adéquation de l'antibiothérapie probabiliste et le taux de succès clinique, mais ne permet pas de réduire la mortalité [13, 39]. En pratique, le suivi des recommandations pour prédire l'infection ou la colonisation par une BMR a une forte valeur prédictive négative, mais une faible valeur prédictive positive [40].

Dans le cas des infections intra-abdominales, le besoin de démarrer rapidement une antibiothérapie est clairement démontré.

Tableau 92-I Bactéries suspectées en fonction du site de l'infection et propositions d'antibiothérapies pour les infections graves.

Site	*Bactérie*	*%*	*Traitement proposé*
Infections urinaires Pyélonéphrite aiguë grave	Enterobacteriacae dont : • *Escherichia coli* • *Pseudomonas aeruginosa* • *Enterococcus* sp. • *Staphylococcus* sp.	60-70 40 8 15 4	Ceftriaxone IV ou ceftazidime (si suspicion de *P. aeruginosa*) ± Aminoglycoside
Sepsis intra-abodominal	Bacilles à Gram négatif dont : • *Escherichia coli* • *Pseudomonas aeruginosa* Cocci à Gram positif dont : • *Enterococcus* sp. • Anaérobies dont : – *Bacteroides* sp. – Champignons	60 40 30 30 20 30 20 20	Ertapénem (si absence de risque de *P. aeruginosa*) Pipéracilline-tazobactam Céphalosporine de 3e ou 4e génération (active sur *P. aeruginosa*) + métronidazole Imipénem ou doripénem (patients + facteurs de risque) ± Fluconazole ± Aminoglycoside (Choc)
Pneumonies nosocomiales	• *Enterobacteriacae* • *Pseudomonas aeruginosa* • *Staphylococcus aureus* • *Streptococcus pneumoniae* • *Haemophilus influenzae*	30-40 17-30 7-15 3-5 4-6	β-lactamine (active sur *P. aeruginosa*) ± Aminoglycoside ± Glycopeptide ou linézolide si suspicion de SARM
Pneumonies sans facteur de risque de BMR	• *Staphylococcus aureus* • *Streptococcus pneumoniae* • *Haemophilus influenzae* • Autres bacilles à Gram négatif • Anaérobies	45 9 20 20 4	Céphalosporine de 3e génération sans activité sur *P. aeruginosa* ± Macrolide
Infections cutanées	• *Streptococcus* sp. • *Staphylococcus* sp. • Anaérobies • Bacilles à Gram négatif	40 30 30 10-20	β-lactamines + inhibiteur des β-lactamases Pipéracilline/tazobactam Céphalosporine de 2e génération (céfoxitine) Carbapénemes
Infections liées aux cathéters	• *Staphylococcus* sp. • Enterobacteriacae • *Pseudomonas aeruginosa*	50 30 10-15	Glycopeptide ou linézolide + β-lactamine avec activité sur *P. aeruginosa*
Méningites nosocomiales	• Bacilles à Gram négatif dont : • *Acinetobacter* sp. • *Staphylococcus* sp. • *Streptococcus* sp. • *Neisseria meningitidis*	60 30 20 10 1	Méropénem + glycopeptide ou linézolide

BMR : bactérie multirésistante ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.
La somme des pourcentages ne totalise pas 100 car certains patients ont plusieurs infections ou des infections polymicrobiennes. Les étiologies bactériennes ont été extraites de [93-98].

Celle-ci doit être mise en place dès l'admission aux urgences. Une erreur fréquente est de retarder l'administration de l'antibiothérapie pour permettre le recueil de prélèvements bactériologiques au bloc opératoire. L'antibiothérapie devrait être débutée dès le diagnostic d'infection intra-abdominale établi ou dès qu'une telle infection est fortement suspectée. Ceci est d'autant plus vrai pour les patients en choc septique, pour qui les antibiotiques doivent être débutés dans l'heure qui suit le diagnostic, donc au service des urgences. Des taux thérapeutiques efficaces doivent être maintenus pendant le contrôle de la source (chirurgie, ponction radioguidée), ce qui peut impliquer l'administration d'antibiotiques avant ou pendant la procédure [41].

Dans le cas des infections urinaires associées au sondage, les recommandations n'indiquent pas de délai précis de mise en place de l'antibiothérapie probabiliste. Toutefois, il est important de recueillir un échantillon d'urine pour examen cytobactériologique avant la mise en place de l'antibiothérapie [42]. L'attitude raisonnable est de débuter l'antibiothérapie en fonction du retentissement clinique. Chez les patients sans fièvre, il n'y a pas d'indication à une antibiothérapie [43].

Choix de l'antibiothérapie probabiliste

Un choix judicieux d'antibiothérapie devrait tenir compte des caractéristiques de l'hôte, du site de l'infection, de l'écologie locale et des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques. La toxicité et le coût des molécules doivent également être pris en compte. Le choix d'une monothérapie ou d'une association sera également discuté en Figure 92-2. Des propositions d'antibiothérapies probabilistes pour les infections nosocomiales sévères sont proposées dans le Tableau 92-I. Comme les recommandations décrivent spécifiquement les antibiotiques à utiliser dans chaque condition, nous décrirons simplement ci-dessous les principes du choix de ces traitements.

Caractéristiques de l'hôte

Pendant de nombreuses années, le choix de l'antibiothérapie en réanimation dépendait essentiellement de la durée préalable d'hospitalisation. L'apparition de BMR chez des patients extra-hospitaliers a rendu ce concept obsolète. Il faut ainsi tenir compte de cette possible colonisation par des BMR chez ces patients [1, 11]. Les facteurs de risque de BMR sont : la prescription d'un traitement antibiotique dans les 3 mois ; une durée de séjour (hospitalière ou de réanimation) supérieure à 5 jours (ce délai devrait être raccourci s'il existe une forte prévalence hospitalière de BMR) ; une immunodépression [11]. Ainsi, en présence de ces facteurs de risque, l'antibiothérapie probabiliste devrait couvrir les BMR. Cela implique donc souvent l'utilisation d'un antibiotique actif sur le SARM, et d'un antibiotique actif sur les entérobactéries productrice d'une bêtalactamase de spectre étendu (BLSE). Dans le cas des pneumonies, les facteurs de risque spécifiques sont : une durée hospitalisation supérieure à deux jours ; la résidence en institution ; un contexte d'hospitalisation à domicile ; une séance de dialyse dans les 30 jours ; la connaissance d'une colonisation par une BMR d'un membre de la famille. Ces différents facteurs sont regroupés dans le Tableau 92-II.

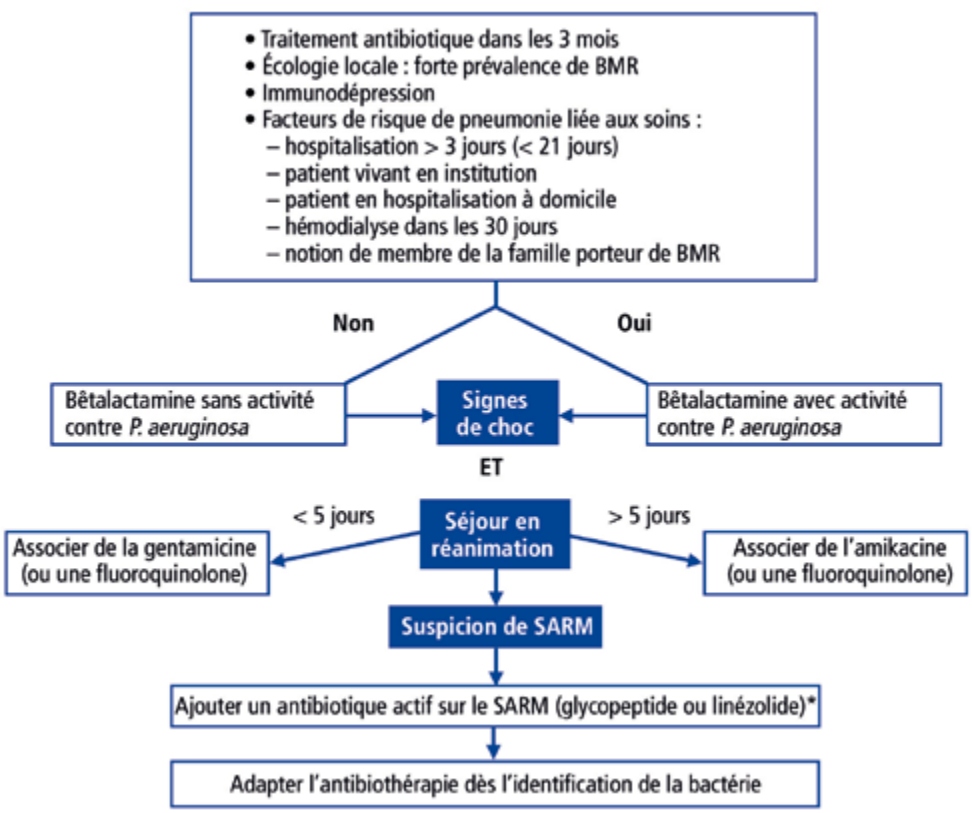


Figure 92-2 Algorithme décisionnel pour la prise en charge des patients qui présentent une infection grave en réanimation [4, 5, 22].
BMR : bactérie multirésistante ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. * Seulement si insuffisance rénale.

Tableau 92-II Critères pharmacocinétique à prendre en compte pour l'adaptation de l'antibiothérapie.

Propriétés	*Objectif*	*Dosage*	*Antibiotiques*
Effet temps-dépendant	Temps maximum au-dessus de la CMI ou ratio AUC/CMI élevé	Doses importantes répétées ou perfusion continue	β-lactamines, quinolones, vancomycine
Effet concentration-dépendant	Pic élevé	Une dose importante quotidienne	Aminoglycosides

AUC : *area under curve* (aire sous la courbe) ; CMI : concentration minimale inhibitrice.

Importance du site de l'infection

Le site de l'infection est un des déterminants majeurs du choix de l'antibiothérapie probabiliste (*voir* Tableau 92-I). Les infections du tractus respiratoire (63 %), intra-abdominales (20 %), les bactériémies (15 %) et les infections urinaires (14 %) sont les infections les plus fréquentes en réanimation [1].

Pour les patients sans facteurs de risque de BMR, les infections pulmonaires sont généralement dues à *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella* sp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* et aux virus [11, 38]. Pour les patients avec des facteurs de risque de BMR, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumanii*, *Klebsiella pneumoniae* et le SARM doivent être suspectés [11, 38].

Soixante pour cent des épisodes de péritonite bactérienne spontanée sont dus à des entérobactéries à Gram négatif, *Escherichia coli* et *Klebsiella* sp. étant les micro-organismes les plus fréquemment isolés. On retrouve des streptocoques et des entérocoques dans environ 25 % des cas [44]. Les péritonites secondaires sont plus souvent polymicrobiennes et impliquent des bactéries à Gram négatif (*E. coli*, *Enterobacter* sp., *Klebsiella* sp.), à Gram positif (entérocoques dans 20 % des cas) et des anaérobies (*Bacteroides* sp. dans 80 % des cas). Pour les patients qui présentent des facteurs de risque, ou dans le cas de péritonites tertiaires, les BMR (dont *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp. et le SARM) doivent être suspectés [41]. Dans certains centres, la prévalence des BLSE est importante et l'antibiothérapie probabiliste doit en tenir compte.

Les infections des tissus cutanés sont souvent polymicrobiennes. Les bactéries suspectées sont *Streptococcus* sp. (40 %), *S. aureus* (30 %), les anaérobies (30 %) et les bacilles à Gram négatif (10-20 %). Les méningites bactériennes communautaires sont dues à *Streptococcus pneumoniae* (35 %) et *Neisseria meningitidis* (32 %) [45]. En réanimation, les infections du système nerveux central sont généralement dues à l'utilisation de dispositifs intracérébraux. Parmi 84 patients avec un cathéter intraventriculaire, les bactéries retrouvées étaient *Acinetobacter* sp. (50 %) et des cocci à Gram positif (29 %) [46].

Connaissance de l'écologie locale

La connaissance de l'écologie bactérienne locale favorise la prescription d'une antibiothérapie probabiliste adaptée. L'intérêt d'une surveillance régulière par réalisation de prélèvements bactériologiques systématiques est un moyen de connaître le niveau des résistances d'une unité particulière. Il peut permettre de modifier les protocoles d'antibiothérapie probabiliste. Cette attitude permet également d'identifier les patients colonisés par des BMR. Toutefois, les données de la littérature sur ce sujet sont peu convaincantes, peut-être en raison d'une surveillance non systématique par le passé [47, 48]. En effet, les données les plus récentes montrent un bénéfice à intégrer les résultats d'une surveillance systématique de l'écologie locale pour guider le traitement probabiliste [30, 49, 50]. L'intérêt d'une telle surveillance est souligné dans plusieurs études [5, 51]. L'une d'elles est une étude observationnelle où la connaissance de l'écologie locale était utilisée pour la prescription probabiliste d'antibiotiques dans le cadre de PAVM [5]. Seuls 36 patients suspects de PAVM tardive ont été traités avec une bêtalactamine avec activité contre *Pseudomonas aeruginosa*, alors que selon les recommandations de l'ATS [11], 55 patients auraient dû recevoir un tel traitement. Ainsi, la connaissance de l'épidémiologie locale a permis de réduire initialement le spectre des antibiotiques utilisés pour traiter 19 patients. Toutefois, si la connaissance de l'épidémiologie locale peut guider le traitement des infections acquises en réanimation, ce n'est pas vrai pour les infections communautaires ou hospitalières.

Pharmacocinétique et pharmacodynamique des antibiotiques

La pharmacocinétique des antibiotiques est modifiée chez les patients de réanimation en raison de l'importance de la balance hydrique journalière, des variations rapides de poids, de l'hypo-albuminémie, de l'œdème et de l'hématocrite réduit, qui conduisent à des modifications importantes du volume de distribution, de la demi-vie et de l'élimination des antibiotiques (notamment les antibiotiques hydrophiles). D'une part le sepsis, en augmentant initialement le débit cardiaque et en créant un troisième secteur par augmentation de la perméabilité capillaire, augmente la clairance de nombreux antibiotiques. D'autre part, par les défaillances d'organe qu'il entraîne, le sepsis peut également réduire fortement cette même clairance. En conséquence, la surveillance des taux plasmatiques est encouragée lorsque cela est possible, puisque l'évolution des concentrations est difficile à prévoir chez les patients de réanimation, même en estimant leur clairance rénale par diverses formules [52].

Les antibiotiques concentration-dépendants comme les aminoglycosides ont une pharmacocinétique perturbée par l'augmentation du volume de distribution liée au sepsis, ce qui entraîne des pics sériques réduits, alors qu'une clairance d'élimination rénale diminuée favorise leur toxicité. La prescription en une injection unique quotidienne est donc fortement recommandée. La première dose doit être la même chez tous les patients, quelle que soit la sévérité de l'insuffisance rénale. Il est également fortement recommandé de limiter la prescription à trois jours au maximum.

Ainsi, quel que soit le patient, aucune adaptation de dose est nécessaire [53, 54] (*voir* Tableau 92-II). Pour les bêtalactamines, les concentrations sériques doivent être au-dessus de la CMI des bactéries visées pendant la totalité du temps qui sépare deux injections [55]. Pour les quinolones, un ratio élevé AUC/CMI (AUC pour *area under curve,* aire sous la courbe) est nécessaire (> 125 ou 250 selon les molécules). Pour cette raison, les bêtalactamines et les quinolones devraient être administrées à des doses plus élevées ou en infusion continue pour certaines (exemple : ceftazidime, méropénem, vancomycine) [56, 55]. Toutefois, en cas d'insuffisance rénale, une adaptation des posologies peut être nécessaire. Dans une étude récente étudiant les modifications pharmacocinétiques de la ceftazidime, la clairance était reliée au taux de filtration glomérulaire, alors que le volume de distribution était relié à la ventilation mécanique (par son action sur le système rénine/angiotensine) et au motif d'admission (patients chirurgicaux ou traumatisés versus patients médicaux) [57]. Le modèle établi par cette étude permet d'ajuster les posologies a priori à chaque patient. Enfin, la prédiction de la pénétration des antibiotiques au sein des organes et des tissus reste une réelle inconnue en réanimation [58]. Les études à venir basées sur la microdialyse devraient ainsi permettre de progresser dans ce domaine, et de faciliter la surveillance des taux d'antibiotiques dans le liquide interstitiel.

Monothérapie versus association

L'association d'antibiotiques est envisagée pour élargir le spectre d'activité de l'antibiothérapie, augmenter l'activité bactéricide, et prévenir le développement de résistances. Les recommandations et les ouvrages sur le sujet suggèrent une association pour des bactéries spécifiques, principalement *P. aeruginosa* en réanimation [59]. La suspicion d'une BMR conduit fréquemment à la prescription d'une association d'antibiotiques afin d'élargir le spectre de l'antibiothérapie. Dans le choc septique, les recommandations sont d'utiliser une association initiale. Dans une étude rétrospective bien conduite et dont l'analyse était basée sur un score de propension, l'utilisation d'une association d'antibiotiques était associée à une réduction de la mortalité à 28 jours chez les patients en choc septique [60]. Le bénéfice de l'association était retrouvé à la fois pour les infections à Gram négatif ou positif. Toutefois, il semble que le bénéfice soit limité aux associations qui utilisent une bêtalactamine comme antibiotique pivot, en association avec un aminoglycoside, une fluoroquinolone ou un macrolide. L'association d'antibiotiques était également reliée de manière statistiquement significative à une réduction de la mortalité en réanimation et hospitalière. Ce résultat a également été retrouvé par une autre étude observationnelle [61]. En revanche, il est intéressant de noter que dans une méta-analyse récente, si l'association d'antibiotiques était également associée à une diminution de la mortalité des patients en choc septique, elle semblait délétère pour les patients avec un faible risque de mortalité (< 15 %) [62]. Cela souligne l'importance d'un essai clinique randomisé sur le sujet.

Les pneumonies communautaires peuvent être dues à des bactéries intracellulaires, notamment *Legionella pneumophila*. Ainsi, les recommandations sont de prescrire de manière empirique un macrolide ou une fluoroquinolone jusqu'à l'obtention des résultats de la détection de l'antigène urinaire de *Legionella* [33]. Sur ce sujet, une étude observationnelle récente montre un bénéfice à l'emploi de macrolides.

Concernant les PAVM, un essai clinique randomisé ne montre pas de réduction de la mortalité à 28 jours lors de l'emploi d'une association ou d'une monothérapie. D'autre part, les durées d'hospitalisations en réanimation ou hospitalière, la réponse clinique ou microbiologique, l'émergence de BMR, l'incidence d'isolats de *Clostridium difficile*, et la prévalence de la colonisation fungique étaient similaires dans les deux groupes. Dans un sous-groupe de patients infectés par *Pseudomonas* sp., *Acinetobacter* sp., ou des bacilles à Gram négatif multirésistants (n = 56), l'adéquation de l'antibiothérapie probabiliste (84,2 % versus 18,8 %, p <0,001) et l'éradication microbiologique (64,1 % versus 29,4 %, p< 0,05) étaient supérieures dans le groupe traité par une association, par rapport au groupe ayant reçu une monothérapie [63]. Dans une autre étude centrée sur les PAVM à *P. aeruginosa*, l'utilisation initiale d'une association diminuait le risque d'un traitement probabiliste inapproprié, qui est associé à une surmortalité. Toutefois, l'administration d'une monothérapie adaptée ou d'une association d'antibiotiques donne des résultats similaires en termes de pronostic, suggérant que le retour à une monothérapie, dès que la bactérie est identifiée est possible et sans danger [64].

Pour les patients avec une péritonite généralisée grave, une étude a comparé une monothérapie par pipéracilline-tazobactam (16 g/j) et une association de pipéracilline-tazobactam (12 g/j) et d'amikacine. L'ajout de l'aminoglycoside ne semblait pas supérieur dans cette étude [65]. Comme l'identification de *Candida* sp. semble être un facteur indépendant de mortalité des péritonites nosocomiales, l'ajout d'une molécule active sur *Candida* à l'antibiothérapie est recommandé [66]. De manière générale, l'antibiothérapie probabiliste devrait toujours couvrir les bactéries les plus probables pour l'infection considérée. Pour atteindre cet objectif, l'association est donc souvent nécessaire.

Enfin, l'association d'antibiotiques a été proposée pour réduire l'émergence de résistances. Cela a clairement été démontré pour *Mycobacterium tuberculosis*. De manière générale, des antibiotiques tels que l'acide fusidique, la fosfomycine, la rifampicine ou les fluoroquinolones ne devraient pas être utilisés en monothérapie. Toutefois, il n'existe pas de données factuelles soutenant le bénéfice d'une association d'antibiotiques sur l'émergence de résistances avec les antibiotiques couramment utilisés en réanimation. Dans diverses situations, une méta-analyse sur le sujet n'a retrouvé aucun effet de l'association d'antibiotiques pour prévenir l'émergence de résistantes [67].

Mesures associées avant la prescription d'une antibiothérapie

Une nouvelle fois, la documentation microbiologique avant l'instauration d'une antibiothérapie probabiliste est obligatoire. Au moins deux hémocultures doivent être prélevées, dont au moins une percutanée et une prélevée sur chaque accès vasculaire, sauf si celui-ci a été mis en place récemment. La positivité d'une hémoculture permet d'identifier de manière certaine la(es) bactérie(s) responsable(s) de l'infection. Des techniques de PCR permettent également d'obtenir une identification rapide, notamment lors d'une antibiothérapie préalable aux prélèvements [75]. L'examen

cytobactériologique des urines, le prélèvement de liquide céphalorachidien, le prélèvement des plaies, des sécrétions bronchiques, ou d'autres fluides biologiques doivent être obtenus le plus rapidement possible, avant l'instauration de l'antibiothérapie, excepté en cas de *purpura fulminans*. Un échantillon d'urine est également nécessaire afin de détecter des antigènes urinaires de *Legionella pneumophila*. Comme l'antibiothérapie probabiliste doit être débutée dans l'heure qui suit le diagnostic de sepsis grave [1], les prélèvements biologiques doivent être effectués dans les minutes qui suivent la suspicion de sepsis. Dans tous les cas, les prélèvements bactériologiques ne doivent pas retarder l'administration des antibiotiques en cas d'infection grave.

En plus de l'antibiothérapie, il est obligatoire chez les patients en sepsis grave ou en choc septique de contrôler le foyer infectieux et d'agir sur les facteurs qui favorisent la croissance bactérienne, ou diminuent la réponse anti-infectieuse de l'hôte [68]. Cela consiste le plus souvent à drainer un abcès ou une collection, à débrider les tissus nécrotiques infectés, ou à retirer un matériel potentiellement infecté. Le délai de contrôle d'un foyer d'infection intra-abdominal est associé à une surmortalité [41].

Prévention de l'émergence de résistances

L'utilisation d'antibiotiques conduit à l'émergence de résistances, qui ont un effet délétère sur le pronostic des patients. Ce point est clairement souligné par deux études différentes. Tout d'abord, sur une durée de six ans, l'augmentation du nombre de souches de bactéries à Gram négatif résistantes à la ciprofloxacine a été parallèle à l'augmentation de la consommation de fluoroquinolones [69]. D'autre part, dans une étude rétrospective, deux facteurs de risque indépendants de mortalité étaient identifiés : l'infection à SAMR (OR 5,90 ; IC_{95} [1,36-25,36]) ou à *P. aeruginosa* (OR 3,30 ; IC_{95} [1,04-10,4]) [70]. Ainsi, il est important de contrôler la prescription d'antibiotiques afin de ne pas favoriser une augmentation potentielle de mortalité due à des infections par bactéries difficiles à traiter.

Toutefois, l'impact réel des BMR sur le pronostic est sujet à débat. Il existe par exemple une littérature très abondante sur l'impact de la résistance à la méticilline des *S. aureus*. Dans une première étude, après ajustement pour les facteurs confondants, l'infection à SARM restait un facteur indépendant de mortalité dans le cadre d'infections autres que pulmonaires [71]. Dans une seconde étude, après ajustement, l'infection par SARM n'était pas associée à une augmentation de la mortalité en réanimation ou hospitalière [72]. Dans une troisième étude étudiant les PAVM, l'infection par SARM était associée à une augmentation de la durée de séjour. Toutefois, les patients qui présentaient ces infections étaient significativement plus âgés et étaient généralement hospitalisés pour un motif médical [73]. Des facteurs confondants peuvent donc expliquer ces différences. Dans une quatrième étude, malgré un traitement adéquat par glycopeptides, et après ajustement sur le motif d'admission et la gravité de la pathologie, une infection pulmonaire à SARM était associée à une augmentation de la mortalité [74]. Enfin, dans une dernière étude rétrospective, l'infection par SARM n'était pas associée à une augmentation de la mortalité à 28 jours chez les patients dont la PAVM était traitée par une antibiothérapie probabiliste adaptée d'emblée [75]. Le rôle des facteurs confondants reste donc probablement important. Au total, les différentes stratégies permettant de réduire l'émergence de BMR sont listées dans le Tableau 92-III.

Tableau 92-III Stratégies proposées pour réduire l'émergence de résistances.

1	Limiter le traitement antibiotique aux infections documentées, excepté en cas de mise en jeu du pronostic vital
2	Éviter le traitement des colonisations asymptomatiques
3	Optimiser les paramètres pharmacodynamiques/pharmacocinétiques
4	Utiliser une association en cas de choc septique
5	Mettre en place une stratégie de désescalade en cas d'identification et de stabilité clinique
6	Réduire la durée de l'antibiothérapie chaque fois que c'est possible
7	Identifier un référent en infectiologie dans la réanimation
8	Revoir et discuter les traitements antibiotiques périodiquement en réunion multidisciplinaire

Utilisation raisonnée des antibiotiques

Afin de réduire l'émergence de BMR, la première stratégie est de limiter l'utilisation d'antibiotiques aux seules infections documentées, en dehors des infections qui mettent en jeu le pronostic vital [76]. Cela souligne le besoin d'études complémentaires pour distinguer plus clairement colonisation et infection. Par exemple, il a été montré qu'il n'est pas nécessaire de traiter par antibiotiques les bactériuries asymptomatiques en réanimation [43]. Comme cela est souligné ailleurs, dans le futur, une attitude telle que « pas de traitement antibiotique et surveillance armée » pourrait être envisagée pour les infections non graves [3].

Stratégie de désescalade

Dans le cas d'infections mettant en jeu le pronostic vital, une antibiothérapie probabiliste à large spectre doit être débutée rapidement. Afin de réduire l'utilisation excessive des antibiotiques, les antibiotiques à large spectre devraient être substitués par des antibiotiques à spectre plus étroit dès que la réponse clinique le permet et que l'identification de la bactérie responsable de l'infection est obtenue [5, 77, 78]. Cette stratégie, nommée désescalade, a été appliquée avec succès dans le cadre des pneumonies [4, 6, 8, 79]. Dans le cas des PAVM, une désescalade était possible pour 50 % des patients à J3, alors que 54 % des épisodes étaient dues à *P. aeruginosa, A. baumanii* ou SAMR [4, 13]. Cette attitude semble réduire l'émergence de BMR, comme l'atteste l'étude du profil de résistance des bactéries responsables des *récidives/surinfections*. Plusieurs études observationnelles ont montré que la stratégie de désescalade semblait sans danger pour des patients présentant des PAVM ou des chocs septiques. Lorsque l'infection est causée par une BMR, la désescalade n'est souvent pas possible [80]. Pour les patients où les prélèvements bactériologiques restent négatifs, la désescalade est également possible si l'état clinique le permet. Toutefois, on ne dispose pas actuellement d'études de bonne qualité démontrant la sécurité de cette stratégie chez les patients instables. En l'absence d'essai clinique randomisé, il n'est pas non

plus possible d'exclure un éventuel effet négatif d'une telle stratégie. Cependant, en l'absence de risque démontré, et compte tenu de l'impact important sur l'émergence de BMR, ainsi que sur les coûts de prise en charge, la désescalade devrait être mise en place chaque fois que cela est possible.

Réduction de la durée de traitement

La réduction de la durée du traitement antibiotique permet de réduire le développement de résistances, ainsi que les récurrences d'infections à BMR. Dans un essai clinique randomisé, le CPIS [80] était utilisé pour guider l'arrêt de l'antibiothérapie. Les patients qui avaient un CPIS (*clinical pulmonary infection score*) inférieur à 6 étaient randomisés en deux groupes : un groupe qui conservait le traitement antibiotique prescrit, et le second qui recevait 3 jours de ciprofloxacine, avec un arrêt de la ciprofloxacine à J3 si le score CPIS restait inférieur à 6. Les antibiotiques ont été poursuivis dans 90 % du bras standard, et 28 % dans le bras expérimental. L'émergence de BMR, les *récidives/surinfections* ou l'association des deux étaient retrouvées dans 35 % des patients du bras standard, contre 15 % du bras expérimental [81]. Dans une autre étude prospective, l'arrêt du traitement antibiotique avant J3 chez des patients suspects de PAVM mais avec des prélèvements bactériologiques négatifs à J3 ne modifie pas le pronostic des patients [82]. En conclusion, la réduction de la durée de traitement antibiotique semble être sans danger et bénéfique sur l'écologie locale.

Pour les patients qui présentent une infection documentée, la réduction de la durée de l'antibiothérapie minimise le risque d'émergence de BMR. Un essai clinique randomisé a comparé l'efficacité d'un traitement antibiotique, pour des PAVM avec prélèvement bactériologique positif, d'une durée de 8 jours ou de 15 jours. Parmi les patients qui avaient reçu un traitement adapté, et à l'exception des infections à bacilles à Gram négatif non fermentant, le taux de succès clinique était comparable dans les deux groupes de durée de traitement. Parmi les patients présentant des récidives, les BMR étaient moins fréquentes parmi le groupe traité seulement 8 jours [83]. De la même manière, pour des patients pris en charge pour des péritonites primaires, poursuivre l'antibiothérapie plus de cinq jours semble sans intérêt [84]. Pour les patients avec des infections intra-abdominales, bien qu'aucun essai randomisé ne soit disponible, les études observationnelles tendent aussi à soutenir une réduction de la durée du traitement [85]. En conclusion, l'arrêt de l'antibiothérapie probabiliste à J3 en cas de prélèvements négatifs et d'une stabilité clinique, ou la réduction de la durée du traitement en cas d'infection documentée peuvent être recommandés afin de réduire l'émergence de BMR. Les durées de traitement en fonction du site sont listées dans le Tableau 92-IV.

L'utilisation de biomarqueurs peut également être un moyen de réduire la durée du traitement antibiotique. La procalcitonine (PCT) est un marqueur évalué pour prédire la probabilité qu'une infection soit d'origine bactérienne. L'emploi de la PCT pour arrêter le traitement antibiotique pourrait permettre de réduire la consommation d'antibiotiques. Ainsi, en intégrant le suivi de la PCT dans un algorithme clinique, la durée de l'antibiothérapie était réduite de 25 à 65 % pour la prise ne charge de patients de réanimation avec une sepsis grave ou une pneumonie communautaire [86-88]. En revanche, il n'existe pas d'arguments factuels pour utiliser la PCT comme marqueur diagnostique et décider de la mise en place d'un traitement antibiotique.

Tableau 92-IV Durées proposées d'antibiothérapie en fonction des recommandations de l'IDSA [11, 33, 41, 99-101].

Site de l'infection	*Durée du traitement*
Infection pulmonaire	
Pneumonie communautaire à *S. pneumoniae*	8 jours
Pneumonie associée à la ventilation mécanique	8 jours*
Pneumonie associée à la ventilation mécanique et immunodépression	14 jours
Pneumonie à *L. pneumophila*	21 jours
Pneumonie avec nécrose pulmonaire	≥ 28 jours
Infections intra-abdominales	
Péritonite communautaire	< 8 jours
Péritonite postopératoire	14 jours
Infections du système nerveux central	
Méningococcémie	5-8 jours
Méningite à *S. pneumoniae*	10-14 jours
Méningite postopératoire à *S. epidermidis* ou *enterobacteriacae*	14 jours
Méningite due à *L. monocytogenes*	21 jours
Méningite postopératoire à *S. aureus* ou *P. aeruginosa*	21 jours
Abcès cérébral	≥ 28 jours
Bactériémie sur cathéter	
S. epidermidis ou *enterobacteriacae*	< 8 jours
S. aureus/*Candida* sp. (non compliquée)	14 jours
S. aureus (compliquée)	≥ 28 jours

* *Pseudomonas aeruginosa* peut demander 14 jours de traitement.

Mise en place de protocoles écrits adaptés à l'écologie locale

Les recommandations d'antibiothérapie probabiliste et l'emploi de protocoles écrits sont des outils intéressants pour contrôler la prescription d'antibiotiques, et ainsi réduire le développement de BMR [13, 89]. La mise en place d'un traitement antibiotique inapproprié est souvent due à un manque ou à une violation des protocoles [13, 90]. Dans une étude observationnelle, le choix de l'antibiothérapie était décidé conjointement lors de réunions associant réanimateurs et microbiologistes. Ces choix étaient notés dans des protocoles écrits, qui étaient disponibles sous forme électronique sur le site intranet de la réanimation [5, 13]. De manière intéressante, les quatre patients dont le décès a été relié à la PAVM avaient reçu un traitement antibiotique ne respectant pas le protocole établi. Lorsque la prescription est laissée à la discrétion du médecin prescripteur, le taux d'antibiothérapie appropriée est très faible (49 %) [91]. D'autre part, la présence de protocoles incitant

à stopper l'antibiothérapie en cas de prélèvement négatif permet de réduire la durée de l'antibiothérapie, et ainsi de participer au maintien d'une bonne écologie locale [92]. Ainsi, toute politique de service permettant un contrôle de la prescription antibiotique est à encourager afin de réduire l'émergence de BMR.

Conclusion

La stratégie de prescription d'une antibiothérapie pour les patients septiques doit être basée sur des protocoles écrits. Cette stratégie inclut une utilisation rationnelle des traitements disponibles, en tenant compte de l'écologie bactérienne locale, le l'histoire du patient, de son état clinique, et doit être suivie d'une réévaluation rapide afin de centrer le traitement sur la bactérie responsable de l'infection. La participation d'un spécialiste en infectiologie (microbiologiste ou réanimateur spécialisé) dans l'établissement des protocoles et la réévaluation régulière des traitements peut permettre d'améliorer la prescription des antibiotiques en réanimation. Dans tous les cas, l'antibiothérapie doit être prescrite en fonction des recommandations établies, adaptées au besoin à chaque unité. Les traitements antibiotiques devraient être réévalués de manière hebdomadaire par une réunion multidisciplinaire. La mise en place de telles stratégies permet de réduire la durée des traitements, la durée de séjour et permet d'améliorer le suivi local des recommandations. La désescalade devrait être mise en place chaque fois que l'état clinique du patient le permet, mais l'escalade thérapeutique doit également être envisagée si l'état du patient s'aggrave ou si le traitement probabiliste initial n'était pas adapté. En l'absence de documentation microbiologique, la poursuite d'un traitement antibiotique devrait être l'exception et si possible ne pas dépasser sept jours. Pour les infections non graves, tous les efforts doivent permettre de réduire une utilisation excessive des antibiotiques. Des essais cliniques complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces différentes stratégies.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vincent J, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009;302:2323-2329.
2. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit. Care Med. 2006;34:1589-96.
3. Yu VL, Singh N. Excessive antimicrobial usage causes measurable harm to patients with suspected ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med. 2004;30:735-8.
4. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanèse J, et al. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. Crit Care Med. 2003;31:462-467.
5. Leone M, Garcin F, Bouvenot J, Boyadjev I, Visintini P, et al. Ventilator-associated pneumonia: breaking the vicious circle of antibiotic overuse. Crit Care Med. 2007;35:379-85;quizz.386.
6. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan J, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. Crit Care. 2006;10:R78.
7. Wick JY. Enigmatic, but understandable: empiric therapy. Consult Pharm. 2007;22:691-4.
8. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. Chest. 2002;122:262-8.
9. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest. 1997;111:676-85.
10. Lodise TP, Patel N, Kwa A, Graves J, Furuno JP, et al. Predictors of 30-day mortality among patients with Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:3510-5.
11. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:388-416.
12. Tam VH, Gamez EA, Weston JS, Gerard LN, Larocco MT, et al. Outcomes of bacteremia due to Pseudomonas aeruginosa with reduced susceptibility to piperacillin-tazobactam: implications on the appropriateness of the resistance breakpoint. Clin Infect Dis. 2008;46:862-7.
13. Garcin F, Leone M, Antonini F, Charvet A, Albanèse J, et al. Non-adherence to guidelines: an avoidable cause of failure of empirical antimicrobial therapy in the presence of difficult-to-treat bacteria. Intensive Care Med. 2010;36:75-82.
14. Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, Deja M, Halle E, et al. Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients. Crit Care Med. 2009;37:159-66.
15. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA. 1999;282:1458-65.
16. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. Ann Intern Med. 2000;132:621-30.
17. Osih RB, McGregor JC, Rich SE, Moore AC, Furuno JP, et al. Impact of empiric antibiotic therapy on outcomes in patients with Pseudomonas aeruginosa bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:839-844.
18. Thom KA, Schweizer ML, Osih RB, McGregor JC, Furuno JP, et al. Impact of empiric antimicrobial therapy on outcomes in patients with Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bacteremia: a cohort study. BMC Infect Dis. 2008;8:116.
19. Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. Int J Antimicrob Agents. 2008;32(Suppl.2):S87-91.
20. Schelenz S. Management of candidiasis in the intensive care unit. J Antimicrob Chemother. 2008;61(Suppl.1):i31-4.
21. Leone M, Martin C. Starting and stopping antibiotic therapy. In: Kuhlen R, Moreno R, Ranieri M, Rhodes A, eds. Controversies in intensive care medicine. Berlin; 2008. p. 219-26.
22. Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. Crit Care Med. 2005;33:1538-48.
23. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, et al. The surviving sepsis campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Intensive Care Med. 2010;36:222-31.
24. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. Crit Care Med. 2010;38:1045-53.
25. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:861-6.
26. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. Chest. 2009;136:1237-48.
27. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le Tulzo Y, et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. Crit Care Med. 2006;34:2758-65.

28. Brigden ML, Pattullo AL. Prevention and management of overwhelming postsplenectomy infection--an update. Crit Care Med. 1999;27:836-842.
29. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008;36:296-327.
30. Michel F, Franceschini B, Berger P, Arnal J, Gainnier M, et al. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. Chest. 2005;127:589-97.
31. Syrjälä H, Broas M, Suramo I, Ojala A, Lähde S. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 1998;27:358-63.
32. Lichtenstein DA. Point-of-care ultrasound: infection control in the intensive care unit. Crit Care Med. 2007;35:S262-7.
33. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, et al. Infectious diseases society of America/American thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007;44(Suppl.2): S27-72.
34. Arnold FW, LaJoie AS, Brock GN, Peyrani P, Rello J, et al. Improving outcomes in elderly patients with community-acquired pneumonia by adhering to national guidelines: community-acquired pneumonia organization international cohort study results. Arch Intern Med. 2009;169:1515-24.
35. Frei CR, Attridge RT, Mortensen EM, Restrepo MI, Yu Y, et al. Guideline-concordant antibiotic use and survival among patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit. Clin Ther. 2010;32:293-9.
36. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín-Villasclaras JJ, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: predictors of adherence and outcome. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:757-62.
37. Fàbregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. Thorax. 1999;54:867-73.
38. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. Intensive Care Med. 2009;35:9-29.
39. Ferrer M, Liapikou A, Valencia M, Esperatti M, Theessen A, et al. Validation of the American thoracic society - Infectious diseases society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. Clin Infect Dis. 2010;50:945-52.
40. Nseir S, Grailles G, Soury-Lavergne A, Minacori F, Alves I, et al. Accuracy of American thoracic society - Infectious diseases society of America criteria in predicting infection or colonization with multidrug-resistant bacteria at intensive-care unit admission. Clin Microbiol. Infect available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov.gate2.inist.fr/pubmed/19694760. 2009. Accédé 26 juillet 2010.
41. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical infection society and the Infectious diseases society of America. Surg Infect (Larchmt). 2010;11:79-109.
42. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International clinical practice guidelines from the Infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2010;50:625-63.
43. Leone M, Perrin A, Granier I, Visintini P, Blasco V, et al. A randomized trial of catheter change and short course of antibiotics for asymptomatic bacteriuria in catheterized ICU patients. Intensive Care Med. 2007;33:726-9.
44. Căruntu FA, Benea L. Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, treatment. J Gastrointestin Liver Dis. 2006;15:51-6.
45. van de Beek D, de Gans J. Dexamethasone in adults with community-acquired bacterial meningitis. Drugs. 2006;66:415-27.
46. Arabi Y, Memish ZA, Balkhy HH, Francis C, Ferayan A, et al. Ventriculostomy-associated infections: incidence and risk factors. Am J Infect Control. 2005;33:137-43.
47. Bouza E, Pérez A, Muñoz P, Jesús Pérez M, Rincón C, et al. Ventilator-associated pneumonia after heart surgery: a prospective analysis and the value of surveillance. Crit Care Med. 2003;31:1964-70.
48. Hayon J, Figliolini C, Combes A, Trouillet J, Kassis N, et al. Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:41-6.
49. Blot S, Depuydt P, Vogelaers D, Decruyenaere J, De Waele J, et al. Colonization status and appropriate antibiotic therapy for nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in an intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005;26:575-9.
50. Depuydt PO, Blot SI, Benoit DD, Claeys GW, Verschraegen GL, et al. Antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infection associated with pneumonia and the value of systematic surveillance cultures in an adult intensive care unit. Crit Care Med. 2006;34:653-9.
51. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Ohl CA, Karchmer TB, et al. Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. Chest. 2006;130:787-93.
52. Pea F, Viale P. Bench-to-bedside review: appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock--does the dose matter? Crit Care. 2009;13:214.
53. Marik PE, Lipman J, Kobilski S, Scribante J. A prospective randomized study comparing once- versus twice-daily amikacin dosing in critically ill adult and paediatric patients. J Antimicrob Chemother. 1991;28:753-64.
54. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. Crit Care Med. 2009;37:840-51;quiz. 859.
55. Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, Poupelin J, Saux M, et al. Plasma and lung concentrations of ceftazidime administered in continuous infusion to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. Intensive Care Med. 2004;30:989-91.
56. Albanèse J, Léone M, Bruguerolle B, Ayem ML, Lacarelle B, et al. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44:1356-8.
57. Georges B, Conil J, Seguin T, Ruiz S, Minville V, et al. Population pharmacokinetics of ceftazidime in intensive care unit patients: influence of glomerular filtration rate, mechanical ventilation, and reason for admission. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:4483-9.
58. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. Clin Pharmacokinet. 2006;45:755-73.
59. Moellering R, Mandel G, Bennet J, Dolin R. Principles of anti-infective therapy. In: Mandell, Douglas and Bennet's principles and pratice of infectious diseases. Churchill livingstone. 2000.
60. Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo JE, Maki D, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared to monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. Crit Care Med. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov.gate2.inist.fr/pubmed/20639750. Accédé. 26 juillet. 2010.
61. Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. Antimicrob. Agents Chemother. 2010;54:1742-8.
62. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. Crit Care Med. 2010;38:1651-64.
63. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med. 2008;36:737-44.

64. Shefet D, Robenshtock E, Paul M, Leibovici L. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adults. Cochrane Database Syst Rev. 2005;CD004418.
65. Dupont H, Carbon C, Carlet J. Monotherapy with a broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. The Severe Generalized Peritonitis Study Group. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44:2028-33.
66. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, et al. Candida as a risk factor for mortality in peritonitis. Crit Care Med. 2006;34:646-52.
67. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2004;328:668.
68. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, Dellinger EP. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. Crit Care Med. 2004;32: S513-526.
69. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, et al. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. JAMA. 2003;289:885-8.
70. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, Claeys G, Verschraegen G, et al. Outcome in bacteremia associated with nosocomial pneumonia and the impact of pathogen prediction by tracheal surveillance cultures. Intensive Care Med. 2006;32:1773-81.
71. Shurland S, Zhan M, Bradham DD, Roghmann M. Comparison of mortality risk associated with bacteremia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007;28:273-279.
72. Zahar J, Clec'h C, Tafflet M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, et al. Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia? Clin Infect Dis. 2005;41:1224-31.
73. Shorr AF, Tabak YP, Gupta V, Johannes RS, Liu LZ, et al. Morbidity and cost burden of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in early onset ventilator-associated pneumonia. Crit Care. 2006;10: R97.
74. Rello J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Garnacho-Montero J, Muñoz E, et al. Pneumonia caused by oxacillin-resistant Staphylococcus aureus treated with glycopeptides. Crit Care Med. 2005;33:1983-7.
75. Wallet F, Loïez C, Herwegh S, Courcol RJ. Usefulness of real-time PCR for the diagnosis of sepsis in ICU-acquired infections. Infect Disord Drug Targets. 2011;11:348-53.
76. McNulty C, Logan M, Donald IP, Ennis D, Taylor D, et al. Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. J Antimicrob Chemother. 1997;40:707-711.
77. Niederman MS. Use of broad-spectrum antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients: maximizing clinical outcomes and minimizing selection of resistant organisms. Clin Infect Dis. 2006;42(Suppl.2): S72-81.
78. Depuydt P, Blot S. Antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: de-escalation in the real world. Crit Care Med. 2007;35:632-3.
79. Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. Chest. 2005;128:2778-87.
80. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med. 2004;32:2183-190.
81. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:505-11.
82. Kollef MH, Kollef KE. Antibiotic utilization and outcomes for patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative BAL culture results. Chest. 2005;128:2706-13.
83. Chastre J, Wolff M, Fagon J, Chevret S, Thomas F, et al. Comparison of. 8 vs. 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. JAMA. 2003;290:2588-98.
84. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. Gastroenterology. 1991;100:1737-42.
85. Hedrick TL, Evans HL, Smith RL, McElearney ST, Schulman AS, et al. Can we define the ideal duration of antibiotic therapy? Surg Infect (Larchmt). 2006;7:419-32.
86. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. Lancet. 2004;363:600-7.
87. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. JAMA. 2009;302:1059-66.
88. Bouadma L, Luyt C, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2010;375:463-74.
89. Kollef MH. Bench-to-bedside review: antimicrobial utilization strategies aimed at preventing the emergence of bacterial resistance in the intensive care unit. Crit Care. 2005;9:459-64.
90. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, et al. (2001) Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. Crit. Care Med. 29:1109-1115.
91. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med. 2001;27:355-62.
92. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. Chest. 2004;125:1791-9.
93. Shuman EK, Chenoweth CE. Recognition and prevention of healthcare-associated urinary tract infections in the intensive care unit. Crit Care Med. 2010;38: S373-9.
94. Marshall JC, Innes M. Intensive care unit management of intra-abdominal infection. Crit Care Med. 2003;31:2228-37.
95. Park DR. The microbiology of ventilator-associated pneumonia. Respir Care. 2005;50:742-63;discussion 763-5.
96. Sarani B, Strong M, Pascual J, Schwab CW. Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature. J Am Coll Surg. 2009;208:279-88.
97. Vallés J, Ferrer R. Bloodstream infection in the ICU. Infect Dis Clin North Am. 2009;23:557-69.
98. Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. J Neurol. 2008;255:1617-24.
99. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004;39:1267-84.
100. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010;50:625-63.
101. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008;47:303-27.

93 INFECTIONS PARASITAIRES GRAVES

Jean-Marie SAÏSSY, Noureddine DRISSI-KAMILI et Jean-Étienne TOUZE

Les maladies parasitaires peuvent occasionner des complications graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Le paludisme grave à *Plasmodium falciparum* est l'éventualité la plus fréquente et la plus redoutable d'entre elles. D'autres affections sont susceptibles d'induire des complications viscérales graves justiciables d'un recours à la réanimation (Tableau 93-I). Leur gravité est en majeure partie liée à une localisation viscérale. Certaines sont attendues, car la complication et la sévérité de la maladie s'intègrent dans l'histoire naturelle du parasite. Plus rarement, le parasite peut s'égarer, se localiser au sein d'un viscère, et induire ainsi une complication grave. L'atteinte cardiaque ou cérébrale conditionne alors souvent le pronostic. La troisième situation est celle de la rencontre de l'agent pathogène avec un hôte immunodéficient. C'est le cas, en particulier, des patients porteurs d'une infection VIH ou suivant une chimiothérapie. La dernière éventualité est la gravité induite par un traitement antiparasitaire ou liée à une réaction de l'hôte à l'infection parasitaire. Celui-ci est soit secondaire à une hyperéosinophilie importante et prolongée telle que l'on peut le voir dans certaines helminthiases tissulaires, ou la conséquence d'une lyse brutale du parasite sous l'effet d'un traitement par exemple.

Paludisme grave

Le paludisme à *P. falciparum*, seul paludisme potentiellement mortel, est responsable du décès de 1, 5 à 2, 7 millions de personnes par an dans le monde. Les personnes les plus vulnérables sont les personnes non immunes vivant en zone d'endémie, les enfants entre 6 mois et 4 ans, essentiellement, mais aussi celles vivant habituellement en dehors d'une zone d'endémie, qui deviennent des victimes potentielles lors de séjours en zone endémique [1]. Chez ces patients, la symptomatologie peut débuter parfois après le retour en zone non impaludée, faisant parler de paludisme d'importation [2].

Chaque année, près de 5000 cas de paludisme d'importation à *P. falciparum*, dont 80 % contractés en Afrique inter-tropicale, sont dénombrés en France [2], responsables d'une vingtaine de décès, dont 1 ou 2 chez des enfants [3].

Définition

Classiquement pour les auteurs francophones, le paludisme grave était synonyme d'accès perniceux palustre, alors que les auteurs anglo-saxons préféraient le terme de *cerebral malaria*. Aujourd'hui, le paludisme grave doit être défini comme un syndrome de dysfonction(s) d'organe(s) et/ou de dysfonction(s) métabolique(s), secondaires à la présence intra-érythrocytaire de *P. falciparum* [4, 5].

Physiopathologie

Les défaillances d'organes qui caractérisent le paludisme grave ne se limitent pas au neuropaludisme (*cerebral malaria*) et font intervenir à la fois le parasite et l'hôte.

Le cycle de *P. falciparum* chez l'homme, en particulier son passage intra-érythrocytaire, est responsable de la séquestration des hématies parasitées au niveau des capillaires et des veinules postcapillaires. La séquestration érythrocytaire serait responsable d'une ischémie tissulaire pouvant expliquer la symptomatologie du paludisme grave [6].

Mais la présence de *P. falciparum* dans l'organisme humain est également responsable d'une réaction inflammatoire non spécifique qui peut devenir excessive, inadaptée puis totalement autonome, pouvant également expliquer les dysfonctions d'organes [7].

Ces phénomènes mécaniques et inflammatoires ne sont pas contradictoires, ils sont en fait les différents modes d'expression de la présence du parasite dans l'hématie et se rejoignent en particulier par le biais de l'activation endothéliale et la sécrétion de monoxyde d'azote [8].

Aspects cliniques

Un accès palustre simple dure 5 à 10 jours, il a une période d'incubation, habituellement de 9 à 14 jours, et précède toujours une forme grave. Le tableau clinique est non spécifique avec hyperthermie, céphalées, myalgies, nausées, vomissements. Il est souvent trompeur par l'inconstance de la fièvre. Le diagnostic est difficile en l'absence de notion de séjour en zone d'endémie. Non traité efficacement, l'évolution vers une forme grave est souvent marquée par une accentuation de la fièvre, des céphalées et surtout l'apparition de troubles de la conscience et d'un subictère [2].

La phase d'état est caractérisée par l'association d'un syndrome infectieux persistant parfois masqué par un traitement symptomatique avec défaillance d'une ou plusieurs grandes fonctions et/ou métabolique [4, 5].

Tableau 93-I Principales parasitoses graves à l'exclusion du paludisme.

Parasitoses graves	*Agent pathogène*	*Complications*	*Diagnostic*	*Traitement antiparasitaire*
		Parasitoses attendues		
Trypanosomose africaine	*T. gambiense, T. rhodesiense*	Méningo-encéphalite	Examen du LCR	Melarsoprol (Arsobal®) Fexinidazole
Trypanosomose américaine	*T. cruzi*	Myocardite, cardiomyopathie Anévrysme VG	Échocardiographie, IRM cardiaque	–
Amœbose	*E. hystolytica*	Abcès amibiens multiples Tamponnade, Péritonite	Sérologie (IFI) Liquide purulent, aspect chocolat	Métronidazzole (Flagyl®) : 25 mg/kg/j/7 j
Neurocysticercose	*T. solium*	Enkystement cérébral : syndrome déficitaire, crises comitiales Hypertension intracrânienne	Tomodensitométrie	Praziquantel (Biltrice®) : 40 mg/kg/j/3 semaines Albendazole (Zentel®): 15 mg/kg/j/15 j
		Parasitoses égarées		
Schistosomoses	*S. mansoni, S. haematobium* *S. japonicum*	Hypertension artérielle pulmonaire Hypertension intracrânienne	Biopsies bronchiques Sérologie (IFI)	Praziquantel (Biltricide®) : 40 mg/kg/j/3 semaines
Trichinelloses	*Trichinella spiralis*	Myocardite aiguë Encéphalite	Sérologie (ELISA)	Albendazole (Zentel®) : 15 mg/kg/j/15j
Angiostrongyloïdose	*Angiostrongylus cantonensis*	Méningite, méningo-encéphalite		Association prednisone-albendazole
Toxocarose	*Toxocara cani, cati*	Défaillance multiviscérale	Sérologie (IFI, ELISA)	
Échinococcose	*Echinococcus granulosus*	Kystes intracardiaques, rupture intrapéricardique ou intracavitaire	Échocardiographie, tomodensitométrie	Albendazole (Zentel®) : 15 mg/kg/j/15j
		Parasitoses opportunistes		
Pneumocystose	*Pneumocystis carinii*	SDRA	Prélèvements d'expectorations induites, LBA	Cotrimoxazole (Bactrim forte®) : 2 amp/12 h
Toxoplasmose	*Toxoplasma gondii*	Hypertension intracrânienne Myocardite aiguë	Tomodensitométrie Sérologie (IFI) Test thérapeutique	Sulfadiazine (4 g) + pyrimethamine 100 mg J1, puis 50 mg, 4-6 sem
Cryptosporidiose	*Cryptosporidium parvum*	Gastro-entérite sévère avec déshydratation	Examen parasitologique des selles	–
Strongyloïdose	*Strongyloides stercolaris*	Anasarque, atteinte multiviscérale	Hyperéosinophilie inconstante Excrétion intermittente de larves dans les selles	Ivermectine (Stromectol®) : 200 mg/kg

LBA : lavage broncho-alvéolaire ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; VG : ventricule gauche.

Dysfonctions d'organe

Les troubles de la conscience sont de profondeur très variable, un état d'obnubilation, un coma vigil, étant plus fréquents qu'un coma vrai [9]. Les convulsions sont rares [2, 5].

La symptomatologie respiratoire à l'admission se résume le plus souvent à un encombrement bronchique aspécifique. Il existe parfois un œdème pulmonaire interstitiel radiologique, première manifestation de l'œdème pulmonaire palustre, œdème non hémodynamique, qui se révèle parfois bruyamment après instauration d'un remplissage vasculaire initial jugé excessif [10].

L'ictère est quasi-constant chez l'adulte. Il s'agit d'un ictère mixte, par hémolyse mais aussi par altération des fonctions de conjugaison hépatique et d'élimination biliaire [5].

Une hypotension artérielle par hypovolémie est constante alors que la fonction myocardique est remarquablement conservée et le profil hémodynamique le plus souvent de type hyperkinétique. Un état de choc réalisant la classique *algid malaria* est plus rare [11]. Une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle cédant à la réhydratation est constante. Une insuffisance rénale aiguë organique est plus rare, bien que sa fréquence semble en progression. De type tubulo-interstitiel, elle est multifactorielle, faisant intervenir : la cyto-adhérence, un état de choc, une hémolyse, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), une rhabdomyolyse [12].

L'anémie est obligatoire au cours du paludisme grave, par une hémolyse ou mauvaise régénération médullaire. Elle est en règle modérée, avec hyperleucocytose modérée. Elle a tendance à s'aggraver du fait de l'hémolyse persistante et de la fragilisation des hématies. Une anémie grave avec état de choc et insuffisance rénale aiguë doit faire rechercher une hémolyse aiguë

intravasculaire réalisant la classique fièvre bilieuse hémoglobinurique qui n'est pas une forme de paludisme grave mais une réaction immuno-allergique chez des sujets prenant une prophylaxie irrégulière par des antipaludiques comme la quinine.

La coagulation est en général peu perturbée. Une thrombopénie isolée et modérée est habituelle dans l'accès palustre à *P. falciparum* et *P. vivax*. Une thrombopénie sévère, souvent inférieure à 20 G/L, est fréquente au cours du paludisme grave. Son mécanisme serait de nature immunologique. Bien que rare, la réalité de la CIVD ne peut cependant être contestée [2, 5].

Dysfonctions métaboliques

L'acidose métabolique est un facteur de mauvais pronostic. Il s'agit essentiellement d'une acidose lactique par anoxie tissulaire, la part des lactates libérés par le métabolisme anaérobie parasitaires et érythrocytaire apparaissant limitée [13].

L'hypoglycémie à l'admission serait due à une défaillance de la néoglycogenèse hépatique, et plus accessoirement à une surconsommation de glucose par le parasite. Elle est rare chez l'adulte, plus fréquente chez l'enfant et la femme enceinte. Son diagnostic peut être difficile, car sa symptomatologie est identique à celle du neuropaludisme. Une hypoglycémie sévère peut apparaître après mise en œuvre du traitement par la quinine qui possède une action insulinosécrétrice importante [14].

Diagnostic de paludisme grave

Diagnostic de paludisme à *P. falciparum*

La thrombopénie est fréquente chez l'adulte comme chez l'enfant, elle a une bonne valeur d'orientation dans un contexte épidémiologique et clinique évocateur.

Le diagnostic parasitologique est une urgence. La démarche diagnostique idéale doit associer l'examen microscopique d'un frottis sanguin et d'une goutte épaisse. En cas de résultat négatif dans un contexte clinique évocateur, ces examens seront suivis par un test de diagnostic rapide (HRP-2 + pLDH) (Figure 93-1). Les résultats doivent être rendus dans un délai maximum de 2 heures [2].

Diagnostic de paludisme grave : critères de paludisme grave

CRITÈRES DE L'OMS

L'OMS a défini en 2000 le paludisme grave comme la présence de formes asexuées de *P. falciparum* dans le sang associée à un ou plusieurs critères, cliniques ou biologiques (Tableau 93-II). Ces critères ont l'avantage de porter un diagnostic de paludisme grave sur des éléments purement cliniques [1].

QUELLE EST LA PERTINENCE DES CRITÈRES DE L'OMS DANS LE PALUDISME D'IMPORTATION ?

Ces critères résultent d'études réalisées en zone d'endémie. Leur pertinence concernant le paludisme grave d'importation reste controversée, leur imprécision n'en faisant pas de véritables critères de « paludisme de réanimation ».

La révision 2007 de la Conférence de consensus de 1999 a défini des critères de paludisme grave, inspirés de ceux de l'OMS, mais plus adaptés à la prise en charge dans un contexte de soins européens [2] (Tableau 93-III).

Les critères de gravité sont les mêmes chez l'enfant que chez l'adulte, hormis pour l'hypotension artérielle et l'insuffisance rénale, définies selon l'âge de l'enfant (hypotension artérielle : PAS < 60 mmHg avant l'âge de 5 ans, PAS < 80 mmHg après 5 ans ; insuffisance rénale : diurèse < 12 mL/kg/24 h, ou créatininémie élevée pour l'âge). Une hyperparasitémie isolée n'a pas de valeur pronostique.

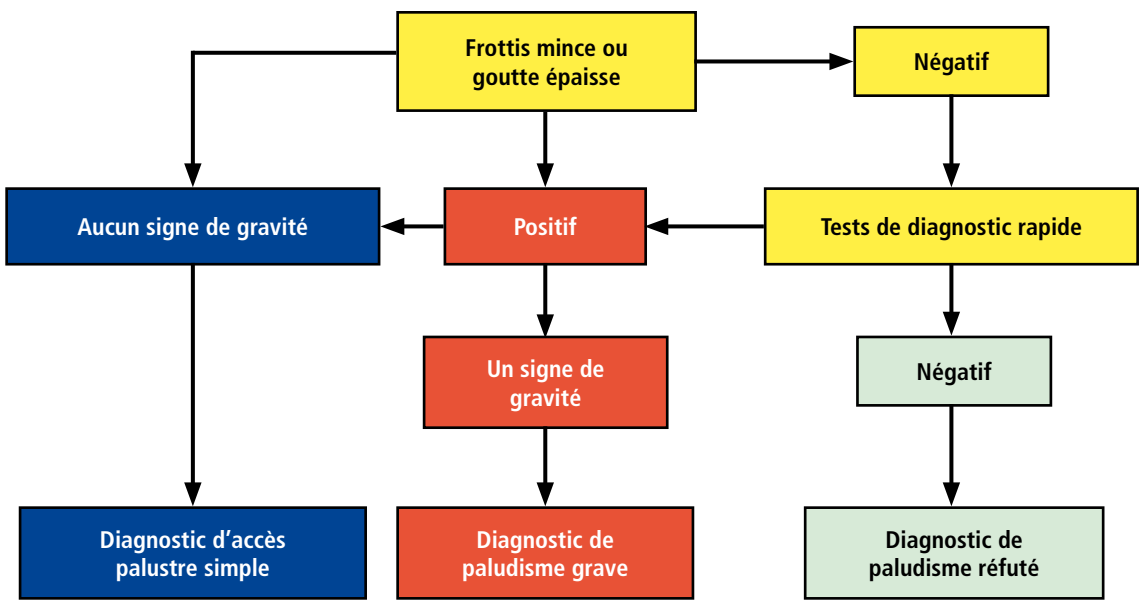


Figure 93-1 Diagnostic biologique et clinique de paludisme grave.

Tableau 93-II Critères de paludisme grave de l'OMS en 2000.

Critères cliniques
Prostration : extrême faiblesse
Trouble de la conscience : score de Glasgow modifié* < 10
Convulsions répétées : au moins 2 par 24 heures
Détresse respiratoire : respiration acidosique
Collapsus cardiovasculaire : pression artérielle systolique < 80 mmHg avec signes périphériques d'insuffisance circulatoire
Œdème pulmonaire : définition radiologique
Ictère : ictère clinique ou bilirubinémie totale > 50 µmol/L
Saignement anormal : définition purement clinique
Hémoglobinurie macroscopique : urines foncées avec bandelette urinaire positive**
Critères biologiques
Acidose : bicarbonates < 15 mmol/L + pH < 7,35
Hyperlactatémie : lactates plasmatiques > 5 mmol/L
Hyperparasitémie : parasitémie ≥ 4 % chez le non immun
Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/L (< 0,4 g/L)
Anémie sévère : hématocrite < 20 % ou hémoglobine plasmatique < 7 g/dL
Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol/L (> 3,0 mg/dL) avec diurèse < 400 mL par 24 h après réhydratation

* Le score de Glasgow modifié est coté de 3 à 14 par suppression de l'item « réponse motrice non orientée à la douleur ».
** Bandelette urinaire détectant la présence semi-quantitative d'hémoglobine et/ou de myoglobine.

Traitement

Tout patient porteur d'un paludisme *à P. falciparum, et* qui présente au moins un critères de gravité, que ce soit à l'admission ou secondairement, doit être immédiatement évalué avec le réanimateur.

Au terme de cette évaluation, le patient adulte sera hospitalisé en unité de réanimation en cas de coma (score de Glasgow < 11), de convulsions répétées, de défaillance respiratoire ou cardiocirculatoire, d'acidose métabolique et/ou d'hyperlactatémie, d'hémorragie grave, d'insuffisance rénale imposant l'épuration extrarénale, d'hyperparasitémie isolée marquée (> 15 %).

Il sera admis en unité de surveillance continue (ou post-réanimation), ou en unité de médecine selon les spécificités locales en cas de simple confusion/obnubilation, de convulsion isolée, d'hémorragie mineure, d'ictère franc isolé, d'hyperparasitémie isolée (en règle de 10 à 15 %), d'insuffisance rénale modérée, d'anémie isolée bien tolérée. Dans ce type d'unité, pourront aussi être pris en charge initialement les patients sans signe de gravité stricto sensu mais fragiles : patient âgé, patient avec comorbidités, infection bactérienne associée, voire patient nécessitant un traitement par quinine IV quelle qu'en soit la raison (vomissements, femme enceinte...).

En l'absence de données disponibles en France sur la valeur pronostique de chaque critère de gravité, la prudence doit conduire à transférer en réanimation tout enfant présentant un des critères cliniques de gravité.

Traitement étiologique

Il nécessite l'utilisation par voie intraveineuse de schizonticides puissants et rapidement efficaces. Dès lors que le diagnostic de paludisme grave est posé, l'instauration de ce traitement doit se faire dans l'heure [2].

TRAITEMENT PAR LA QUININE ET SURVEILLANCE SPÉCIFIQUE

La quinine injectable reste l'antipaludique schizonticide de référence. Afin d'éviter toute confusion et tout risque de sous- ou de surdosage, la posologie doit être exprimée en équivalence-base : quinine-base en cas d'utilisation de quinine seule, ou alcaloïdes-base en cas d'utilisation d'association de sels d'alcaloïdes.

Spécialités disponibles en France Quinimax®, pour usage en perfusion intraveineuse en ampoule de 1, 2, 4 mL, correspondant respectivement à 125, 250, 500 mg. Il contient 125 mg d'alcaloïdes-base par mL.

Surquina®, en ampoules de 1 mL et 2 mL, contenant 245 mg de quinine-base par mL. La quinine est sous forme de chlorhydrate.

Protocole d'utilisation de la quinine Malgré une méta-analyse qui n'a pas montré de supériorité de la dose de charge au cours du paludisme grave [15], celle-ci est recommandée chez l'adulte, afin d'obtenir le plus précocement une quininémie efficace sur *P. falciparum* [2]. La dose de charge est de 16 mg/kg, perfusée en 4 heures dans du sérum glucosé à 5 ou 10 %. La dose d'entretien de 24 mg/kg par 24 heures est débutée 4 heures après la fin de la dose de charge. Elle sera administrée soit de façon discontinue (8 mg/kg sur 4 heures minimum, toutes les 8 heures), soit de façon continue (24 mg/kg sur 24 heures au pousse-seringue électrique). La durée totale du traitement doit être de 7 jours, le relais per os pouvant être envisagé à partir de la 72e heure, si la voie digestive est fonctionnelle. Après un traitement complet par la quinine, il est inutile de reprendre une éventuelle chimioprophylaxie antérieure.

En raison d'un risque de cardiotoxicité accru, un traitement antérieur à l'hospitalisation par quinine à dose curative (dans les 2 jours précédents), par halofantrine ou par méfloquine (si la dernière prise date de moins de 12 heures), ainsi qu'un allongement de l'espace QT corrigé (QTc) > 25 %, contre-indiquent la dose de charge.

Chez la femme enceinte, la quinine doit être utilisée aux mêmes doses mais il existe un risque majoré d'hypoglycémie. La quinine n'a pas d'effet abortif. En l'absence de données chez le grand obèse (> 120 kg) et par précaution, la dose de charge ne doit pas dépasser 1500 à 1800 mg et la dose d'entretien 2500 à 3000 mg par 24 h.

Chez l'enfant la quinine intraveineuse reste le traitement de référence mais la dose de charge, discutée en raison de l'absence de bénéfice démontré pour le pronostic et du risque de toxicité, n'est pas recommandée.

Les seules contre-indications absolues à l'emploi de la quinine sont les antécédents de fièvre bilieuse hémoglobinurique, d'hypersensibilité à la quinine et les troubles du rythme/conduction graves (ces situations relevant idéalement d'un traitement parentéral par dérivés de l'artémisinine).

Un contrôle quotidien de la quinine plasmatique totale pendant une durée minimale de 72 heures est recommandé. La quininémie plasmatique efficace est comprise entre 10 et 12 mg/L (30 à 36 mmol/L). Le contrôle de la 72e heure est indispensable pour évaluer un sous- ou un surdosage. Au cours de l'insuffisance hépatique et de l'insuffisance rénale, la surveillance de la quininémie est indispensable durant toute la durée du traitement.

Tableau 93-III Critères de paludisme grave d'importation de l'adulte en France en 2007.

Critères cliniques
Toute défaillance neurologique incluant : – obnubilation, confusion, somnolence, prostration – coma avec score de Glasgow < 11
Toute défaillance respiratoire incluant : – si VM ou VNI : PaO_2/FiO_2 < 300 mmHg – si non ventilé PaO_2 < 60 mmHg et/ou SpO_2 < 90 % en air ambiant et/ou FR > 32/mn Signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires
Toute défaillance cardiocirculatoire incluant : – pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire – patient recevant des drogues vaso-actives quel que soit le chiffre de pression artérielle Signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension
Convulsions répétées : au moins 2 par 24 h
Hémorragie : définition clinique
Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L
Hémoglobinurie macroscopique
Critères biologiques
Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dL, hématocrite < 20 % ou hémoglobine plasmatique < 5 g/dL
Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/L (< 0,4 g/L)
Acidose : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/L)
Toute hyperlactatémie : dès que la limite supérieure de la normale est dépassée a fortiori si lactate plasmatique > 5 mmol/L
Hyperparasitémie : dès que parasitémie > 4 %, notamment chez le non immun (selon les contextes les seuils de gravité varient de 4 à 20 %)
Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol/L ou urée sanguine > 17 mmol/L et diurèse < 400 mL par 24 h malgré réhydratation

FR : fréquence respiratoire ; VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive.

Un électrocardiogramme avec mesure du QRS et du QTc doit être pratiqué avant et quotidiennement durant toute la durée du traitement.

Un contrôle de la glycémie est nécessaire toutes les heures durant la dose de charge, puis toutes les quatre heures.

La surveillance de la parasitémie est souhaitable jusqu'à sa négativation.

PLACE DES DÉRIVÉS INJECTABLES DE L'ARTÉMISININE (ARTÉMÉTHER ET ARTÉSUNATE)

La quinine reste efficace, mais des souches résistantes sont apparues en Asie du Sud-Est. De plus la quinine, responsable d'épisodes hypoglycémiques, est contre-indiquée en cas d'antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique. Ces différents éléments ont conduit les chercheurs à partir de 1972 à s'intéresser à l'artémisinine ou qinghaosu principal composant du qinghao (*Artemisia annua*), plante dont les feuilles sont utilisées en Chine pour leur efficacité sur les fièvres. Parmi les dérivés de l'artémisinine, deux sont utilisables par voie parentérale dans le traitement du paludisme grave, l'artéméther et l'artésunate.

Artéméther Une méta-analyse n'a pas montré de gain de l'artéméter sur la mortalité [16]. Le schéma thérapeutique actuel comprend une injection intramusculaire de 1, 6 mg/kg/12 h le premier jour, puis toutes les 24 heures les 4 jours suivants.

En France l'arthéméther (Paluther®) est utilisé grâce à une ATU nominative en traitement de forme résistante à la quinine, de paludisme contracté dans une zone de résistance à la quinine, et chez les patients présentant une fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Artésunate Une étude randomisée réalisée en Asie du Sud-Est [17], comparant l'artésunate (2, 4 mg/kg à l'admission, à 12 heures, 24 heures puis toutes les 24 heures jusqu'à ce qu'un relais per os soit possible) à la quinine, a montré une baisse significative de mortalité (15 % versus 22 %) et des épisodes hypoglycémiques (< 1 % versus 3 %) [18]. Une méta-analyse a montré un gain de l'artéméther sur la mortalité [19]. Malheureusement, bien qu'utilisé en Asie du Sud-Est depuis 20 ans, l'artésunate injectable n'est pas utilisé en France.

PLACE DES ANTIBIOTIQUES ET DES TRAITEMENTS ADJUVANTS

Antibiotiques spécifiques Parmi les nombreux antibiotiques qui ont une activité antiplasmodiale, seules la doxycycline (Vibraveineuse® 100 mg par voie intraveineuse toutes les 12 heures ; indication hors AMM) et, chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte, la clindamycine (Dalacine® 10 mg/kg toutes les 8 heures, indication hors AMM) sont proposées comme traitement adjuvant et synergique en présence d'une sensibilité diminuée à la quinine, en particulier chez des patients provenant de zones particulières de l'Asie du Sud-Est ou de la forêt amazonienne [2].

Traitements adjuvants Il n'existe actuellement aucun argument qui justifie l'utilisation de l'exsanguinotransfusion dans le paludisme grave d'importation. Une corticothérapie à forte dose dans un but anti-œdémateux et/ou anti-inflammatoire n'est pas recommandée.

Traitement symptomatique des défaillances viscérales et surveillance

La prise en charge du coma comprend la recherche d'une hypoglycémie, une intubation précoce, la prévention de l'œdème cérébral et des lésions secondaires, notamment par la correction de toute hyponatrémie. Un EEG et une imagerie cérébrale doivent être réalisés en cas de signe focal ou de coma mal expliqué. Un traitement anticonvulsivant préventif systématique n'est pas recommandé.

Une déshydratation doit être corrigée par des solutés cristalloïdes. La prise en charge d'un état de choc inclut l'utilisation de l'hémisuccinate d'hydrocortisone. En cas de choc et/ou d'acidose métabolique, la recherche d'une co-infection bactérienne (présente dans 30 à 50 % des cas) et l'instauration très précoce d'une antibiothérapie probabiliste intraveineuse à large spectre (céphalosporines de 3e génération, pipéracilline-tazobactam...) sont indispensables. L'utilisation de la protéine C activée doit être discutée au cas par cas.

La prise en charge de l'œdème pulmonaire lésionnel est celle du syndrome de détresse respiratoire aiguë. Une insuffisance rénale oligo-anurique qui persiste après réhydratation nécessite la mise en place d'une épuration extrarénale. En cas d'hémorragie associée à une CIVD, la transfusion de plasma frais congelé

est recommandée. En cas de thrombopénie, la transfusion de plaquettes est indiquée lors d'un saignement significatif. En l'absence d'hémorragie, elle se discutera pour des thrombopénies inférieures à 10 à 20 000/mm^3.

Conclusion

La mortalité du paludisme grave d'importation traité en réanimation reste élevée, elle varie de 10 à 30 % selon les séries. En France, elle était de 12,6 % entre 2002 et 2004 [2]. Une étude prospective multicentrique réalisée entre 2000 et 2006 recensait 400 formes graves avec 10,5 % de décès. En analyse mulitvariée, les facteurs de gravité associés au décès hospitalier étaient l'âge, le score de Glasgow et la parasitémie [20].

L'amélioration du pronostic passe par une prise en charge plus précoce, mais également par une meilleure prophylaxie et la recherche systématique d'une origine palustre en présence d'un accès fébrile au retour d'un séjour en zone d'endémie.

Autres parasitoses graves

Parasitoses attendues

Trypanosomose

TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE OU MALADIE DU SOMMEIL

Elle revient en force dans de nombreux pays d'Afrique intertropicale avec l'abandon progressif des programmes de lutte, l'instabilité politique et la recrudescence des conflits armés dans ces régions. Si la forme chronique provoquée par *Trypanosoma brucei gambiense* (*T.b.g.*) ne pose guère de problèmes de réanimation à l'exception des phases méningo-encéphalitiques avancées, il n'en est pas de même avec la THA à *T.b. rhodesiense* (*T.b.r.*) qu'il est possible d'observer en Europe chez des touristes ayant séjourné en Afrique de l'Est. Le tableau clinique est habituellement grave, avec un tableau infectieux sévère très évolutif et une atteinte précoce du SNC caractérisée par une somnolence, des déficits sensitivomoteurs, un syndrome cérébelleux et des troubles de la déglutition [21].

TRYPANOSOMIASE AMÉRICAINE OU MALADIE DE CHAGAS

Liée à *Trypanosoma cruzi*, elle sévit en Amérique du Sud. Elle est responsable d'une myocardite aiguë précoce, souvent latente, contemporaine de la phase d'invasion, et d'une myocardiopathie chronique tardive qui fait toute la gravité de cette infection [21]. Elle associe des troubles conductifs, des troubles non spécifiques de la repolarisation, des troubles du rythme et une altération de la contractilité ventriculaire gauche globale ou segmentaire avec constitution fréquente d'anévrysme ventriculaire qui peuvent être le point de départ d'accidents cérébraux emboliques [22]. Le traitement antiparasitaire est à ce stade inefficace, car les complications viscérales sont d'origine auto-immune.

Amœbose tissulaire à *E. histolytica*

L'amibiase à *E. histolytica* peut être responsable de complications tissulaires graves. La localisation hépatique est la plus fréquente. Dans sa forme la plus sévère, on observe des abcès multiples dont la rupture est possible soit en péritoine libre occasionnant un tableau abdominal aigu avec état de choc, soit dans le péricarde lorsque les abcès siègent au niveau du lobe gauche. Dans la plupart des cas, le tableau clinique est celui d'une tamponnade nécessitant une péricardocentèse en urgence. Plus rarement, le filtre hépatique peut être franchi et une embolisation cérébrale a pu être décrite. Elle s'effectue préférentiellement dans les territoires hémisphériques. La rupture des abcès amibiens cérébraux est exceptionnelle.

Cestodoses larvaires

NEUROCYSTICERCOSE

C'est un problème de santé publique dans les pays consommateurs de viande de porc (Asie, Inde, Océan indien, Madagascar). Elle est consécutive à l'ingestion de larves de *Tænia solium* présents dans des aliments souillés par des matières fécales humaines infectées. C'est en particulier le cas après ingestion de viande de porc ladre crue ou mal cuite. Les œufs, en impasse parasitaire, se transforment en larves cysticerques (*Cysticercus cellulosae*). L'enkystement des larves au niveau cérébral est à l'origine des manifestions neurologiques dont l'expression diffère selon la localisation [23]. Il peut s'agir de manifestions déficitaires ou de crises comitiales. Des localisations intraventriculaires responsables d'hypertension intracrânienne sont observées dans 10 à 20 % des cas.

CÉNUROSE

Liée à l'infection humaine par l'ingestion d'un tænia du sous-genre *Multiceps*, elle est observée en Afrique subsaharienne dans des régions d'élevage d'ovins. Le parasite en impasse parasitaire peut se localiser à l'étage cérébral, préférentiellement au niveau de la fosse postérieure. Les manifestions neurologiques sont la conséquence du processus expansif intracérébral.

Parasitoses égarées

Schistosomoses

De rares observations de cœur pulmonaire aigu d'évolution mortelle ont pu être rapportées [24]. Le tableau clinique est en tout point comparable à celui d'une embolie pulmonaire grave. Le diagnostic est difficile en zone d'endémie en l'absence de méthodes diagnostiques sérologiques. Seuls les prélèvements anatomiques (biopsies étagées des éperons bronchiques ou biopsie pulmonaire), dont il convient de mesurer la dangerosité en présence d'une hypertension artérielle pulmonaire importante, apportent un argument de certitude. Les lésions anatomiques sont caractérisées par un granulome inflammatoire péri-ovulaire constitué d'un infiltrat inflammatoire avec des cellules géantes. Des localisations cérébrales liées à la migration aberrante des œufs ont été exceptionnellement rapportées avec *S. japonicum*.

Trichinelloses

Helminthiase invasive liée à *Trichinella spiralis*, la trichinellose survient après la consommation de viandes parasitée consommée crue ou peu cuite. Des formes graves parfois mortelles ont été observées lors d'infestation massive. Elles se traduisent par une atteinte méningo-encéphalitique avec une hypercytose du liquide céphalorachidien (LCR) constituée de polynucléaires éosinophiles. Une myocardite est parfois observée. Elle se traduit par un tableau

clinique pouvant prêter le change avec un syndrome coronaire aigu (modifications électriques évocatrices d'une ischémie ou d'une nécrose récente, élévation de la troponine et des enzymes cardiaques). Une hyperéosinophilie est constamment retrouvée [25].

Toxocarose ou *larva migrans* viscérale

La toxocarose humaine est une impasse parasitaire due à *Toxocara cati* ou *cani* contractée par voie digestive. Cette helminthiase peut être responsable de formes graves en cas d'ingestion massive d'œufs. Le tableau clinique est celui d'une hépatomégalie fébrile et d'un asthme parfois sévère associé à des infiltrats pulmonaires.

Angiostrongyloïdose ou méningite à éosinophiles

Liée à un nématode, *Angiostrongylus cantonensis*, l'affection est endémique dans les zones du Pacifique, dans l'Océan indien, les Caraïbes et en Asie du Sud-Est. L'angiostrongyloïdose, habituellement bénigne, peut dans de rares cas être grave, en particulier chez l'enfant, avec l'installation d'une méningo-encéphalite dont l'évolution est souvent mortelle ou compliquée de séquelles motrices définitives [26]. Le diagnostic orienté par le contexte épidémiologique est étayé par la découverte d'une hyperéosinophilie associée à une hypercytose du LCR constituée principalement de polynucléaires éosinophiles.

Échinococcocose

L'hydatidose myocardique est observée le plus souvent en zone sahélienne et dans les pays du Maghreb. Elle se développe dans la paroi du ventricule gauche, plus rarement dans le septum, le ventricule droit ou les oreillettes. Le kyste de siège péricardique ou sous-endocardique peut se rompre dans le péricarde ou dans la cavité ventriculaire occasionnant une tamponnade dans le premier cas et une mort subite dans le second [27]. Une dissémination métastatique à distance est possible à partir de la localisation cardiaque endocavitaire.

Parasitoses opportunistes

Pneumocystose

L'infection à *Pneumocystis carinii* inaugure souvent l'entrée dans le SIDA. La maladie s'installe progressivement avec une toux, une gêne respiratoire et une fièvre évoluant en quelques semaines vers un syndrome de détresse respiratoire aigu avec hypoxie-hypocapnie, conséquence d'un effet shunt. Le diagnostic est apporté par la mise en évidence du parasite grâce à des colorations argentiques (coloration de Gomori-Grocott) dans le produit d'expectorations induites ou d'un lavage broncho-alvéolaire. L'évolution est souvent favorable avec les traitements antiparasitaires actuellement préconisés (cotrimoxazole, eséthionate de pentamidine, atovaquone, primaquine, association clindamycine + primaquine). Le traitement symptomatique repose sur l'oxygénothérapie adaptée à l'hématose et sur la corticothérapie.

Toxoplasmose

La toxoplasmose liée à *Toxoplasma gondii* peut entraîner chez l'immunodéprimé une atteinte grave du système nerveux central. Celle-ci se traduit par de la fièvre, des céphalées vives et l'installation d'un tableau d'hypertension intracrânienne. Ce tableau correspond à une abcédation d'un kyste cérébral ou à une encéphalite.

Une localisation cardiaque est parfois observée au cours du SIDA. Elle peut se manifester par une myopéricardite aiguë ou par une cardiomyopathie avec altération de la contractilité et évolution vers l'insuffisance cardiaque [28].

Cryptosporidiose

Due à *Cryptosporidium parvum*, elle occasionne chez le sujet immunodéficient (infection VIH en particulier) un syndrome diarrhéique sévère responsable de désordres hydro-électrolytiques. Aucune molécule antiparasitaire n'ayant fait la preuve de son efficacité, le traitement repose sur la réhydratation parentérale dans les formes graves.

Anguillulose maligne

Elle est liée à une infection massive par *Strongyloides stercolaris*, c'est la seule helminthiase opportuniste susceptible de se disséminer et de devenir maligne chez les sujets immunodéficients (infection HTLV1 ou VIH/SIDA). Dans ce contexte, elle peut être responsable d'une anasarque et d'une défaillance multiviscérale souvent mortelle. C'est dire toute l'importance d'un traitement préventif par Ivermectine® (200 mg/kg) avant tout traitement immunosuppresseur ou cytostatique lorsqu'il existe un antécédent de séjour tropical.

Complications liées à la réaction de l'hôte ou secondaires au traitement

Conséquences de l'hyperéosinophilie

Au cours de certaines helminthiases tissulaires, où une hyperéosinophilie importante et prolongée est habituelle, des complications viscérales ont été rapportées. Il s'agit le plus souvent de myocardites graves évoluant vers un choc cardiogénique ou une cardiomyopathie dilatée hypokinétique. La pathogénie implique la cytotoxicité des constituants granulaires du polynucléaire éosinophile (*major basic protein*, protéine cationique) [18].

Une évolution favorable a pu être obtenue dans quelques cas après l'instauration d'une corticothérapie intensive et précoce et/ou le recours à une transplantation cardiaque [29, 18]. En zone d'endémie helminthique, l'endocardite pariétale chronique ou fibrose endomyocardique de Davies pourrait s'inscrire dans un continuum évolutif où la myocardite aiguë serait l'étape initiale.

Complications iatrogènes

TOXICITÉ CARDIAQUE DES ANTIPARASITAIRES

La chloroquine à fortes doses (> 3 g en prise unique) induit des troubles du rythme cardiaque graves à type de torsades de pointe. C'est le cas notamment lorsqu'elle est prise dans le contexte d'une autolyse ou lors d'une ingestion accidentelle chez l'enfant.

Les amino-alcools prescrits à fortes doses (quinine, halofantrine, méfloquine) altèrent la repolarisation ventriculaire en allongeant l'intervalle QT de l'électrocardiogramme. Cet effet est particulièrement marqué avec l'halofantrine, même aux doses recommandées. Cette molécule a été responsable d'accidents cardiaques graves (troubles rythmiques ventriculaires graves à type de torsades de pointe) et des cas de morts subites rapportés dans la littérature [30]. Ces effets adverses ont entraîné le retrait de cet antipaludique du traitement de première ligne de l'accès palustre.

Des troubles conductifs létaux ont été rapportés au cours de l'administration intraveineuse d'alpha-difluorométhylornithine (éflornithine).

CONSÉQUENCES DES LYSES PARASITAIRES

Des tableaux d'encéphalopathies aigus ont été décrits lors du traitement des filarioses à *Loa loa*. Le mécanisme serait immuno-allergique avec un conflit antigène-anticorps induit par une destruction brutale des parasites par la diiethyl-carbamazine ou l'ivermectine. Un tableau de choc anaphylactique précédé de manifestations allergiques (urticaire, prurit, troubles digestifs) peut être observé. Ces manifestations doivent être redoutées lorsque la microfilarémie est très élevée.

BIBLIOGRAPHIE

1. World health organization. Severe falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2000;94:1-90.
2. Management et prévention du paludisme d'importation à Plasmodium falciparum. Révision 2007 de la Conférence de consensus 1999. Texte long. Med Mal Infect. 2008;38: 68-117.
3. Hay F, Tréluyer JM, Orbach D, et al. Paludisme grave de l'enfant en réanimation. Enquête nationale 1990-1995. Arch Pédiatr. 2000;7:1163-70.
4. Krishnan A, Karnad DR. Severe falciparum malaria: an important cause of multiple organ failure in Indian intensive care unit patients. Crit Care Med. 2003;31:2278-84.
5. Saïssy JM, Rouvin B, Koulmann P. Severe malaria in intensive care units in 2003. Med Trop. 2003;63:258-66.
6. Ho M, White N.J. Molecular mechanisms of cytoadherence in malaria. Am J Physiol. 1999;276:1231-42.
7. Kwiatowski D, Hill A.V.S, Sambon I, et al. TNF concentration in fatal cerebral, non fatal cerebral and uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. Lancet. 1990;336:1201-4.
8. Doolan DL, Hoffman SL. IL-12 and NK cells are required for antigen-specific adaptive immunity against malaria initiated by CD8+ T cells in the *Plasmodium yoelii* model. J Immunol. 1999;163:884-92.
9. Looareesuwan S, Wilairatana P, Krishna S, et al. Magnetic resonance imagining of the brain in patients with cerebral malaria. Clin Infect Dis. 1995;21:300-9.
10. Gachot B, Wolff M, Nissack G, et al. Acute lung injury complicating imported Plasmodium falciparum malaria. Chest. 1995;108:746-9.
11. Saïssy JM, Seck M, Rouvin B, et al. Hemodynamic aspects and oxygenation variables in severe malaria of adults in Africa. Intensive Care Med. 2000;26:1449-53.
12. Vannaphan S, Walters N, Saengnedsawang T, et al. Factors associated with acute renal failure in severe falciparum [corrected] malaria patients. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2010;41:1042-7.
13. Day NP, Phu NH, Mai NTH, et al. The pathophysiologic and prognostic signifiance of acidosis in severe adult malaria. Crit Care Med. 2000;28:1833-40.
14. White NJ, Warrell DA, Chanthavanich P, et al. Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria. N Engl J Med. 1983;309:61-6.
15. Lesi A, Meremikwu M. High first dose quinine regimen for treating severe malaria (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2004;3:CD 001474.
16. Artemether-quinine meta-analysis group. A meta-analysis using individual patient data of trials comparing artemether with quinine in the treatement of severe falciparum malaria. Trans R Soc Med Hyg. 2001;95:637-50.
17. Dondorp AM, Nosten F, Stepniewska K, et al. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. Lancet. 2005;366:717-25.
18. Touze J.E, Debonne J.M, Scheiner C. Myocardite aiguë nécrosante à éosinophiles. Évolution favorable après transplantation cardiaque. Presse Med 1992;21:565-8.
19. Sinclair D, Donegan S, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2011;16:CD 005967.
20. Bruneel F, Tubach F, Corne P, et al. Severe imported malaria: a cohort study in 400 critically ill adults. PLoS One. 2010;5:e13236.
21. Blum JA, Zell weger MJ, Burri C, Hatz C. Cardiac involvement in African and American trypanosomiasis. Lancet infect Dis. 2008;8:631-41.
22. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. Circulation. 2007;115:1124-31.
23. Bouchaud O. Parasitoses graves du système nerveux central. Réanimation. 2004;13:216-25.
24. Touze JE, Kacou M, Bordahandy R, et al. Cœur pulmonaire aigu bilharzien à *Schistosoma mansoni*. Bull Soc Pathol Exot. 1984;77:666-72.
25. Tint D, Cocuz ME, Ortan OF, et al. Cardiac involvement in trichinellosis: a case of left ventricular thrombosis. Am J Trop Med Hyg. 2009;81:313-6.
26. Tsai HC, Lai PH, Sy C, et al. Encephalitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* after eating Raw frogs mixed with wine as a health supplement. Intern Med. 2011;50:771-4.
27. Neuville M, Grisoli D, Nicoud A, et al. Cardiac hydatidosis. Am J Trop Med Hyg. 2010;83:102-3.
28. Weiss LM, Dubey JP. Toxoplasmosis: a history of clinical observations. Int J Parasitol. 2009;39:895-901.
29. Fourcade L, Heno P, Paule P. Myocardite aiguë et pneumonie à éosinophiles. Évolution favorable au long cours. Arch Mal Cœur Vaisseaux. 2004;1:61-6.
30. Touze JE, Heno P, Fourcade L, et al. The effects of antimalarial drugs on ventricular repolarization. Am J Trop Med Hyg. 2002;67:54-60.

94 INFECTIONS RESPIRATOIRES VIRALES

David SCHNELL, Jérôme LEGOFF et Élie AZOULAY

Les virus respiratoires sont des pathogènes ubiquitaires responsables d'infections respiratoires hautes voire basses chez les patients les plus fragiles. Ces infections, au premier rang desquelles la grippe, représentent un problème majeur de santé publique par leur fréquence et la sévérité des pathologies induites, mais aussi par leur impact socio-économique [1, 2, 3]. Chaque année, on estime que 5 % des adultes et 20 % des enfants dans le monde présenteront un épisode grippal [3]. Ainsi, les virus respiratoires constituent l'une des premières étiologies microbiennes des pneumonies communautaires [4]. Ils sont par ailleurs responsables d'un grand nombre de décompensations de pathologies chroniques cardiaques et respiratoires [1, 2]. La menace d'une nouvelle pandémie virale, bien que réelle et persistante après la récente pandémie grippale, ne doit pas faire sous-estimer les conséquences des viroses saisonnières.

Virus respiratoires

Il n'existe pas de définition clairement établie d'un virus respiratoire. Les virus responsables d'une atteinte respiratoire obligatoire sont généralement considérés comme étant des virus respiratoires. C'est le cas des virus à ARN des familles suivantes : *Orthomyxoviridae* (virus de la grippe humaine), *Paramyxoviridae* (virus respiratoire syncytial [VRS], virus *Parainfluenza* [PIV], et métapneumovirus humain [hMPV]), *Coronaviridae* (coronavirus humains) et *Picornaviridae* (rhinovirus). D'autres virus fréquemment mais non systématiquement responsables d'atteintes respiratoires sont considérés comme étant des virus respiratoires. Il s'agit essentiellement des virus de la famille des *Adenoviridae* (adénovirus) et de certains virus de la famille des *Picornaviridae* (entérovirus non poliomyélitiques).

Les infections respiratoires à virus émergents (virus de la grippe aviaire, nouveaux coronavirus responsable du SRAS, polyomavirus KI et WU, bocavirus, et mimivirus) ainsi que les pneumonies à *Hantavirus*, CMV et *Herpes virus* ne seront pas traitées dans ce chapitre.

Le virus de la grippe humaine est un virus enveloppé à ARN simple brin. Il en existe trois types antigéniques A, B et C [5]. L'enveloppe des virus A et B est porteuse de deux protéines antigéniques : l'hémagglutinine et la neuraminidase. L'hémagglutinine permet la fixation de la particule virale à des glycoprotéines de surface des cellules de l'hôte via des groupements acides sialiques [5]. La neuraminidase permet la libération des nouveaux virions après la réplication et joue ainsi un rôle capital dans la dissémination de l'infection [5]. Le virus C a une protéine unique regroupant les fonctions de l'hémagglutinine et de la neuraminidase : l'hémagglutinine-estérase-facteur de fusion [5]. Les virus de la grippe B et C infectent l'homme et certains mammifères, alors que les virus A sont aussi capables d'infecter de nombreuses espèces d'oiseaux [5].

Le VRS et les PIV 1 à 4 sont des virus enveloppés à ARN simple brin de la famille des *Paramyxoviridae* [6]. Leurs enveloppes portent deux protéines antigéniques de surface, l'une pour la fixation et l'autre pour la fusion avec la membrane de la cellule hôte. La protéine de fixation est la protéine G pour le VRS et une hémagglutinine neuraminidase pour les PIV [6]. La protéine de fusion F est commune aux deux genres et permet l'entrée dans la cellule cible. Les variations antigéniques de la protéine G déterminent deux groupes antigéniques majeurs A et B de VRS. Des variations antigéniques sont aussi observées chez les PIV mais restent sans grandes conséquences immunologiques [6]. Le VRS infectent l'homme et le chimpanzé alors que les PIV n'infectent que l'homme. Plus récemment découvert, le hMPV est un virus de la famille des *Paramyxoviridae* dont le génome et la structure sont très proches de ceux du VRS [7]. Il partage avec ce virus les mêmes protéines antigéniques de surface [7]. Bien que probablement dérivé d'un virus aviaire, l'homme est le seul hôte naturel de ce virus.

Les rhinovirus et les entérovirus non poliomyélitiques sont des virus nus à ARN simple brin appartenant à la famille des *Picornaviridae*. Le genre *Rhinovirus* regroupe plus de cent cinquante sérotypes répartis en trois espèces A, B et C. Cette répartition est basée sur les variations antigéniques des trois protéines de surface de la capside VP1, VP2, et VP3 [8]. Les entérovirus sont divisés en quatre espèces A, B, C et D [9]. L'homme est le seul hôte naturel connu de ces virus.

Les coronavirus sont des virus enveloppés à ARN simple brin appartenant à la famille des *Coronaviridae* [10]. Leur enveloppe supporte deux protéines principales : une hémagglutinine estérase et une protéine antigénique S. Les souches 229E et OC43 étaient les souches prédominantes de coronavirus humains avant l'identification récente des nouveaux coronavirus NL63, HKU1, et du SARS [10].

Les adénovirus sont des virus nus à ADN double brin et à capside à symétrie icosaédrique [11]. Il en existe cinquante-six sérotypes. L'homme est le seul hôte naturel de ce virus.

Épidémiologie

Les virus respiratoires sont des pathogènes ubiquitaires qui partagent certaines caractéristiques épidémiologiques.

La plupart sont responsables d'épidémies saisonnières. Cette répartition est principalement observée dans les zones tempérées

et tend à disparaître vers l'équateur. Ce phénomène de saisonnalité est incomplètement compris. Il semble autant dû aux modifications saisonnières des activités humaines qu'aux caractéristiques intrinsèques de ces virus [5]. Les virus de la grippe, le VRS, le hMPV, et les coronavirus ont un pic d'activité hivernal [5, 6, 10]. Les PIV1 et 2 sont responsables d'épidémies à l'automne [6]. La saisonnalité est moins prononcée pour le PIV3 et les *Picornaviridae* qui présentent une activité tout au long de l'année avec de petits pics épidémiques au printemps pour le PIV3, au printemps et à l'automne pour les rhinovirus et en été et à l'automne pour les entérovirus [6, 8]. L'épidémiologie des infections à PIV4 reste mal connue car ce virus est responsable d'atteintes souvent peu symptomatiques passant inaperçues [6].

Les viroses respiratoires sont principalement des infections du nourrisson et du petit enfant. L'infection par le virus de la grippe C concerne le petit enfant et l'acquisition d'une immunité protectrice explique la rareté des récurrences à l'âge adulte [5]. Les infections par les virus A et B sont plus fréquentes : on estime que 5 % des adultes et 20 % des enfants présentent un épisode grippal chaque année dans le monde [3]. Bien que majoritairement bénins, ces épisodes respiratoires sont responsables d'un lourd coût socio-économique par le biais de la consommation des ressources de soins et surtout par l'absentéisme au travail et à l'école [1]. Ils peuvent cependant être sévères, particulièrement chez les patients à risque tels que les sujets âgés, porteurs d'une pathologie cardiaque ou respiratoire, insuffisants rénaux chroniques, diabétiques et immunodéprimés [5]. La grippe pourrait ainsi représenter la septième cause de décès aux États-Unis [12]. Les infections par les virus de la grippe A et B débutent aussi dans la petite enfance mais les variations antigéniques de ces virus limitent l'acquisition d'une immunité protectrice durable et favorisent les fréquentes réinfections [5]. Ces variations antigéniques concernent l'hémagglutinine et à un moindre degré la neuraminidase et sont de deux types : le glissement et la cassure antigéniques [5]. Le glissement antigénique résulte de l'accumulation progressive de changements d'aminoacides au niveau des sites antigéniques des protéines d'enveloppe [5]. Ces modifications antigéniques mineures résultent des mutations ponctuelles qui surviennent à un rythme élevé, annuel ou toutes les quelques années, parmi les souches virales circulantes. Les nouveaux variants antigéniques ne sont que partiellement reconnus par l'immunité résultant de l'exposition aux souches virales pré-existantes et remplacent celles-ci par sélection immunologique. La cassure antigénique est un événement beaucoup plus rare qui ne concerne que les virus A [5]. Cette variation antigénique majeure aboutit à un virus porteur d'une hémagglutinine ou d'une neuraminidase totalement nouvelle et vis-à-vis de laquelle la population n'a aucune immunité. Il en résulte généralement une pandémie grippale. L'acquisition progressive d'une immunité contre cette nouvelle souche virale atténue l'intensité des épidémies au cours des années suivantes. L'émergence des cassures antigéniques est totalement imprévisible. Elles consistent en des phénomènes complexes de réarrangement génique entre des virus grippaux aviaires, humains et porcins. Le porc étant susceptible aux virus aviaires et humains, il constitue un hôte intermédiaire efficace pour ces recombinaisons [5]. Cinq pandémies grippales sont survenues au cours du XX^{e} siècle et la pandémie de « grippe mexicaine » due au virus A H1N1 est la première pandémie du XXI^{e} siècle [5, 13].

Les infections à VRS et à PIV débutent typiquement au cours de la petite enfance [6]. Des variations antigéniques mineures comparées à celles de virus grippaux surviennent aussi chez le VRS et à un moindre degré le PIV. Elles favorisent néanmoins les récurrences infectieuses survenant tout au long de la vie. Habituellement bénignes, ces récurrences peuvent parfois être sévères, particulièrement chez les sujets âgés et porteurs d'une pathologie respiratoire chronique. L'impact medico-économique des infections par le VRS serait proche de celui de la grippe [2]. L'épidémiologie et les manifestations cliniques des infections à hMPV sont encore imparfaitement connues mais semblent très superposables à celles du VRS [7].

Comme pour les autres viroses respiratoires, les infections à adénovirus surviennent au cours des premières années de la vie. Les adénovirus seraient ainsi responsables de 5 à 10 % des viroses respiratoires de l'enfant. Ils peuvent occasionner des épidémies dans les collectivités de jeunes adultes, notamment à l'armée [11, 14]. Une caractéristique spécifique des adénovirus est leur capacité à entraîner une infection latente du tissu lymphoïde nasopharyngé, avec un risque de réactivation endogène en cas d'immunosuppression [11].

Les caractéristiques épidémiologiques de la grippe, du VRS et du PIV sont particulièrement bien connues. Cela est en partie dû à la grande fréquence de ces viroses respiratoires en comparaison avec les autres viroses. Cependant, l'existence de tests diagnostiques simples et rapides pour ces trois virus y a largement contribué. Les *Picornaviridae* et les *Coronavirividae* sont principalement diagnostiqués par des méthodes de biologie moléculaire et les connaissances concernant leur épidémiologie restent encore limitées. Le développement récent des nouvelles méthodes diagnostiques de biologie moléculaire va probablement grandement modifier ces connaissances.

Manifestations cliniques

Les virus respiratoires sont des pathogènes ubiquitaires responsables d'infections respiratoires le plus souvent limitées aux voies aériennes supérieures et habituellement bénignes [1]. Ils représentent l'une des premières causes d'infections dans le monde et ont un impact socio-économique majeur de par leur contribution à l'absentéisme scolaire et au travail [1, 2, 3]. Ils peuvent parfois déterminer des infections sévères, notamment chez les patients les plus fragiles. Ils constituent en effet l'une des premières causes de pneumonie communautaire [4]. Ils contribuent par ailleurs à un grand nombre de décompensations de pathologies cardiaques ou respiratoires chroniques [1, 2].

La grippe survient par épidémies au cours de la saison froide. Sa forme non compliquée débute brutalement avec une fièvre élevée, pouvant atteindre 40 °C [5, 12]. Le classique syndrome grippal associe de plus des frissons, une asthénie et une anorexie marquées, des myalgies, des céphalées et des manifestations respiratoires à type de rhinopharyngite et de toux sèche. Des symptômes digestifs mineurs sont parfois retrouvés. Les symptômes cèdent habituellement avec la fièvre en trois à cinq jours. Cependant, l'asthénie et la toux peuvent perdurer jusqu'à trois semaines. Ce tableau classique est évidemment inconstant et la grippe peut se présenter selon un continuum de manifestations cliniques depuis l'infection asymptomatique jusqu'à la pneumonie virale sévère [5, 12]. Les examens complémentaires sont peu rentables en

l'absence de complication, la numération formule sanguine ainsi que la radiographie de thorax étant le plus souvent normales.

Les complications de la grippe peuvent être respiratoires, extrarespiratoires ou liées à la décompensation d'une pathologie chronique sous-jacente [5]. La majorité des décès liés à la grippe résultent de la survenue d'une pneumonie grippale mais aussi et surtout de l'exacerbation d'une pathologie cardiaque ou respiratoire [5]. La grippe est une cause fréquente de décompensation respiratoire chez les patients porteurs d'une bronchopneumopathie chronique obstructive et asthmatiques. Chez le patient cardiaque, des épisodes d'insuffisance cardiaque et des syndromes coronariens aigus ont été décrits. L'impact de la grippe sur ces terrains a été bien démontré par les études évaluant l'efficacité du vaccin antigrippal [15]. Les pneumonies grippales représentent la principale complication respiratoire bien que des surinfections bactériennes des voies aériennes supérieures aient aussi été décrites, notamment chez l'enfant [5]. Elles compliquent 1 à 2 % des grippes [15], mais sont particulièrement fréquentes sur certains terrains à risque : âges extrêmes, pathologie cardiorespiratoire chronique et immunodépression [5, 15, 16]. Ces pneumonies peuvent être directement liées au virus de la grippe ou secondaires à une surinfection pulmonaire bactérienne ou fongique. Les pneumonies grippales, décrites pour la première fois au cours de l'épidémie de grippe « asiatique », peuvent être responsables d'un tableau de détresse respiratoire aiguë grave aboutissant au décès [5]. Les surinfections pulmonaires bactériennes sont classiquement dues à *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* mais aussi à *Staphylococcus aureus*, germe moins fréquemment retrouvé au cours des pneumonies communautaires [5]. Récemment, des surinfections à *Staphylococcus aureus* communautaire résistant à la méticilline ont été décrites sur le continent américain [12]. Malgré cette classique distinction, l'origine exacte bactérienne ou virale des pneumonies liées à la grippe est souvent difficile à déterminer en pratique clinique [5, 12]. Plusieurs atteintes extrarespiratoires ont été décrites au cours de la grippe. Bien que rares, ces manifestations méritent une attention particulière du fait de leur sévérité et de la survenue préférentielle chez l'enfant et l'adulte jeune antérieurement sains. Des atteintes cardiaques à type de péricardite et de myocardites ont été associées à la grippe [5, 12]. Des myosites ont été rapportées surtout après infection par le virus B [5, 12]. Des méningo-encéphalites et des syndromes de Guillain-Barré ont aussi été décrits [5, 12]. Enfin la grippe peut se compliquer par un syndrome de Reye, surtout en cas de traitement concomitant par aspirine [5, 12].

Le VRS est une cause fréquente d'infection des voies aériennes du nourrisson et du petit enfant [6]. Il représente la première cause de bronchiolite et une cause fréquente de pneumonie du nourrisson. La maladie débute brutalement après une incubation de cinq jours et se manifeste par une dyspnée, un refus alimentaire et de la toux avec wheezing et râles sibilants [6]. L'évolution est habituellement bénigne mais peut se compliquer de pneumonies hypoxémiantes et de séquelles bronchiques. Des réinfections sont possibles à l'âge adulte [6]. Elles sont le plus souvent responsables d'infections peu symptomatiques des voies aériennes supérieures. Elles peuvent cependant se compliquer de décompensations de pathologies cardiaques ou respiratoires chroniques sous-jacentes et de pneumonies virale ou bactérienne secondaires parfois sévères, en particulier chez les sujets âgés et immunodéprimés [2, 6, 16]. Il a été suggéré que l'impact medico-économique des infections à VRS pourrait être proche de celui de la grippe dans les pays développés [2]. Une virémie transitoire et des atteintes extrarespiratoires à type de troubles du rythme cardiaque et de méningo-encéphalite ont été rapportées avec les infections à VRS [6].

Les infections à PIV débutent également dès la petite enfance avec des réinfections possibles tout au long de la vie [6]. Les manifestations cliniques et l'épidémiologie de ces réinfections à l'âge adulte sont moins bien documentées pour le PIV que pour le VRS. Elles peuvent se compliquer de décompensations cardiaque ou respiratoire ainsi que de pneumonies parfois sévères chez les patients fragiles et immunodéprimés [6, 16]. Des manifestations extrarespiratoires à type de myocardite, de méningo-encéphalite et de syndrome de Guillain-Barré ont été décrites au cours des infections à PIV [17].

L'épidémiologie du hMPV reste mal connue [7]. Récemment découvert, ce virus est supposé déterminer des manifestations cliniques proches de celle du VRS mais à un moindre niveau de gravité [7]. Des tableaux respiratoires sévères ont néanmoins été décrits, en particulier aux âges extrêmes de la vie et chez les patients immunodéprimés [18]. De rares cas pédiatriques d'encéphalite à hMPV ont été rapportés [19].

L'adénovirus est une cause fréquente d'infection des voies aériennes de l'enfant et de l'adulte jeune [11]. Ces manifestations sont habituellement bénignes, limitées aux voies aériennes supérieures, mais des formes plus sévères à type de pneumonies atypiques ont été décrites. Elles surviennent parfois sous la forme d'épidémies dans les collectivités de jeunes adultes, en particulier chez les militaires [14]. Selon le sérotype incriminé, des manifestations extrarespiratoires à type de conjonctivite, de gastro-entérite, de cystite hémorragique, de myosite, d'hépatite et de méningite ont été décrites [11]. Les formes sévères de l'immunodéprimé, pneumonies et infections disséminées, découlent plus souvent d'une réactivation endogène à partir d'une infection oropharyngée ou digestive chronique latente que d'une acquisition exogène [20].

Les coronavirus et les rhinovirus représentent les deux premiers agents étiologiques du rhume [8, 10]. Uniquement diagnostiqués par les méthodes moléculaires, l'épidémiologie exacte de ces virus reste mal connue. Ces virus, et en particulier les rhinovirus, ont longtemps été considérés comme des pathogènes infectant quasi uniquement les voies aériennes supérieures. Cependant des données récentes suggèrent qu'ils pourraient être responsables d'atteintes des voies aériennes inférieures, en particulier chez les patients les plus fragiles, âgés et immunodéprimés [21].

Les viroses respiratoires sont donc fréquentes et parfois responsables de tableaux sévères nécessitant l'admission en réanimation. L'une des difficultés de la prise en charge de ces formes sévères est la détection précoce de l'infection respiratoire virale [22]. L'existence d'un contage infectieux et les signes d'atteinte des voies aériennes hautes (notamment de rhinorrhée) sont des éléments pouvant orienter vers une étiologie virale. Cependant, ces données peuvent manquer ou être difficiles à recueillir chez les patients les plus graves. Ainsi, aucun signe clinique ni radiographique ne prédit efficacement le diagnostic de virose respiratoire devant une pneumonie communautaire [4, 22]. Le clinicien doit donc garder ce diagnostic à l'esprit devant tout patient, particulièrement en période de circulation virale intense dans la communauté, et les indications de la recherche de virus respiratoires doivent être larges dans ce contexte [22].

Diagnostic de certitude

Le diagnostic de grippe non compliquée repose sur l'existence de manifestations cliniques évocatrices dans un contexte épidémique : une toux fébrile survenant en période de circulation virale à une valeur prédictive positive de grippe confirmée variant de 79 à 87 %. Le diagnostic de certitude ne se justifie qu'en cas de manifestations atypiques, sévères, survenant hors contexte épidémique ou sur un terrain à haut risque de complications [15]. Ces indications bien codifiées sont probablement transposables aux autres virus respiratoires. Chez la plupart des patients de réanimation, la sévérité des manifestations cliniques et la politique d'isolement des cas justifient la confirmation du diagnostic [22].

Il existe plusieurs méthodes diagnostiques qui reposent sur deux principes : la mise en évidence directe du virus ou de l'un de ses composants sur un prélèvement respiratoire ou la mise en évidence de la réaction immunitaire spécifique de l'hôte.

Le diagnostic sérologique requiert l'ascension du titre d'anticorps entre un sérum précoce et un sérum de convalescence prélevé à quinze jours d'intervalle. Il est de faible intérêt en pratique clinique puisqu'il ne permet qu'un diagnostic rétrospectif. Les tests sérologiques sont néanmoins utiles dans le cadre d'études épidémiologiques ou pour déterminer l'immunité post-vaccinale [15].

La mise en évidence du virus ou de l'un de ses composants sur des prélèvements respiratoires peut se faire par culture, détection d'antigène par immunofluorescence ou détection du génome viral par des méthodes de biologie moléculaire. La sensibilité de ces méthodes est directement liée à l'intensité de l'excrétion virale et à la qualité des prélèvements respiratoires. En effet, les virus sont des pathogènes intracellulaires et leur recherche nécessite la présence de nombreuses cellules épithéliales au sein du prélèvement. L'aspiration nasopharyngée est le prélèvement le plus rentable pour la recherche des virus respiratoires [23]. Sa réalisation est cependant désagréable pour le patient et nécessite un personnel formé ainsi que le recours à un système aspiratif. L'écouvillonage endonasal profond avec des écouvillons « floqués » (*flocked swabs*) immergés dans un milieu de transport viral semble constituer une alternative efficace [24]. Bien que facile à réaliser, cet écouvillonage nécessite cependant une formation afin de garantir un prélèvement cellulaire suffisant. La recherche des virus respiratoires dans des prélèvements des voies aériennes hautes a une grande rentabilité diagnostique compte tenu d'une réplication virale élevée à ce niveau. Cependant, cette recherche est également envisageable dans les prélèvements des voies aériennes inférieures, en particulier dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire, et peut être utile au diagnostic. Tout échantillon doit être rapidement transporté au laboratoire ou conservé entre 2 et 8 °C pour une durée maximale de 48 heures.

La culture sur lignées cellulaires a longtemps été le *Gold Standard* du diagnostic des viroses respiratoires [25]. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un effet cytopathique spécifique de chaque virus qui se développe en quatre à dix jours. Ce délai peut, selon les virus, être raccourci à environ 48 heures par la méthode de culture rapide qui emploie une étape d'immunomarquage des protéines virales produites précocement au cours du cyle viral. Ce délai reste néanmoins un frein à l'utilisation de la méthode en pratique clinique. La culture est pourtant capitale dans le cadre de la recherche car elle permet l'étude génotypique des virus circulants, l'étude de la sensibilité aux antiviraux et l'archivage des souches [15]. Les méthodes de détection d'antigènes viraux ont été développées pour raccourcir ce délai diagnostique. Elles reposent notamment sur la détection de protéines virales par immunofluorescence au sein des cellules épithéliales infectées à l'aide d'anticorps spécifiques directement conjugués à un fluorochrome (immunofluorescence directe) ou eux-mêmes révélés par un second anticorps conjugué (immunofluorescence indirecte). La sensibilité et la spécificité de ces méthodes sont bonnes comparées à la culture avec un temps de réponse rapide de moins de 24 heures [25]. Cependant, les trousses diagnostiques disponibles ne détectent que les virus de la grippe A et B, le VRS, les PIV1 2 et 3, les adénovirus et l'hMPV. Les rhinovirus et les coronavirus ne sont pas détectés par ces méthodes diagnostiques.

Le développement de méthodes diagnostiques de biologie moléculaire basées sur la détection du génome viral par PCR a permis une nette augmentation de la sensibilité diagnostique [25]. Ces méthodes de biologie moléculaire sont sensibles et spécifiques et ont aussi l'avantage de la rapidité avec un délai de rendu de l'ordre de 24 heures. Des méthodes de PCR multiplex permettant la détection de plusieurs cibles virales ont été développées au cours de ces dernières années [26]. Leur spécificité est comparable à celle de la culture cellulaire, avec une sensibilité diagnostique accrue, identique à celle des méthodes de PCR monoplex. Malgré un coût accru (cinquante à quatre-vingts euros par cible virale amplifiée contre dix à vingt euros par test d'immunofluorescence), les méthodes moléculaires sont de plus en plus privilégiées de par leurs performances et la simplification technologique dans la démarche diagnostique dans les cas sévères ou complexes. La sensibilité elevée des techniques moléculaires peut poser toutefois des difficultés d'interprétation des résultats positifs.

Traitement antiviral

La grippe est le seul virus respiratoire pour lequel il existe un traitement validé. La ribavirine a été proposée pour le traitement des infections à *Paramyxoviridae*.

Deux classes médicamenteuses sont actuellement disponibles pour le traitement de la grippe : les adamantanes et les inhibiteurs de la neuraminidase (Tableau 94-I). L'amantadine est la seule molécule de la classe des adamantanes commercialisée en France. Elle inhibe la protéine M2 virale qui libère l'ARN viral au sein de la cellule hôte [15]. Elle exerce une activité virostatique sur les seuls virus A et son efficacité clinique est limitée, peu différente de celle du placebo [15]. Des effets indésirables neurologiques parfois sévères ont été décrits. Associés à la prévalence élevée de souches résistantes et à leur émergence possible sous traitement, ces éléments ne plaident pas en faveur de l'utilisation des adamantanes [15].

Les inhibiteurs de neuraminidase sont des analogues de l'acide sialique qui agissent par inhibition compétitive de la neuraminidase [5]. L'oseltamivir oral et le zanamivir inhalé sont les deux molécules actuellement disponibles dans cette classe thérapeutique. Des essais randomisés contrôlés ont montré une diminution modérée de l'intensité et de la durée des symptômes chez des sujets immunocompétents traités dans les 48 premières heures d'un épisode grippal [15]. De plus, les inhibiteurs de la neuraminidase pourraient limiter la survenue de surinfections bactériennes pulmonaires [15]. L'administration précoce de ces

Tableau 94-I Traitements antiviraux.

	Oseltamivir	*Zanamivir*	*Ribavirine*
Classe thérapeutique	Inhibiteur de la neuraminidase	Inhibiteur de la neuraminidase	Analogue nucléosidique
Voie d'administration	Orale	Inhalée	Inhalée
Régime	75 mg x 2/jour	10 mg x 2/jour	Maximum 2 g x 3/jour*
Durée	5 jours	5 jours	10 jours*
Effets indésirables	Rash cutané Troubles digestifs	Rash cutané Bronchospasme	Anémie hémolytique** Bronchospasme
Indication	*Influenza*	*Influenza*	VRS***
Niveau de preuve	Études de cohorte	Études de cohorte	Études de cohorte

* Régimes thérapeutiques rapportés dans la littérature.
** Anémie hémolytique qui serait constamment contrôlée par transfusion seule.
*** Indication non validée.

molécules semble nécessaire à l'obtention d'un bénéfice clinique [15]. Une récente étude de cohorte retrouvait une diminution de la mortalité à quinze jours avec les inhibiteurs de la neuraminidase [27]. Cet unique résultat doit être interprété avec prudence, notamment en raison du protocole expérimental de cette étude.

Il est actuellement recommandé d'envisager le traitement par oseltamivir d'un épisode suspect de grippe en période de circulation virale chez les patients à risque âgés de plus de un an et vu dans les 48 premières heures de la maladie [15]. Les groupes à risque sont constitués par les personnes âgées de 65 ans et plus, les patients atteints de pathologies respiratoires ou cardiaques chroniques, insuffisants rénaux chroniques, porteurs d'un syndrome néphrotique, diabétiques, drépanocytaires, thalassémiques et immunodéprimés. Ce traitement consiste en une cure de cinq jours d'oseltamivir (*voir* Tableau 94-I).

Bien qu'attendue en raison d'un taux de mutation élevé du génome des virus grippaux, l'émergence de souches de grippe A résistantes à l'oseltamivir est un phénomène préoccupant. Il plaide pour un usage raisonné des inhibiteurs de la neuraminidase [28]. En l'absence de preuve formelle de leur efficacité, ces molécules ne nous semblent pas recommandables pour le traitement des épisodes grippaux en dehors de tout contexte pandémique.

La ribavirine a été proposée dans le traitement des infections à *Paramyxoviridae*. Elle est active in vitro sur le VRS et à un moindre degré sur le PIV [17]. La ribavirine inhalée n'a pas fait la preuve formelle de son efficacité au cours des essais randomisés contrôlés menés au cours des bronchiolites du nourrisson [6]. Elle n'a pas été évaluée chez l'adulte en dehors de petites séries non contrôlées principalement menées chez des patients immunodéprimés [6, 16]. Les immunoglobulines spécifiques et hyperimmunes anti-VRS n'ont qu'un effet thérapeutique marginal chez l'adulte [6]. La ribavirine a un effet antiviral modéré sur le PIV in vitro et son efficacité n'a pas été évaluée en dehors de petites séries non contrôlées menées chez des patients immunodéprimés [16, 17]. Les immunoglobulines spécifiques ou hyperimmunes anti-VRS contiennent des titres importants d'immunoglobulines anti-PIV mais n'ont pas été évaluées dans les infections à PIV.

Une étude a suggéré une activité antivirale de la ribavirine sur le hMPV in vitro mais cette molécule n'a pas été évaluée dans cette indication [7].

La sévérité potentielle des infections respiratoires virales et l'absence de thérapeutique à l'efficacité clairement démontrée soulignent l'importance de la prévention de ces infections.

Prévention

La grippe est le seul virus respiratoire pour lequel un vaccin a été développé. La vaccination antigrippale est l'élément clé de la prévention de cette maladie [5]. L'administration annuelle à l'automne du vaccin trivalent inactivé est actuellement recommandée chez les patients appartenant aux groupes à risque ainsi que chez la femme enceinte et les personnels de santé [15]. La vaccination contre la grippe de l'entourage familial des patients à risque apparaît intéressante pour limiter le risque de transmission à partir d'un cas intrafamilial [15]. La vaccination du personnel soignant permet de diminuer significativement les cas de grippe nosocomiale confirmée [15].

La survenue d'épidémies nosocomiales, en particulier dans les services prenant en charge des patients immunodéprimés, souligne l'importance des mesures de contrôle de la transmission virale [1, 22]. Cette prévention repose sur une approche multifacette résumée dans le Tableau 94-II. Elle doit non seulement cibler les modes de transmission mais aussi les sources potentielles de virus. Les épidémies nosocomiales sont supposées provenir de patients infectés mais aussi des personnels soignants. Les mesures de contrôle de l'infection incluent le *screening* des malades symptomatiques à la recherche de virus respiratoires et l'isolement précoce des malades atteints mais aussi le *screening* des soignants et de l'entourage des patients à la recherche de signes respiratoires et la restriction des contacts de toutes personnes symptomatiques avec les patients. L'interdiction de visite par des enfants, notamment dans les services d'hématologie, repose sur la fréquence des viroses, peu ou pas symptomatiques, dans cette classe d'âge et l'excrétion prolongée de virus après la disparition des symptômes. Les précautions universelles d'hygiène et en particulier l'utilisation des solutions hydro-alcooliques doivent continuellement être promues pour favoriser leur application. La plupart des virus respiratoires sont transmis par les gouttelettes émises par un patient excréteur lors de la toux, de la parole ou du mouchage. Ces particules de plus

Tableau 94-II Mesures de contrôle des infections respiratoires virales.

Mesures spécifiques
Screening des patients à la recherche de virus respiratoires
Isolement contact avec précautions de type gouttelettes
Screening des visiteurs et des personnels soignants à la recherche de signes d'infections respiratoires
Limiter les visites des personnes symptomatiques
Limiter les contacts avec des membres du personnel symptomatiques
Limiter les visites par des enfants
Renforcement des précautions universelles d'hygiène
Lavage des mains (SHA*) avant et après tout contact avec les patients
Vaccination antigrippale annuelle
Patients à risque
Contacts familiaux de ces patients
Personnels soignants

*SHA : solution hydro-alcoolique.

de dix micromètres de diamètre ont un trajet limité d'environ un mètre. La transmission manuportée est aussi possible soit par contact direct avec les secrétions infectées, soit indirecte à partir de matériel de l'environnement contaminés par les secrétions des patients. En effet, les virus respiratoires peuvent survivre plusieurs heures sur les surfaces inertes [6, 5]. En conséquence, l'isolement des patients est un isolement de type contact associé aux précautions de type gouttelettes : toute personne entrant en contact avec le patient doit être porteur d'un masque chrirurgical, d'une surblouse, de gants et de lunettes de protection [15]. Une transmission aéroportée de la grippe, inhérente aux petites particules (diamètre inférieur à cinq micromètres), a été évoquée mais n'est pas clairement démontrée [29]. Des études récentes suggèrent que les masques chirurgicaux sont aussi efficaces que les masques à plus haute capacité de filtration dans la prévention de la grippe [30]. Les recommandations émises par la Société de réanimation de langue française en 2011, conjointement avec la Société française d'hygiène hospitalière et la Société de pathologies infectieuses de langue française, proposent cependant l'utilisation de masque FFP2 dans les situations à haut risque de transmission (intubation et aspiration trachéale, kinésithérapie respiratoire, aérosolthérapie, fibroscopie bronchique). Un point difficile à évaluer est la durée optimale de l'isolement, en particulier chez les patients présentant une excrétion virale prolongée à faibles titres détectée par les seules méthodes moléculaires.

Le troisième volet de la prévention des viroses respiratoires est la prophylaxie médicamenteuse. La chimioprophylaxie de la grippe peut être soit saisonnière, soit postexposition. La chimioprophylaxie saisonnière n'est actuellement pas recommandée en France [15]. La prophylaxie postexposition est proposée chez les patients à risque âgés de plus de 13 ans et vus dans les 48 heures suivant le contage, quel que soit leur statut vaccinal [15]. Elle consiste en une cure de sept jours d'oseltamivir à demi-dose. Compte tenu de l'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase, de la difficulté de mise en œuvre de la prophylaxie dans les 48 heures et de l'émergence des résistances, cette prophylaxie ne nous semble pas constituer une utilisation raisonnée des antiviraux. La prévention postexposition des infections à VRS et à PIV n'a pas été évaluée [6].

Conclusion

Les infections respiratoires virales représentent un problème majeur de santé publique par leur fréquence, leur sévérité potentielle et leur impact socio-économique. De nombreux points restent à clarifier chez les patients admis en réanimation. L'épidémiologie exacte de ces infections chez les patients de réanimation n'a pas complètement été étudiée, en particulier avec les nouvelles méthodes diagnostiques de biologie moléculaire. L'impact exact de ces virus est probablement largement méconnu. Les stratégies de prise en charge de ces patients et en particulier l'impact clinique des traitements antiviraux restent à évaluer par des études randomisées. Enfin, peu de données sont disponibles concernant la physiopathologie de ces infections respiratoires virales et le rôle exact du virus dans la genèse de ces atteintes respiratoires est encore méconnu.

BIBLIOGRAPHIE

1. Couch RB, Englund JA, Whimbey E. Respiratory viral infections in immunocompetent and immunocompromised persons. Am J Med. 1997;102:2-9; discussion 25-6.
2. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, et al. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. N Engl J Med. 2005;352:1749-59.
3. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, et al. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. Health Technol Assess. 2003;7:iii-iv, xi-xiii, 1-170.
4. de Roux A, Marcos MA, Garcia E, et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. Chest. 2004;125:1343-51.
5. Treanor JJ. Influenza virus. In: Mandell G, ed. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 2060.
6. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. N Engl J Med. 2001;344:1917-28.
7. Hamelin ME, Abed Y, Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. Clin Infect Dis. 2004;38:983-90.
8. Greenberg SB. Respiratory consequences of rhinovirus infection. Arch Intern Med. 2003;163:278-84.
9. Stanway G. Family *Picornaviridae*. In: Fauquet CM, et al., eds. Virus taxonomy. Eight report of the international committee on taxonomy of viruses. London: Elsevier; 2005. p. 757-78.
10. McIntosh K, Anderson LJ. Coronaviruses, including severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus. In: Mandell G, ed. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 1990.
11. Baum SG. Adenovirus. In: Mandell G, ed. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 1624.
12. Beigel JH. Influenza. Crit Care Med. 2008;36:2660-6.
13. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med. 2009; 360: 2605-15.
14. Ryan MA, Gray GC, Smith B, et al. Large epidemic of respiratory illness due to adenovirus types 7 and 3 in healthy young adults. Clin Infect Dis. 2002;34:577-82.

15. Taking care of influenza in the context of a pandemic in 2005. Full text. Med Mal Infect. 2005;35(Suppl.4):S245-73.
16. Chemaly RF, Ghosh S, Bodey G, et al. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. Medicine (Baltimore). 2006;85:278-87.
17. Henrickson KJ. Parainfluenza viruses. Clin Microbiol Rev. 2003;16:242-64.
18. Englund JA, Boeckh M, Kuypers J, et al. Brief communication: fatal human metapneumovirus infection in stem-cell transplant recipients. Ann Intern Med. 2006;144:344-9.
19. Schildgen O, Glatzel T, Geikowski T, et al. Human metapneumovirus RNA in encephalitis patient. Emerg Infect Dis. 2005;11: 467-70.
20. Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, et al. Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. Blood. 2002;100:1619-27.
21. Falsey AR, Walsh EE, Hayden FG. Rhinovirus and coronavirus infection-associated hospitalizations among older adults. J Infect Dis. 2002;185:1338-41.
22. Sandrock C, Stollenwerk N. Acute febrile respiratory illness in the ICU: reducing disease transmission. Chest. 2008;133:1221-31.
23. Heikkinen T, Marttila J, Salmi AA, Ruuskanen O. Nasal swab versus nasopharyngeal aspirate for isolation of respiratory viruses. J Clin Microbiol. 2002;40:4337-9.
24. Abu-Diab A, Azzeh M, Ghneim R, et al. Comparison between pernasal flocked swabs and nasopharyngeal aspirates for detection of common respiratory viruses in samples from children. J Clin Microbiol. 2008;46:2414-7.
25. Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. Clin Microbiol Rev. 2008;21:716-47.
26. Templeton KE, Scheltinga SA, Beersma MF, et al. Rapid and sensitive method using multiplex real-time PCR for diagnosis of infections by influenza a and influenza B viruses, respiratory syncytial virus, and parainfluenza viruses 1,2,3, and 4. J Clin Microbiol. 2004;42:1564-9.
27. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. Clin Infect Dis. 2007;45:1568-75.
28. Poland GA, Jacobson RM, Ovsyannikova IG. Influenza virus resistance to antiviral agents: a plea for rational use. Clin Infect Dis. 2009;48:1254-6.
29. Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza: implications for control in health care settings. Clin Infect Dis. 2003;37:1094-101.
30. Loeb M, Dafoe N, Mahony J, et al. Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. JAMA. 2009;302:1865-71.

INFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL CHEZ L'ADULTE NON IMMUNODÉPRIMÉ : MÉNINGITE, ENCÉPHALITE, ABCÈS, EMPYÈME

95 —

Romain SONNEVILLE, Bruno MOURVILLIER, Lila BOUADMA, Bernard RÉGNIER et Michel WOLFF

Une méningite est définie par une inflammation des méninges, dont l'origine est infectieuse dans la très grande majorité des cas. Elle se traduit cliniquement par un syndrome méningé (céphalées, raideur de la nuque, photo- et phonophobie, vomissements) fébrile [1]. L'encéphalite est définie par une atteinte inflammatoire du parenchyme cérébral et se traduit cliniquement par un tableau d'encéphalopathie s'installant de manière aiguë ou rapidement progressive (syndrome confusionnel, troubles du comportement, et/ou troubles de vigilance de durée supérieure à 24 heures) et par au moins deux des signes suivants : fièvre, convulsions, signes de localisation, réaction inflammatoire méningée, anomalies encéphaliques à l'imagerie ou anomalies électro-encéphalographiques [2].

L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) est incontournable devant toute suspicion d'infection du système nerveux central (SNC). Le LCR normal est clair, normotendu (pression mesurée < 20 cm d'eau) et sa composition est la suivante : globules blancs inférieurs à 5/mm^3, absence d'hématies, protéinorachie inférieure à 0,40 g/L, glycorachie supérieure ou égale à 50 % de la glycémie (ou supérieure à 2,5 mmol/L). Dans les infections bactériennes, le LCR est généralement purulent ou trouble et l'on parle alors de « méningite bactérienne », même s'il existe des signes d'encéphalite. Dans les infections virales, ainsi qu'au cours des méningites tuberculeuses, le LCR est clair et le terme utilisé est celui de « méningite ou de méningo-encéphalite à LCR clair », selon la présence ou l'absence des signes indiqués plus hauts.

Méningites bactériennes

Épidémiologie

Les méningites bactériennes ont une incidence annuelle de 4 à 6 cas/100 000/an chez l'adulte. Elles sont principalement liées à *Neisseria meningitidis* chez l'adolescent et à *Streptococcus pneumoniae,* à tous les âges. Ces deux germes représentent plus de 80 % des étiologies des méningites purulentes [1]. La porte d'entrée la plus fréquente de ces germes est le nasopharynx et les voies aériennes, l'atteinte méningée se faisant par voie hématogène. Les autres bactéries, telles que *Listeria monocytogenes* (responsable de méningo-encéphalite à LCR clair), *Staphylococcus aureus*, streptocoques et entérobactéries, sont moins fréquemment en cause. Les méningites purulentes peuvent plus rarement être secondaires à une infection de voisinage (25 % des cas, otite ou sinusite) ou générale (endocardite infectieuse) ou encore à une brèche dure-mérienne (cause classique de méningite récidivante) [1] (Tableau 95-I).

Tableau 95-I Éléments d'orientation devant un syndrome méningé fébrile en fonction du terrain, de la présentation clinique initiale et des données de l'examen direct du liquide céphalorachidien (LCR).

Germe	*Orientation étiologique*
Pneumocoque	Alcoolisme Antécédent de traumatisme crânien ou chirurgie basse du crâne Infection VIH, asplénie Infection ORL récente Coma, convulsions, signes focaux LCR : diplocoque Gram +
Méningocoque	Saison hivernale Épidémie Purpura Pas de signes focaux LCR : diplocoque Gram -
Listéria	Âge > 50 ans Grossesse Corticothérapie au long cours, myélome Rhombencéphalite LCR panaché

Signes cliniques

La présentation classique du patient est « couché en chien de fusil », dos à la lumière. Les céphalées (87 %) sont intenses, s'accompagnent de photo/phonophobie et de vomissements (74 %). La raideur méningée (83 %) est caractérisée par une résistance invincible et douloureuse à la flexion passive de la nuque [1]. Les autres signes d'irritation méningée (signe de Kernig : résistance douloureuse s'opposant à l'extension passive des jambes, hanches préalablement fléchies sur le bassin ; signe de Brudzinski : flexion involontaire des membres inférieurs à la tentative de flexion passive de la nuque) ont une sensibilité faible. Les troubles de conscience sont présents dans 70 % des cas. La fièvre est rapportée dans environ 75 % des cas et la triade fièvre – syndrome méningé – trouble de vigilance, surtout rencontrée dans les méningites à pneumocoque, est présente dans moins d'un cas sur deux. Les

signes focaux sont rapportés dans 44 % des cas. L'existence de lésions purpuriques, suggérant une étiologie méningococcique, est retrouvée dans 26 % des cas. Au total, les signes cliniques de méningite bactérienne ne sont ni sensibles ni spécifiques et la ponction lombaire (PL) doit être pratiquée devant toute suspicion diagnostique, en l'absence de contre-indication.

Quand faut-il réaliser une imagerie avant la ponction lombaire ?

L'imagerie vise à éliminer une contre-indication absolue à la PL (lésion focale avec effet de masse et risque d'engagement cérébral). Elle n'est justifiée que dans les situations cliniques suivantes : signes de localisation neurologiques, immunodépression sévère connue, troubles de vigilance à l'admission (score de Glasgow inférieur ou égal à 11), signes cliniques évocateurs d'hypertension intracrânienne ou d'engagement cérébral (mydriase unilatérale, hoquet, troubles ventilatoires, mouvements d'enroulement, instabilité hémodynamique), convulsions. Dans ce(s) cas, il faut débuter l'antibiothérapie après avoir réalisé une hémoculture, puis réaliser l'imagerie et enfin la PL en l'absence de contre-indication. En effet, le retard à l'antibiothérapie est un des facteurs pronostiques principaux dans les méningites bactériennes [3].

Analyse des anomalies du LCR et des examens sanguins

L'analyse cytologique, biochimique et bactériologique du LCR nécessite de recueillir trois tubes de LCR (40 à 100 gouttes soit 2 à 5 mL chez l'adulte). La communication des informations (suspicion de méningite) au bactériologiste est indispensable. Les résultats de l'analyse du LCR (cytologie, Gram) doivent être disponibles dans l'heure qui suit la ponction lombaire. Le LCR est hypertendu, trouble, avec la composition suivante : hypercellularité importante (plus de 1000 polynucléaires altérés/mm^3 dans 78 % des cas), glycorachie abaissée et parfois indosable, protéinorachie supérieure à 1 g/L. Il existe en fait une grande variabilité interindividuelle dans le degré d'inflammation méningée et dans les modifications cytologiques (liquide paucicellullaire dans moins de 10 % des cas) et biochimiques du LCR (protéinorachie faiblement augmentée ou supérieure à 5 g/L, glycorachie abaissée ou normale). L'examen direct du LCR est positif dans 60 à 90 % des méningites bactériennes en l'absence d'antibiothérapie préalable. Les hémocultures sont positives dans deux tiers des méningites bactériennes.

Critères de gravité

L'existence de troubles de vigilance à l'admission, le caractère paucicellulaire du LCR, l'existence d'une insuffisance circulatoire aiguë et de signes suggérant une étiologie pneumococcique (otite, sinusite) sont associés à un pronostic défavorable [1]. Les pneumocoques de sensibilité réduite à la pénicilline G semblent également associés à un moins bon pronostic [4]. La présence de lésions purpuriques au cours d'une méningite purulente évoque le méningocoque. Dans la plupart des cas, leur nombre reste limité. Le purpura extensif et nécrotique s'observe lors des méningococcies fulminantes, qui sont avant tout des septicémies avec état de choc infectieux. Dans ces cas, le LCR est souvent clair car contenant peu de polynucléaires, alors qu'il existe des germes à l'examen direct ou en culture. Un score pronostique basé sur des paramètres cliniques disponibles dès la première heure a pu être développé : l'âge avancé, l'existence d'une tachycardie supérieure à 120 par minute, d'un trouble de conscience, d'une atteinte des paires crâniennes, d'une réaction cellulaire du LCR inférieure à 1000 éléments/mm^3, et l'existence d'un diplocoque à Gram positif à l'examen direct du LCR constituent des facteurs indépendants de pronostic défavorables et justifient donc l'admission du malade en réanimation [5].

Troubles de vigilance et complications neurologiques

Les troubles de vigilance peuvent être expliqués par une atteinte encéphalitique associée à la méningite : l'inflammation des espaces sous-arachnoïdiens contribue à une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, induisant un œdème cérébral le plus souvent diffus à l'imagerie et une augmentation de la pression intracrânienne. Une hydrocéphalie aiguë obstructive (3 à 8 % des méningites bactériennes), liée à l'inflammation méningée de la base du crâne, peut justifier une dérivation ventriculaire en urgence [6]. Les troubles de la vigilance peuvent enfin être expliqués par des convulsions ou un état post-critique (*voir* ci-après). La constatation d'un déficit d'un membre ou d'un hémicorps, d'une aphasie est le plus souvent la conséquence d'un accident vasculaire ischémique secondaire à une vascularite infectieuse (10 à 15 % des méningites bactériennes), tout particulièrement au cours des méningites à *S. pneumoniae* (Figure 95-1) [7]. Les thrombophlébites cérébrales sont beaucoup plus rares et sont le plus souvent expliquées par un foyer infectieux de contiguïté (infection ORL par exemple). Les signes focaux peuvent être expliqués par un déficit post-critique dans le cadre d'une épilepsie partielle. Certains signes focaux suggèrent un engagement temporal : mydriase unilatérale aréactive homolatérale, réactions de décérébration. L'atteinte de la 8e paire crânienne, le nerf cochléovestibulaire, n'est pas rare (15 à 20 %) et est caractérisée par une surdité qui peut persister à titre de séquelles. Enfin, les signes de localisation peuvent être expliqués par une collection intracrânienne (empyème sous-dural ou abcès cérébral) secondaire. Ces complications rares (1 % des méningites bactériennes) peuvent justifier un drainage neurochirurgical en urgence. Les crises convulsives sont liées à l'inflammation du cortex cérébral et sont présentes chez 15 à 20 % des patients [8]. Au total, toute aggravation neurologique avec ou sans signe focaux chez un patient traité pour une méningite bactérienne justifie la réalisation d'une imagerie cérébrale avec injection. En l'absence d'étiologie évidente, un électro-encéphalogramme doit être proposé pour éliminer formellement un état de mal non convulsif ou larvé.

Corticothérapie adjuvante

En 2002, de Gans et al. ont montré dans une étude multicentrique randomisée contre placebo chez l'adulte que la dexaméthasone (10 mg IVL toutes les 6 heures, débutée juste avant ou au moment de la première injection d'antibiotiques, pour une durée totale de traitement de 4 jours) réduisait le risque d'évolution défavorable (handicap résiduel sévère et mortalité)

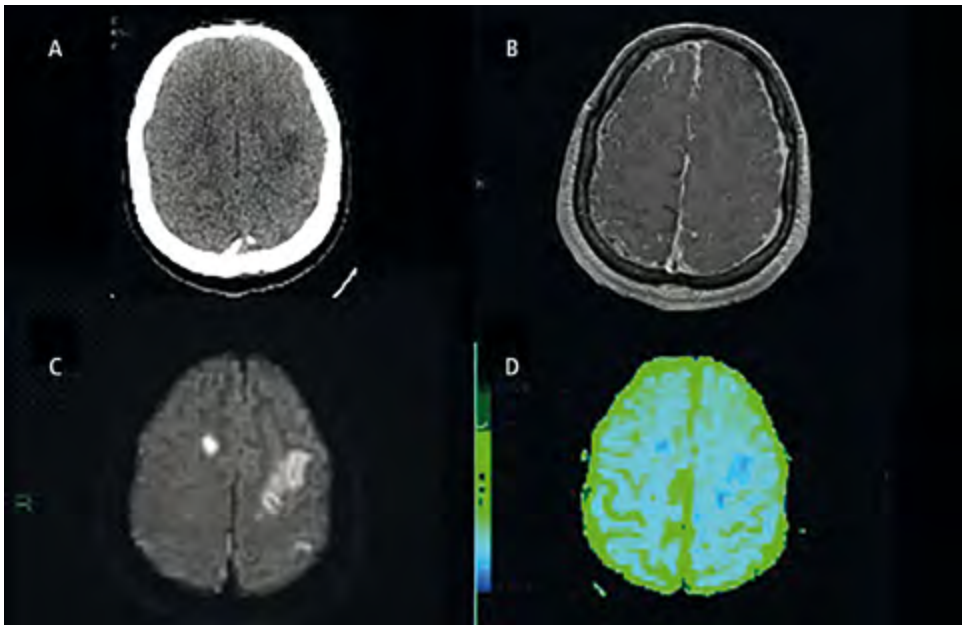


Figure 95-1 Méningite purulente à pneumocoque chez un patient de 32 ans, compliquée d'une hémiparésie droite brutale et de convulsions. Le scanner (A) retrouve des hypodensités spontanées bi-hémisphériques associées à un effacement des sillons. L'IRM avec injection de gadolinium (B) retrouve une importante prise de contraste pachyméningée et des sillons de la convexité frontale. L'IRM de diffusion montre des hypersignaux bi-hémisphériques juxtacorticaux (C), avec un coefficient apparent de diffusion (ADC) diminué (D) témoignant de lésions ischémiques aiguës de vascularite.

[9]. Cet effet était particulièrement net dans les méningites à pneumocoque, où la mortalité était réduite de 34 à 14 %. Une revue Cochrane (24 études incluant un total de plus de 4000 cas de méningites, chez l'adulte et l'enfant) publiée par les mêmes auteurs en 2009 retrouve un effet bénéfique de la dexaméthasone sur les séquelles auditives et le handicap neurologique [10]. L'utilisation des corticoïdes au cours des méningites bactériennes de l'adulte est donc actuellement recommandée (dexaméthasone 10 mg toutes les 6 heures IVL pendant 4 jours, débutée juste avant ou avec la première dose d'antibiotiques). Ce traitement n'est pas recommandé chez les patients immunodéprimés et ceux qui ont reçu préalablement un antibiotique par voie parentérale. Si l'hypothèse d'une méningite bactérienne est écartée ou si un méningocoque est mis en évidence chez l'enfant, la dexaméthasone doit être arrêtée.

Traitement antibiotique de première intention

L'antibiothérapie doit être instaurée au plus tard dans les 3 heures, idéalement dans l'heure qui suit l'arrivée à l'hôpital, quel que soit le temps déjà écoulé depuis le début présumé de la méningite. L'antibiothérapie doit être débutée avant la PL dans trois situations : purpura fulminans, prise en charge hospitalière ne pouvant pas être réalisée dans les 90 minutes, contre-indication à la réalisation de la PL pour l'une des raisons suivantes : anomalie connue ou suspicion d'un trouble majeur de l'hémostase (saignement actif), traitement anticoagulant efficace, suspicion d'engagement cérébral, instabilité hémodynamique. Il est recommandé dans cette situation de pratiquer une hémoculture et de débuter immédiatement l'antibiothérapie. La PL sera réalisée dans un second temps après correction des anomalies. L'antibiothérapie probabiliste des méningites bactériennes est décrite dans le Tableau 95-II. Elle repose essentiellement sur une céphalosporine de 3^{e} génération, administrée à doses méningées. L'administration systématique de vancomycine en association n'est plus recommandée.

Traitement symptomatique

Le traitement d'une crise convulsive et la prévention des récidives sont justifiés et font appel aux anti-épileptiques conventionnels. Le bénéfice des anticonvulsivants en prévention primaire n'est pas démontré et ce traitement ne peut être recommandé. Une hypertension intracrânienne symptomatique est fréquente et associée à un risque d'évolution défavorable. Le maintien d'une pression de perfusion cérébrale satisfaisante est un objectif essentiel. Outre le maintien d'une hémodynamique satisfaisante, des mesures de réduction de la pression intracrânienne doivent être considérées chez les malades sévères. Les moyens classiquement préconisés sont : surélévation de la tête à 30 °, sédation, ventilation mécanique (normocapnie 35-40 mmHg). Le mannitol en bolus unique peut être proposé en situation immédiatement menaçante (engagement cérébral). Cependant, aucun argument dans la littérature ne permet de recommander la mesure continue de la PIC au cours d'une méningite. Les autres mesures comportent des apports hydrosodés conventionnels et une surveillance régulière de la natrémie et de la diurèse pour dépister et traiter une antidiurèse inappropriée, le contrôle de la température dans les formes avec hypertension intracrânienne sévère et lorsque la fièvre est mal tolérée, la correction d'une hyperglycémie par insulinothérapie intraveineuse.

Tableau 95-II Traitement de première intention des méningites bactériennes en fonction de l'examen direct du LCR.

Examen direct positif	*Antibiotique*	*Dosage**
Suspicion de pneumocoque (cocci Gram +)	Céfotaxime ou ceftriaxone	300 mg/kg/j IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure** 100 mg/kg/j IV, en 1 ou 2 perfusions
Suspicion de méningocoque (cocci Gram -)	Céfotaxime ou ceftriaxone	200 mg/kg/j IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure** 75 mg/kg/j IV, en 1 ou 2 perfusions
Suspicion de listériose (bacille Gram +)	Amoxicilline + gentamicine	200 mg/kg/j IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue 3 à 5 mg/kg/j IV, en 1 perfusion unique journalière
Suspicion de *H. influenzae* (bacille Gram -)	Céfotaxime ou ceftriaxone	200 mg/kg/j IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure** 75 mg/kg/j IV, en 1 ou 2 perfusions
Suspicion d' *E. coli* (bacille Gram -)	Céfotaxime ou ceftriaxone	200 mg/kg/j IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure** 75 mg/kg/j IV, en 1 ou 2 perfusions
Si enfant de moins de 3 ans	*+ gentamicine*	3 à 5 mg/kg/j IV, en 1 perfusion unique journalière
Examen direct négatif	*Antibiotique*	*Dosage**
Sans arguments en faveur d'une listériose***	Céfotaxime ou ceftriaxone	300 mg/kg/j IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure** 100 mg/kg/j IV, en 1 ou 2 perfusions
Si enfant de moins de 3 ans	*+ gentamicine*	3 à 5 mg/kg/j IV, en 1 perfusion unique journalière
Avec arguments en faveur d'une listériose***	Céfotaxime ou ceftriaxone + amoxicilline	300 mg/kg/j IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure** 100 mg/kg/j IV, en 1 ou 2 perfusions 200 mg/kg/j IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue
Si enfant de moins de 3 ans	*+ gentamicine*	3 à 5 mg/kg/j IV, en 1 perfusion unique journalière

* Dose journalière maximale chez l'enfant : céfotaxime = 12 g/j, ceftriaxone = 4 g/j.
** La perfusion journalière continue et la dose de charge doivent être mises en route de façon concomitante.
*** Terrain, apparition progressive de la symptomatologie, atteinte rhombencéphalique (atteinte des paires crâniennes et/ou synfrome cérébelleux).

Suivi thérapeutique

Une imagerie cérébrale est justifiée pour la recherche d'une porte d'entrée, d'une brèche dure-mérienne ou en cas de complications (infarctus cérébral, hydrocéphalie, empyème et rarement thrombophlébite). La réalisation d'une ponction lombaire à 36-48 heures est recommandée pour les souches de sensibilité anormale aux bêta-lactamines sans que le bénéfice de cette pratique n'ait été réellement évalué. À cette date, l'examen direct peut être encore positif, mais le LCR est stérile et la glycorachie tend à se normaliser. Les mesures de concentration d'antibiotiques dans le LCR (et dans le sang) ne sont utiles que pour la compréhension d'un échec thérapeutique. Il est admis que les concentrations de bêtalactamines dans le LCR doivent être d'au moins 10 fois la concentration minimale bactéricide (CMB) vis-à-vis du germe.

Quel que soit le traitement initial choisi, il doit absolument être réévalué à la 48e heure, après identification de la bactérie et rendu de l'antibiogramme. Pour les méningites à *S. pneumoniae* et *N. meningitidis*, il est en fait très souvent possible de « simplifier » l'antibiothérapie, c'est-à-dire de revenir à l'amoxicilline (200 mg/kg/j IVL en 4 injections) si la concentration minimale inhibitrice (CMI) est inférieure à 0,1 mg/L. En cas d'évolution défavorable, un avis spécialisé est recommandé (Tableau 95-III).

La durée de traitement est en général de 7 jours pour le méningocoque, 10 à 14 jours pour le pneumocoque et au moins 21 jours pour *Listeria*.

Pronostic, séquelles neurologiques

L'essentiel de la morbimortalité est attribuable au pneumocoque. Dans une étude multicentrique menée en réanimation chez 156 adultes atteints de méningite à *S. pneumoniae*, la mortalité à 3 mois était de 33 % [3], taux voisin de celui observé dans la cohorte néerlandaise portant sur 352 patients [1]. La létalité au cours des méningites à *N. meningitidis* est inférieure à 10 %, la plupart des décès étant alors rencontrés au cours du purpura fulminans. De même, la prévalence des séquelles modérées à sévères (20 %) est plus importante après méningite à pneumocoque [1].

Mesures prophylactiques, surveillance, déclaration

Sujets contacts

Le méningocoque ne se transmet que lors de contacts rapprochés, par projection de gouttelettes provenant des voies aériennes

Tableau 95-III Traitement antibiotique des méningites bactériennes communautaires après documentation bactériologique.

Bactérie, sensibilité	*Traitement antibiotique**	*Durée totale (jours)*
Streptococcus pneumoniae		
CMI amoxicilline < 0,1 mg/L	De préférence, amoxicilline, 200 mg/kg/j IV, en 4 à 6 perfusions ou en administration continue, ou maintien C3G, en diminuant la dose de céfotaxime à 200 mg/kg/j, de ceftriaxone à 75 mg/kg/j si la CMI de la C3G est < 0,5 mg/L Céfotaxime IV, en 4 à 6 perfusions ou en administration continue : 300 mg/kg/j ou 200 mg/kg/j si CMI < 0,5 mg/L) ou ceftriaxone IV, en 1 ou 2 perfusions : 100 mg/kg/j (ou 75 mg/kg/j si CMI < 0,5 mg/L)	10 à 14 jours**
Neisseria meningitidis		
CMI amoxicilline < 0,1 mg/L	Amoxicilline ou maintien C3G	4 à 7 jours***
CMI amoxicilline ≥ 0,1 mg/L	Céfotaxime, 200 mg/kg/j IV, en 4 perfusions ou en administration continue ou ceftriaxone, 75 mg/kg/j IV, en 1 ou 2 perfusions	
Listeria monocytogenes	Amoxicilline en association à la gentamicine, 3 à 5 mg/kg/j en 1 perfusion IV sur 30 minutes pendant les 7 premiers jours	21
Streptococcus agalactiae	Amoxicilline	14 à 21
Escherichia coli	Céfotaxime ou ceftriaxone, en association à la gentamicine les 2 premiers jours chez le nourrissson de moins de 3 mois	21
Haemophilus influenza	Céfotaxime ou ceftriaxone	7

* Si dose non indiquée, se référer au Tableau 95-II ; dose journalière maximale chez l'enfant : céfotaxime = 12 g/j, ceftriaxone = 4 g/j.
** Plutôt 10 jours en cas d'évolution rapidement favorable (dans les 48 premières heures) et de pneumocoque sensible à la céphalosporine de troisième génération utilisée (CMI ≤ 0,5 mg/L) (grade C).
*** Plutôt 4 jours en cas d'évolution rapidement favorable (dans les 48 premières heures) (grade C).

supérieures des patients. Sont définies comme sujets contacts les personnes vivant sous le même toit que le cas durant les 10 jours précédant l'hospitalisation ; les personnes exposées aux sécrétions oropharyngées dans les 10 jours précédant l'hospitalisation (amis intimes, flirts, partenaires sexuels) ; les personnes effectuant des manœuvres de réanimation (bouche-à-bouche, intubation) ou un examen rapproché de pharynx du patient infecté, sans masque de protection, avant et dans les 24 heures qui suivent la mise en route du traitement ; en laboratoire, les personnes ayant été l'objet d'une exposition accidentelle, notamment par projection lors de la manipulation de cultures.

Prophylaxie antibiotique

Elle doit être débutée rapidement (dans la journée qui suit la découverte du cas). Le traitement de référence est la rifampicine per os (600 mg × 2/jour pendant 2 jours chez l'adulte, 10 mg/kg × 2/jour pendant 2 jours chez l'enfant de moins de 15 ans). La rifampicine est contre-indiquée dans les circonstances suivantes : grossesse, maladie hépatique sévère, hypersensibilité à ce médicament. Les effets secondaires sont : coloration des lentilles de contact, interactions avec les contraceptifs oraux. L'alternative à la rifampicine est la spiramycine per os : 3 MU × 2/jour pendant 5 jours chez l'adulte (75 000 U/kg × 2/jour chez l'enfant), de préférence à la ciprofloxacine per os (500 mg en prise unique). Chez la femme enceinte, on recommande la ceftriaxone : 250 mg en intramusculaire en prise unique.

Autres mesures

Sont préconisées les précautions de type « gouttelettes » (port d'un masque pour le personnel dès la suspicion de méningite à méningocoque et durant les 24 premières heures du traitement antibiotique, hospitalisation en chambre individuelle), la vaccination des sujets contacts pour les méningocoques des groupes A, C, Y et W135, la déclaration à l'ARS par téléphone dès l'isolement du méningocoque, puis par écrit dans le cadre de la déclaration obligatoire.

Méningite puriforme aseptique

L'analyse du LCR retrouve une hypercellularité avec prédominance de polynucléaires, mais la culture demeure stérile. Il est alors indispensable d'envisager les hypothèses suivantes : une méningite bactérienne décapitée par une antibiothérapie préalable ou due à un germe fragile, difficile à mettre en évidence ; une listériose neuroméningée (*voir* ci-dessous) ; un foyer paraméningé, surtout s'il existe des signes de localisation. Il peut s'agir d'un empyème sous-dural, d'un abcès ou d'une thrombophlébite cérébrale ou encore d'une endocardite avec complications neurologiques [11]. Dans tous ces cas, l'IRM cérébrale avec injection de gadolinium est indispensable. Un traitement probabiliste par amoxicilline, prenant également en compte *Listeria,* est alors indiqué. En cas de présomption d'endocardite aiguë, une antibiothérapie active sur *S. aureus* est nécessaire (oxacilline : 150-200 mg/kg/j).

Méningite nosocomiale

Les méningites nosocomiales peuvent être rencontrées dans les suites de procédures neurochirurgicales invasives (craniotomie, drainage ventriculaire interne ou externe...) ou d'un traumatisme crânien grave. Ces infections sont en général causées par des micro-organismes différents des méningites communautaires après neurochirurgie, *Staphylococcus aureus, S. epidermidis*, *Propionibacterium acnes,* où les bacilles à Gram négatif sont souvent en cause. En cas de fracture de la base du crâne, *Streptococcus*

pneumoniae peut être en cause. Les méningites nosocomiales après craniotomie, dont l'incidence est estimée à 0,8 à 1,5 pour cent interventions, surviennent en général dans les 3 semaines suivant l'intervention [12]. Elles sont notamment favorisées par l'existence d'une fuite de LCR postopératoire et par une durée de chirurgie supérieure à 4 heures. Les méningites après drainage ventriculaire ont une incidence variable dans la littérature, inférieure à 10 % dans les séries les plus récentes [13]. Elles seraient significativement plus fréquentes après une durée de drainage de LCR supérieure à 5 jours. L'incidence des méningites nosocomiales après traumatisme crânien est inférieure à 1,4 % [14].

Les signes cliniques sont non spécifiques et la méningite nosocomiale doit être évoquée systématiquement en cas de détérioration neurologique dans les suites d'une craniotomie. Le diagnostic repose sur l'analyse bactériologique du LCR (cultures prolongées, aéro-anaérobie). Les caractéristiques cytologiques et biochimiques du LCR ont une sensibilité et une spécificité faibles [15]. Le choix du traitement antibiotique dépend du contexte. Pour les méningites post-craniotomie ou survenant chez les patients hospitalisés au long cours pour traumatisme crânien pénétrant et/ou fracture de la base du crâne, l'antibiothérapie doit comporter la vancomycine (objectif de concentration sérique : 20 µg/mL), en association avec le céfépime, la ceftazidime ou le méropénème [16]. L'antibiothérapie doit être adaptée aux résultats de la culture du LCR. L'administration d'une antibiothérapie intrathécale (vancomycine 5-20 mg/j, amikacin 5-50 mg/j, ou encore colimicine 10 mg/j) peut être nécessaire chez les malades très difficiles à traiter [15]. Toutefois, les doses à administrer ne sont pas clairement établies et doivent être adaptées aux dosages réalisés dans le LCR. Si la méningite se développe chez un patient porteur de dérivation ventriculaire, le cathéter doit être retiré et remplacé par un cathéter de drainage externe. Il est recommandé d'attendre environ dix jours après négativation des cultures du LCR avant de remplacer le nouveau cathéter de dérivation [15].

Méningo-encéphalite à LCR clair

Définitions, physiopathologie

On regroupe actuellement sous le terme « encéphalite » une entité neurologique complexe caractérisée par un processus inflammatoire au niveau du parenchyme cérébral. Le tableau neurologique est le plus souvent bruyant, associant encéphalopathie (syndrome confusionnel, troubles du comportement ou troubles de vigilance de durée supérieure à 24 heures) et au moins deux des signes suivants : fièvre supérieure à 38 °C, convulsions, signes de localisation, anomalies du LCR (plus de 5 éléments/mm^3, protéinorachie supérieure à 0,4 g/L), anomalies encéphaliques à l'imagerie ou anomalies électro-encéphalographiques [2]. Cette définition est peu spécifique car pouvant correspondre à de nombreuses pathologies infectieuses, inflammatoires ou dysimmunitaires, ou encore métaboliques. Les encéphalites infectieuses sont liées à la présence d'un pathogène dans le SNC, l'exemple typique étant représenté par l'encéphalite herpétique. Les lésions cérébrales prédominent dans la substance grise et associent destruction neuronale et inflammation. Les mécanismes par lesquels les pathogènes pénètrent dans le SNC sont imparfaitement compris. Les virus accèdent le plus souvent au SNC par voie hématogène par une porte d'entrée cutanée (virus transmis par les arthropodes), digestive (Enterovirus) ou pulmonaire (Myxovirus). D'autres virus « neurotropes », (*Herpes simplex virus* [HSV], virus de la rage) empruntent une voie neuronale rétrograde. Il existe enfin une troisième voie, plus rare, via la muqueuse olfactive. Une fois que le pathogène a gagné le SNC, les sites d'infection sont variables. Certains virus ont un tropisme particulier : HSV infecte typiquement les régions temporales, les Arbovirus les noyaux gris centraux. Les signes cliniques sont le résultat de lésions neuronales ou d'une réaction inflammatoire.

Étiologie, épidémiologie

L'épidémiologie des encéphalites est très différente selon les pays. Notamment, les données publiées aux États-Unis ne sont pas extrapolables à l'Europe. L'incidence de ME est estimée à 2,2 cas/100 000/an dans les pays occidentaux [17]. Trois études récentes ont permis de repréciser l'épidémiologie des ME infectieuses [2, 18, 19]. Les causes infectieuses de ME sont variées et dominées par les virus. Une étude publiée en 2006, sur plus de 1570 cas de ME, rapportait une cause infectieuse identifiée ou possible dans seulement 29 % des cas [18]. Une cause non infectieuse (maladie systémique, vascularite...) était présente dans 8 % des cas et aucune cause n'était retrouvée dans 63 % des cas. Dans cette étude, la mortalité la plus élevée était observée avec le HSV (18 %), le *West Nile Virus* (11 %) et la tuberculose (21 %). Une seconde étude a été menée en 2007 en France métropolitaine sur 253 patients dont 118 (47 %) étaient hospitalisés en réanimation [19]. Le pourcentage de causes identifiées était de 52 %. Le HSV représente 22 % de l'ensemble des étiologies, suivi par le VZV (8 %) et la tuberculose (8 %). Contrairement aux données californiennes et à des études précédentes en France [20, 21], la mortalité de la ME herpétique était « seulement » de 5 %, alors que les ME à VZV et à *M. tuberculosis* avaient dans cette étude des taux de mortalité respectivement de 15 et 30 %. Les facteurs indépendamment associés à la mortalité étaient l'âge, l'immunodépression, la ventilation mécanique invasive et la persistance d'un coma après 5 jours d'hospitalisation [19]. La troisième étude portait sur 203 patients dont l'âge médian est de 30 ans. Du point de vue de l'étiologie, cette étude était la plus performante, avec 63 % de causes identifiées. Comme en France, le HSV-1 était en première position devant le VZV et la tuberculose. La létalité est de 12 %, 11 % pour HSV, 20 % pour VZV et 30 % au cours de la tuberculose. Dans cette étude, le seul facteur indépendamment associé au décès était l'immunodépression [21].

Éléments de la démarche diagnostique

La prise en charge des encéphalites a fait l'objet de recommandations pour la pratique clinique par l'*Infectious Diseases Society of America* [22]. La connaissance des diagnostics les plus fréquents, grâce aux études épidémiologiques récentes, est un élément essentiel [2, 18, 19]. Les éléments suivants seront systématiquement précisés : notion de contage, de voyage récent (lieu, durée), de contact ou morsure par un animal, d'immunodépression, d'infection ou vaccination récente. Le tableau clinique neurologique et l'existence de signes extraneurologiques peuvent aussi orienter vers une étiologie particulière (Tableau 95-IV). Les

Tableau 95-IV Éléments d'orientation devant un tableau d'encéphalite aiguë en fonction des signes cliniques (d'après [22]).

Principaux signes cliniques d'orientation	*Étiologie bactérienne ou virale*
Hépatite	*Coxiella burnetti*
Adénopathies	EBV, CMV, rougeole, rubéole, *West Nile virus*, *Bartonella* sp., *M. tuberculosis*
Parotidite	Oreillons
Rash cutané	VZV, HHV-6, *West Nile virus*, rubéole, entérovirus *M. pneumoniae*, *Rickettsia* *B. burgdorferi*, *Ehrlichia chaffeensis*, arboviroses
Signes respiratoires	*Influenza A*, adénovirus, *M. pneumoniae* *C. burnetii*, *M. tuberculosis*
Rétinite	*West Nile virus*
Ataxie cérébelleuse	VZV, EBV, oreillons, *T. whipplei*
Anomalies des paires crâniennes	HSV-1, EBV, *Listeria monocytogenes* *M. tuberculosis*, *B. burgdorferi*, *T. whipplei*
Myoclonies du voile, de la face ou des membres	*T. whipplei*
Atteinte pseudopoliomyélitique	Encéphalite japonaise, *West Nile virus*, encéphalite à tiques
Rhombencéphalite	HSV-1, *West Nile virus*, entérovirus 71, *L. monocytogenes*

données de l'imagerie cérébrale par résonance magnétique sont essentielles à la démarche diagnostique, pourvu que soient réalisées les séquences indispensables : T1 sans et avec injection de gadolinium, T2, FLAIR, T2*, diffusion. Plusieurs publications montrent que des lésions non encore visibles en TDM le sont en IRM et que des lésions non encore visibles en séquences « standard » d'IRM le sont avec le FLAIR ou la diffusion, notamment pour HSV-1 [18], entérovirus 71 et *West Nile virus* [23]. Des lésions temporales évoquent avant tout HSV-1 (plus de 90 % des ME à HSV-1 avec PCR positive ont de telles anomalies à l'IRM) mais se rencontrent aussi avec d'autres micro-organismes : VZV, entérovirus, *Epstein-Barr virus* (EBV), HHV-6, virus *West Nile* [18, 22]. L'atteinte des noyaux gris centraux et du thalamus sous forme de lésions hypo-intenses en T1, hyperintenses en T2 et en FLAIR peut suggérer la responsabilité d'un flavivirus [22]. Le diagnostic

Méningo-encéphalite herpétique

La ME herpétique a une incidence estimée à environ 1 à 2,2 cas/million/an, sans variation saisonnière [25]. Ce diagnostic doit être systématiquement évoqué devant toute « confusion fébrile », ce qui conduit fréquemment à une prescription probabiliste d'aciclovir. La distribution selon l'âge est bimodale, l'incidence semblant plus élevée chez les sujets jeunes avant 20 ans et entre 60 et 70 ans [20]. La ME est due dans 90 % des cas au HSV-1 chez l'immunocompétent. Les premiers signes neurologiques, souvent précédés d'un syndrome d'allure grippale, sont des troubles du comportement ou du caractère (35 %), des troubles du langage (47 %), des hallucinations, associés à une fièvre [20]. À la phase d'état, il existe des troubles de vigilance d'intensité variable, éventuellement associés à des convulsions (33 %) et à des signes de localisation. La fièvre est présente dans plus de 90 % de cas. Le LCR est anormal dans plus de 95 % des cas (quelques dizaines à quelques centaines de lymphocytes, protéinorachie modérément élevée, en règle < 1 g/L). Des hématies (traduisant la nécrose hémorragique) ou des polynucléaires sont parfois retrouvés à la phase initiale. La TDM, parfois sans anomalie hormis un œdème cérébral dans les premiers jours, ne reste jamais normale. Les images caractéristiques sont une hypodensité temporale, uni- ou bilatérale, prenant le contraste en son centre, avec œdème périlésionnel. La présence d'hyperdensités spontanées témoigne du caractère hémorragique des lésions. L'IRM est l'examen le plus sensible, du moins à la phase précoce (Figure 95-2). Le diagnostic est établi par la détection du virus dans le LCR par PCR (sensibilité 98 % et spécificité 94 %) mais le résultat de cet examen n'est habituellement pas disponible en urgence [26]. Le diagnostic peut être dif-ficile dans certaines formes atypiques : comorbidités (alcoolisme chronique, après neurochirurgie, chez les transplantés d'organe ou après traitement par anti-TNF alpha [27]), en cas d'absence de fièvre (15 % des patients), de LCR pauci-cellulaire (<10 éléments/m^3, 15 % des patients), imagerie normale si le patient est

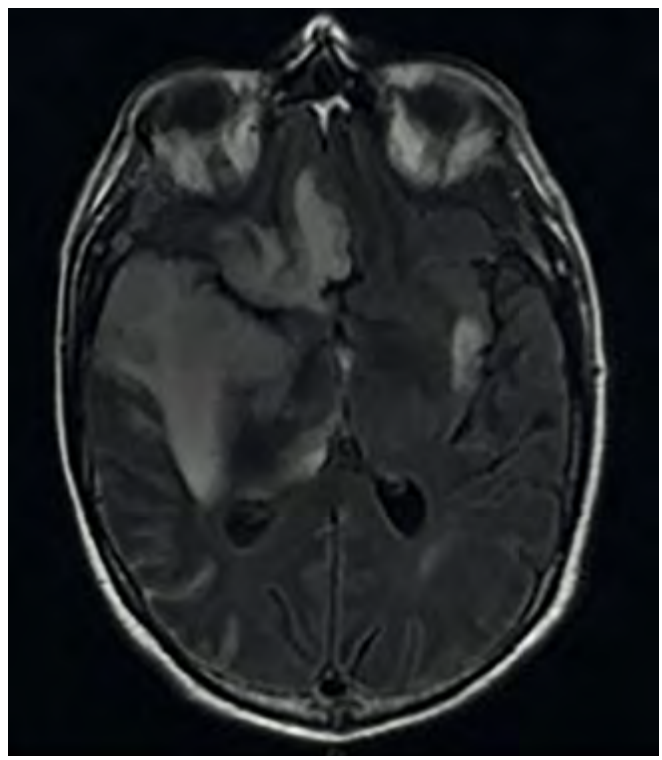


Figure 95-2 Méningo-encéphalite herpétique chez un patient de 40 ans admis pour coma fébrile. IRM cérébrale, séquence FLAIR, retrouvant des hypersignaux bilatéraux asymétriques de topographie caractéristique frontotemporo-insulaire. Noter l'aspect œdémateux des lésions au niveau du pôle temporal droit.

vu tôt, atteinte prédominante voire isolée du tronc cérébral [28]. L'aciclovir doit être débuté en urgence dès la suspicion diagnostique à la posologie de 10 mg/kg IVL toutes les 8 heures (à adapter à la clairance de la créatinine). En cas de PCR HSV négative et de tableau clinicoradiologique compatible, il est recommandé de répéter la PCR 3 à 7 jours plus tard [22]. En cas de PCR négative et si l'IRM ne montre pas de lésion temporale, il convient d'arrêter l'aciclovir. La durée de traitement recommandée est de 15 à 21 jours [22]. Le niveau de concentration des antiviraux dans le LCR et la sensibilité des souches ne suggèrent pas de bénéfice potentiel à l'augmentation des doses. Le pronostic neurologique à 6 mois, favorable chez environ deux tiers des patients, est lié à l'âge, à la sévérité initiale et au délai de mise en route de l'aciclovir [21].

Encéphalite à VZV

Dans les études récentes, le VZV représente une cause fréquente de ME. Cette étiologie doit notamment être évoquée devant tout tableau de ME associée à des manifestations neurovasculaires (ischémie cérébrale ou médullaire, anévrysmes intracrâniens, hémorragie cérébrale ou méningée [23]. La ME à VZV est rapportée chez les patients immunodéprimés et immunocompétents. Un rash cutané de type zona n'est retrouvé que dans 63 % des cas. L'imagerie cérébrale (IRM) est anormale dans 97 % des cas. Le LCR, anormal dans deux tiers des cas, peut être franchement inflammatoire (150 éléments/mm^3 en médiane) [18, 29]. Lorsqu'il est présent, le délai moyen entre le rash et les premiers signes neurologiques est de quatre mois, ce qui présuppose un mécanisme autre que l'agression virale directe. De fait, les examens vasculaires (artériographie conventionnelle, angio-IRM) montrent que les ME à VZV sont en fait le plus souvent des vasculopathies avec atteinte des gros ou des petits vaisseaux. Les infarctus intéressent préférentiellement la substance blanche ou la jonction substance blanche-substance grise. La PCR VZV est souvent négative (2/3 des cas), le meilleur examen étant la recherche d'immunoglobulines anti-VZV dans le sérum et le LCR. L'aciclovir est utilisé à la dose de 10-15 mg/kg/8 h IVL pendant 14 jours. Les corticoïdes pourraient être utiles en cas d'évolution défavorable [22].

Listériose neuroméningée

Listeria monocytogenes représente moins de 4 % des causes de méningites bactériennes, soit environ 50 cas par an en France [30]. La responsabilité de cette bactérie (bacille à Gram positif, transmis par l'alimentation contaminée) au cours d'une méningite est particulièrement évoquée chez les malades âgés de plus de 50 ans, chez la femme enceinte, ou en cas d'immunodépression (corticothérapie au long cours, myélome). Il n'existe pas de signe clinique suggestif de l'étiologie listérienne en dehors de l'atteinte des paires crâniennes, réalisant un tableau de « rhombencéphalite », dont l'incidence est en fait inférieure à 10 % [4]. Le LCR peut être macroscopiquement trouble ou clair, selon la quantité de polynucléaires. La pléiocytose est modérée, autour de 600/mm^3. La formule typique, dite « panachée », n'est retrouvée que dans moins d'un quart des cas. La protéinorachie est élevée autour de 2,5 g/L et il existe une hypoglycorachie dans 30 % des cas. L'examen direct du LCR n'est positif que dans 30 % des listérioses méningées. Les hémocultures sont positives dans 50 % des cas. Les résultats de l'imagerie cérébrale, et donc l'intérêt de celle-ci dans la stratégie diagnostique et thérapeutique initiale, sont décevants. La TDM est le plus souvent normale. L'IRM peut parfois montrer des micro-abcès au niveau du tronc cérébral. Le traitement comporte l'amoxicilline (200 mg/kg/j) associée pendant les premiers jours à la gentamicine. Les céphalosporines de 3^e génération ne sont pas actives sur *Listeria monocytogenes*. Le pronostic est défavorable (décès ou séquelles neurologiques sévères) dans environ 25 % des cas.

Tuberculose neuroméningée

La tuberculose neuroméningée est une cause fréquente de méningo-encéphalite dans les pays occidentaux [2, 19]. Outre la présence d'un terrain favorisant, le diagnostic de tuberculose neuroméningée doit être suspecté sur les données suivantes : notion de contage récent ; installation des symptômes sur plus de 5 jours ; signes cliniques extraneurologiques, en particulier pulmonaires (altération de l'état général, signes respiratoires peristants depuis plus de 15 jours) ; paralysie de nerfs crâniens ; signes d'atteinte médullaire (paraplégie, rétention d'urines) ; hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ; anomalies à l'imagerie (*voir* infra), au mieux détectées par l'IRM cérébrale [31]. Les autres signes neurologiques habituels sont un syndrome méningé, des signes focaux à type d'hémiplégie (15 %) ou atteinte des paires crâniennes (30-50 %), associés à des troubles de la conscience (30-60 %), cause habituelle du transfert de ces malades en réanimation [32, 33]. Les convulsions sont présentes dans moins de 5 % des cas chez l'adulte. Le LCR est clair et comporte les anomalies caractéristiques suivantes : de quelques dizaines à quelques centaines de lymphocytes par mm^3, une hypoglycorachie (95 % des cas) et une protéinorachie souvent supérieure à 1 g/L [31]. Dans la plupart des séries, le pourcentage de positivité de l'examen direct du LCR (recherche de bacilles acido-alcoolorésistants, BAAR) est faible. La sensibilité de l'examen direct peut être améliorée par l'examen répété de plusieurs millilitres (5 à 8 mL) de LCR [32]. La recherche de BAAR doit également se faire à partir de sites extraneurologiques, notamment pulmonaires, sur prélèvements biologiques ou tissulaires. La réalisation d'une imagerie cérébrale avec injection est indispensable (Figure 95-3). À l'admission, elle peut aider à réunir des arguments en faveur de l'origine tuberculeuse d'une méningite lymphocytaire : prises de contraste (80 %) prédominant dans les citernes de la base, la scissure sylvienne ou la convexité, dilatation ventriculaire (75 % des cas), signes d'infarctus par vascularite (10 %), tuberculomes (30 %) parenchymateux, épendymal ou méningé [34]. Cependant, l'absence de ces anomalies ne permet pas d'exclure le diagnostic. Le traitement antituberculeux, souvent débuté sur une présomption diagnostique, comporte une quadruple association (isoniazide, rifampicine, éthambutol, pyrazinamide) aux posologies habituelles pendant 2 mois, puis une bithérapie pour une durée totale de 9 mois [22]. Une étude menée chez 545 adultes en Asie publiée par Thwaites et al. dans le *New England Journal of Medicine* en 2004 suggère que l'adjonction de corticoïdes (dexaméthasone) au traitement antituberculeux permet une réduction importante de mortalité [33]. Cette étude ne retrouvait néanmoins pas de bénéfice en termes de diminution des séquelles neurologiques chez les survivants. Le traitement par dexaméthasone semble aussi associé à une diminution de certains effets secondaires au traitement antituberculeux (hépatite). Les corticoïdes sont actuellement recommandés dans les méningites

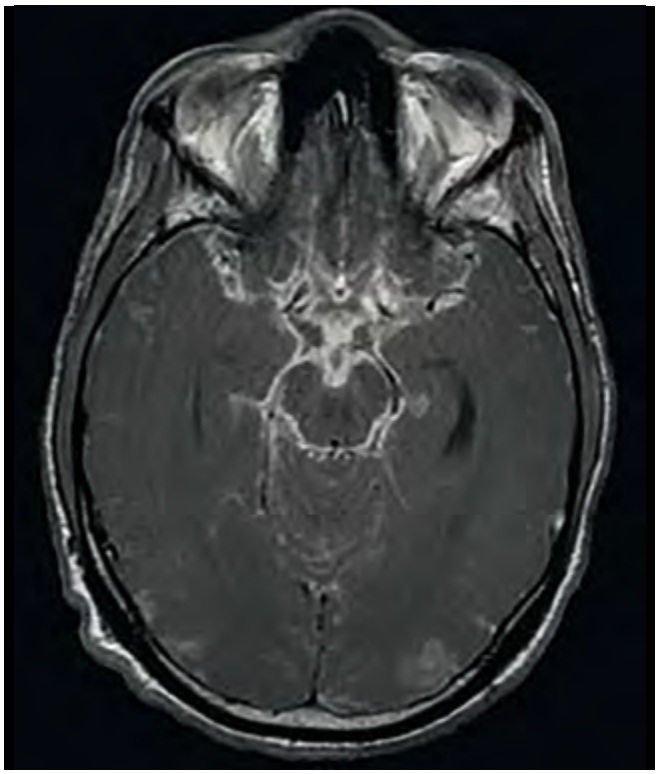


Figure 95-3 Tuberculose neuroméningée. IRM cérébrale, séquence T1 avec injection de sels de gadolinium. Aspect caractéristique d'arachnoïdite de la base, avec prise de contraste leptoméningée. Prises de contrastes corticales occipitales témoignant de lésions de cérébrite.

tuberculeuses selon un protocole dépendant du score de Glasgow à l'admission et de l'existence ou non de signes focaux (en pratique, traitement initial par dexaméthasone : 0,4 mg/kg IVL si score de Glasgow < 15 à l'admission, puis décroissance progressive) [22].

Autres causes

Causes virales

Parmi les causes virales plus rares, citons EBV, myxovirus (quelques cas rapportés au cours de l'épidémie H1N1), HSV-2 (le plus souvent responsable de méningites sans signes de gravité), HHV-6, rarement en cause dans des ME menant à la réanimation. Dans la majorité des cas, il n'existe pas de traitement spécifique (en dehors du ganciclovir pour HHV-6). Depuis 1997, des épidémies d'infections à entérovirus EV71, comportant des manifestations neurologiques centrales ou périphériques, ont été observées en Asie et en Australie. Des observations d'encéphalite aiguë rougeoleuse, à distinguer de la panencéphalite subaiguë sclérosante, ont été récemment rapportées.

Causes bactériennes

Parmi celles potentiellement, mais rarement, responsables de ME figurent : *M. pneumoniae*, *Chlamydia* sp., *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella hensellae*, *Ehrlichia chaffeensii*. Le diagnostic est généralement obtenu par PCR sur le LCR et le traitement peut comporter une cycline ou une fluoroquinolone.

Causes émergentes

La popularisation des voyages lointains rend nécessaire la connaissance et la prise en charge des ME dues à des micro-organismes dits « exotiques». La lecture des traités spécialisés et des recommandations de l'IDSA permet de situer, pour les grandes zones géographiques, les principaux agents infectieux qu'il convient de rechercher [22, 35, 36]. Dans le Tableau 95-V sont indiqués les principaux agents émergents. Un certain nombre d'entre eux couvrent de très larges zones géographiques. Il est important de signaler au laboratoire qui fera les recherches étiologiques par PCR ou par dosages des anticorps, la zone de provenance du malade.

Tableau 95-V Principaux virus émergents (d'après [35, 36]).

Virus	*Zone géographique*
West Nile virus	Monde
Toscana	Italie, Espagne, Portugal, France
Encéphalite japonaise	Asie
Entérovirus 71	Asie, Australie
Rage	Asie, Afrique, États-Unis
Chikungunya	Réunion, Inde, Indonésie
Nipah	Australie, Asie
Lyssavirus	Australie, Europe

Suppurations intracrâniennes

Généralités, physiopathologie

Les suppurations intracrâniennes comportent les infections collectées (abcès du cerveau, empyèmes sous-duraux et extraduraux) et les thrombophlébites septiques. Ces infections sont la conséquence d'un foyer de contiguïté ou d'une dissémination hématogène. L'infection par contiguïté se fait par propagation veineuse à partir d'une infection du scalp, de l'os, de la face, de la cavité oropharyngée, d'un sinus ou d'une otite éventuellement compliquée de mastoïdite ou encore d'une méningite. L'infection peut être spontanée ou secondaire à un traumatisme ou à une chirurgie, notamment lorsqu'il s'agit d'un empyème. La propagation veineuse est facilitée par les nombreuses communications entre les réseaux veineux endo- ou extracrâniens. L'infection a comme première conséquence le développement d'une phlébite qui communique avec les veines endocrâniennes. Il peut en résulter une infection de l'espace péridural, sous-dural et, à partir de celui-ci, une propagation par les veines traversant l'espace sous-arachnoïdien jusqu'au cerveau. La constitution d'un infarctus permet alors le développement secondaire d'un abcès. La thrombophlébite septique, qui constitue la lésion essentielle, ne se traduit en général que par ses conséquences (abcès, empyèmes). Plus rarement, la thrombophlébite domine le tableau clinique lorsqu'une grosse veine corticale ou un sinus veineux sont concernés.

Abcès du cerveau

Portes d'entrée et microbiologie

Il existe quatre grandes catégories de porte d'entrée (Tableau 95-VI) : 1) contiguïté avec un foyer ORL, dentaire, ou de la face ; 2) complication d'un traumatisme ou d'une intervention neurochirurgicale ; 3) origine hématogène ; 4) pas de cause identifiée. L'étiologie microbienne dépend de la cause, mais les deux points marquants sont la prédominance des streptocoques aéro- et anaérobies (30 à 50 %), et le caractère fréquemment polymicrobien (30 à 60 %) [37]. Les espèces anaérobies, autres que les streptocoques, souvent isolées sont : *Bacteroides* sp., *Fusobacterium* sp., *Actinomyces* et *Clostridium* sp. Les staphylo-coques dorés sont volontiers en cause lorsque la porte d'entrée est une infection du scalp ou de la face. Les bacilles à Gram négatif sont isolés quand la porte d'entrée est une otite chronique ou en cas d'abcès post-traumatique ou post-neurochirurgical. Les autres germes, tels que *L. monocytogenes*, *Nocardia* sp., *Mycobacterium tuberculosis* et les champignons (*Aspergillus* sp.),

Portes d'entrée, étiologies	*Micro-organismes*
Infection de contiguïté (45-50 %)	
Otite, mastoïdite	Streptocoques, *B. fragilis*, *Proteus* sp., *P. æruginosa*
Sinusite Foyer dentaire	Streptocoques (aéro/ana), *Bacteroides*, *Fusobacterium* sp. (*S. aureus*, *H. influenzæ*, entérobactéries)
Infection du scalp et de la face	Streptocoques, *Fusobacterium*, *Bacteroides* sp., *Actinomyces* sp. *S. aureus*, streptocoques, entérobactéries
Traumatismes crâniens *Infections post-neurochirurgie (5-10 %)*	
Fractures ouvertes, plaies pénétrantes, fistules Neurochirurgie	*S. aureus*, entérobactéries, streptocoques, *Clostridium* sp.
Origine hématogène (20-25 %)	
Foyers thoraciques (abcès, empyèmes, dilatations des bronches, œsophage)	Streptocoques, *Fusobacterium* sp, *Bacteroides* sp., *Actinomyces* (*Nocardia* sp.)
Endocardites	*S. aureus*, streptocoques
Cardiopathies cyanogènes, fistules artérioveineuses pulmonaires	Streptocoques, *Hæmophilus* sp.
Foyers suppurés à distance (os, peau, abdomen)	*S. aureus*, entérobactéries, anaérobies
Causes inconnues (15-20 %)	
Idem infections de contiguïté ou hématogènes	

Manifestations cliniques et diagnostic

Les signes cliniques dépendent de la taille, de la localisation de l'abcès et de la virulence du ou des germes en cause. Les symptômes évoluent sur plusieurs jours ou semaines. Les hémocultures sont généralement négatives, sauf en cas d'abcès hématogène, en particulier au cours des endocardites infectieuses [11]. L'examen du LCR est peu contributif et la réalisation d'une ponction lombaire est potentiellement dangereuse. L'imagerie cérébrale avec injection permet habituellement le diagnostic. L'image caractéristique est celle d'une hypodensité à contours flous, entourée d'une prise de contraste annulaire fine et régulière. L'IRM est plus sensible et spécifique, notamment au stade d'encéphalite « pré-suppurative ». Au stade d'abcès, il existe un hyposignal en T1 avec rehaussement périphérique en anneau après injection de gadolinium. En T2, l'aspect d'abcès constitué est celui d'un hypersignal, correspondant au pus, entouré par une capsule hypo-intense, elle-même entouré d'œdème, apparaissant comme un hypersignal. L'IRM semble plus sensible que la TDM pour détecter des complications telles que rupture corticale ou intraventriculaire ou extension avec aspect multiloculaire. Lorsqu'il existe peu de signes évocateurs d'infection, et en l'absence de cause identifiée ou reconnue d'abcès, le problème du diagnostic différentiel avec d'autres pathologies, en particulier les tumeurs cérébrales primitives et secondaires, peut se poser. Les séquences « non classiques » d'IRM, diffusion (DWI) et ADC (*apparent diffusion coefficient*) ainsi que les techniques permettant une analyse fonctionnelle des lésions comme la spectroscopie, sont susceptibles d'apporter des informations précieuses. le pus très visqueux de l'abcès est responsable d'un aspect hyperintense en DWI et hypo-intense en ADC (faible coefficient de diffusion), ces séquences ayant une sensibilité et une spécificité de 100 et 90 % pour distinguer abcès et tumeurs.

Traitement

La prise en charge thérapeutique est médicochirurgicale. Le choix des antibiotiques est souvent empirique, au moins initialement. Il est fondé sur la connaissance des bactéries habituellement en cause et peut être affiné si la porte d'entrée est identifiée. L'association de pénicilline G (20 millions d'UI/j) ou d'amoxicilline (200 mg/kg/j) et de métronidazole est recommandée pour les abcès par contiguïté liés à une sinusite ou à un foyer dentaire et pour les abcès hématogènes dont la porte d'entrée est le poumon ou la plèvre. Un aminoside est substitué au métronidazole en cas d'endocardite à streptocoque. L'association de céfotaxime (ou de ceftazidime) et de métronidazole est préférable si la porte d'entrée est une otite ou une mastoïdite, en cas d'abcès hématogène sur cardiopathie congénitale ou fistule artérioveineuse, ou lorsque l'étiologie est inconnue. Enfin, une pénicilline du groupe M (ou la céfotaxime), associée à un aminoside, sera utilisée lorsque *S. aureus* peut être en cause, principalement quand la porte d'entrée est une infection du scalp ou de la face, ou en cas d'endocardite liée à ce germe. Le recours à la chirurgie n'est pas systématique. L'excision, autrefois technique de référence, est actuellement souvent remplacée par la ponction-aspiration, réalisée après repérage stéréotaxique (précision de 1 à 2 mm) ou à « main levée » (précision de 4 à 5 mm). De façon schématique, l'abord chirurgical est indiqué dans les situations suivantes : 1) abcès volumineux ou responsable d'un effet de masse important ; 2) localisation périventriculaire (avec donc un risque de rupture) ; 3) diagnostic d'abcès non formel ; 4) état neurologique très altéré (score de Glasgow inférieur à 8), ou qui se dégrade malgré l'antibiothérapie ; 5) nature incertaine du ou des germes en cause. En

cas d'œdème sévère avec effet de masse, l'utilisation de corticoïdes à fortes doses (dexaméthasone : 0,4-0,6 mg/kg/j pendant 3 à 7 jours) peut être utile. La mortalité actuelle des abcès du cerveau est inférieure à 10 % dans les séries les plus récentes [37]. Elle est étroitement corrélée à l'état de conscience lors de la prise en charge initiale.

Empyèmes sous-duraux

Dans la plupart des cas, les empyèmes sous-duraux se forment par contiguïté à partir d'une infection des sinus (60 %), d'une otite ou mastoïdite (15 %) ou après traumatisme ou neurochirurgie (15 à 20 %). L'évolution se fait souvent sur plusieurs jours ou semaines mais elle peut être fulminante. Les streptocoques aéro- et anaérobies sont en cause dans 45 à 55 % des cas, mais il est possible aussi d'isoler d'autres anaérobies et *S. aureus*. La gravité est surtout liée à l'effet de masse. Quand la collection est relativement fine, elle est difficile à mettre en évidence par TDM. Dans ce cas, l'IRM avec injection de gadolinium est plus sensible. Le drainage chirurgical est urgent, par craniotomie ou trous de trépan. Il n'est pas rare que plusieurs gestes chirurgicaux s'avèrent nécessaires pour compléter le drainage. Les modalités de l'antibiothérapie sont voisines de celles utilisées pour les abcès du cerveau. Le choix initial repose sur la nature de l'infection responsable, les antibiotiques étant ensuite éventuellement modifiés selon les résultats des prélèvements peropératoires.

BIBLIOGRAPHIE

1. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2004;351:1849-59.
2. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. Lancet Infect Dis. 2010;10:835-844.
3. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: The pneumorea prospective multicenter study. Crit Care Med. 2006;34:2758-65.
4. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, et al. Community-acquired listeria monocytogenes meningitis in adults. Clin Infect Dis. 2006;43:1233-8.
5. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, et al. A risk score for unfavorable outcome in adults with bacterial meningitis. Ann Neurol. 2008;63:90-7.
6. Kasanmoentalib ES, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Hydrocephalus in adults with community-acquired bacterial meningitis. Neurology. 2010;75:918-23.
7. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, et al. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. Lancet Neurol. 2006;5:123-9.
8. Zoons E, Weisfelt M, de Gans J, et al. Seizures in adults with bacterial meningitis. Neurology. 2008;70:2109-15.
9. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2002;347:1549-56.
10. Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2010: CD004405.
11. Sonneville R, Mirabel M, Hajage D, et al. Neurological complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: The endorea prospective multicenter study. Crit Care Med. 2011.
12. Korinek AM, Baugnon T, Golmard JL, et al. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. Neurosurgery. 2006;59:126-33; discussion 126-33.
13. Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES, Jr. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. Neurosurgery. 2008;62(Suppl.2):688-700.
14. Baltas I, Tsoulfa S, Sakellariou P, et al. Posttraumatic meningitis: bacteriology, hydrocephalus, and outcome. Neurosurgery. 1994;35:422-6; discussion 426-7.
15. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. N Engl J Med. 2010;362:146-54.
16. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004;39:1267-84.
17. Jmor F, Emsley HC, Fischer M, et al. The incidence of acute encephalitis syndrome in western industrialised and tropical countries.
Virol J. 2008;5:134.
18. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, et al. Beyond viruses: Clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. Clin Infect Dis. 2006;43:1565-77.
19. Mailles A, Stahl JP. Infectious encephalitis in france in 2007: a national prospective study. Clin Infect Dis. 2009;49:1838-47.
20. Poissy J, Wolff M, Dewilde A, et al. Factors associated with delay to aciclovir administration in 184 patients with herpes simplex virus encephalitis. Clin Microbiol Infect. 2009;15:560-4.
21. Raschilas F, Wolff M, Delatour F, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. Clin Infect Dis. 2002;35:254-60.
22. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2008;47:303-27.
23. Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. Lancet Neurol. 2009;8:731-40.
24. Sonneville R, Demeret S, Klein I, et al. Acute disseminated encephalomyelitisin the intensive care unit: clinical features and outcome of 20 adults. Intensive Care Med. 2008;34:528-32.
25. Hjalmarsson A, Blomqvist P, Skoldenberg B. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001: incidence, morbidity, and mortality.
Clin Infect Dis. 2007;45:875-80.
26. Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National institute of allergy and infectious diseases collaborative antiviral study group. J Infect Dis. 1995;171:857-63.
27. Bradford RD, Pettit AC, Wright PW, et al. Herpes simplex encephalitis during treatment with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. Clin Infect Dis. 2009;49:924-7.
28. Livorsi D, Anderson E, Qureshi S, et al. Brainstem encephalitis: an unusual presentation of herpes simplex virus infection. J Neurol. 2010;257:1432-7.
29. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, et al. The varicella zoster virus vasculopathies: Clinical, csf, imaging, and virologic features. Neurology. 2008;70:853-60.
30. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the united states,. 1998-2007. N Engl J Med. 2011;364:2016-25.
31. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, et al. Tuberculous meningitis: A uniform case definition for use in clinical research. Lancet Infect Dis. 2010;10:803-12.
32. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. British infection society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. J Infect. 2009;59:167-87.
33. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med. 2004;351:1741-51.
34. Thwaites GE, Macmullen-Price J, Tran TH, et al. Serial mri to determine the effect of dexamethasone on the cerebral pathology of tuberculous meningitis: an observational study. Lancet Neurol. 2007;6:230-6.
35. Tyler KL. Emerging viral infections of the central nervous system: Part 1. Arch Neurol. 2009;66:939-48.

96 PRINCIPES DE RÉANIMATION PÉDIATRIQUE

Christophe MILESI, Aurélien JACQUOT et Gilles CAMBONIE

Ce chapitre s'attache à décrire les particularités de la réanimation pédiatrique. Il se veut volontairement synthétique afin de permettre au non-spécialiste de disposer de règles de base à respecter lors de la prise en charge d'un enfant en réanimation.

Valeurs physiologiques et normes de réanimation

Plusieurs particularités sont à prendre en compte lors de la réanimation d'un enfant :

– connaître le poids et l'âge ;

– le mécanisme à l'origine de l'arrêt cardiorespiratoire (ACR) est le plus souvent l'hypoxie et non le trouble du rythme ;

– la décompensation d'une insuffisance respiratoire ou hémodynamique, précédant de peu l'arrêt cardiorespiratoire (ACR).

Normes hémodynamiques et respiratoires chez l'enfant

Données et moyens mnémotechniques chez l'enfant de 1 à 10 ans

– Poids (kg) = 2 × (âge en années + 4).

– Fréquence cardiaque normale pour un enfant de moins de 1 an : 80 à 180 bpm.

– Fréquence cardiaque normale pour un enfant de plus de 1 an : 60 à 160 bpm.

– Pression artérielle systolique (mmHg) normale = 90 + (2 × âge en années).

– Pression artérielle systolique (mmHg) limite inférieure = 70 + (2 × âge en années).

Repères chronologiques [1]

Tableau 96-I Normes physiologiques en fonction de l'âge.

Âge	*Fréquence cardiaque (bpm)*		*Fréquence respiratoire (c/min)*	*Pression artérielle systolique (mmHg)*
	Tachycardie	*Bradycardie*		
J1 – 1 sem	> 180	< 100	> 50	< 65
1 sem – 1 mois	> 180	< 100	> 40	< 75
1 mois – 1 an	> 180	< 90	> 34	< 100
2 – 5 ans	> 140	–	> 22	< 100
6 – 12 ans	> 130	–	> 18	< 105
13 – 18 ans	> 110	–	> 14	< 117

Matériel nécessaire à l'intubation

Sondes d'intubation

– Diamètre de la sonde d'intubation en fonction de l'âge : 4 + (âge/4).

– Longueur de la sonde d'intubation à insérer lors d'une intubation nasale : repère à la narine : [15 + (âge/2)] cm. Chez le nouveau-né : [7 + poids en kg] cm.

– Longueur de la sonde d'intubation à insérer lors d'une intubation orale : repère à la lèvre [12 + (âge/2)] cm. Chez le nouveau-né : [6 + poids en kg] cm.

Laryngoscope

Tableau 96-II Type de laryngoscope en fonction de l'âge.

Âge	*Type de lame*	*Taille*
Nouveau-né	Droite	Miller n° 0 ou 00
2 mois – 2 ans	Droite	Miller n° 1
1 – 7 ans	Courbe	MacIntosh n° 2
> 8 ans	Courbe	MacIntosh n° 3

Sonde d'intubation endotrachéale

Tableau 96-III Diamètre interne de la sonde d'intubation en fonction de l'âge.

Âge	*Diamètre interne de la sonde (mm)*
Nouveau-né à terme	3 – 3,5
3 mois – 1 an	4
1 – 2 ans	4,5
2 – 4 ans	5
4 – 6 ans	5,5
6 – 8 ans	6
8 – 10 ans	6
10 – 12 ans	6,5
> 12 ans	7

Schémas de prise en charge

Par rapport à l'adulte, la prise en charge ventilatoire de l'enfant est prépondérante dans le sens où la cause d'ACR de l'enfant est le plus souvent secondaire à un phénomène hypoxique. Les troubles du rythme cardiaque sont beaucoup moins fréquents que chez l'adulte.

Les détails et les actualisations des schémas de réanimation cardiopulmonaire (Figures 96-1 et 96-2) sont disponibles sur le site de l'*European Resuscitation Council* : http://www.cprguidelines.eu/2010/read.php

État de mal épileptique (EME)

Définition [2]

L'EME est classiquement défini par une crise prolongée ou une succession de crises sans reprise de conscience sur une période de 30 minutes. Des définitions plus récentes tendent à réduire cette durée à 15 voire 5 minutes. Chez l'enfant, l'infection est la cause principale. Chez le nourrisson, l'EME peut révéler une erreur innée du métabolisme ou une malformation du système nerveux central. Les crises généralisées tonicocloniques typiques sont rares avant 4 ans.

Condition d'admission en réanimation

Un EME représente en soi un motif d'entrée.

Bilans

Bilan urgent

Le bilan urgent est composé d'une glycémie avec cétonurie si hypoglycémie, d'un ionogramme, d'une gazométrie.

Bilan différé

Après contrôle de la symptomatologie, sont réalisés électro-encéphalogramme, imagerie cérébrale surtout en présence de signes focaux. La ponction lombaire (cytologie, bactériologie, chimie, PCR virales et notamment herpès) est faite après l'imagerie, qui élimine un risque d'engagement cérébral. Un dosage sanguin d'anti-épileptiques est pratiqué chez les patients sous traitement. Toxiques et alcoolémie sont recherchés en cas de doute. Devant la suspicion d'une erreur innée du métabolisme, on réalise différents dosages : gazométrie, amoniémie, acide lactique, bilan hépatique, chromatographie des acides aminés dans le sang et les urines, acides organiques urinaires, profil plasmatique des acylcarnitines. L'interprétation des résultats et la prise en charge thérapeutique spécifique se font après contact avec le service de référence ou de compétence des maladies métaboliques de la région.

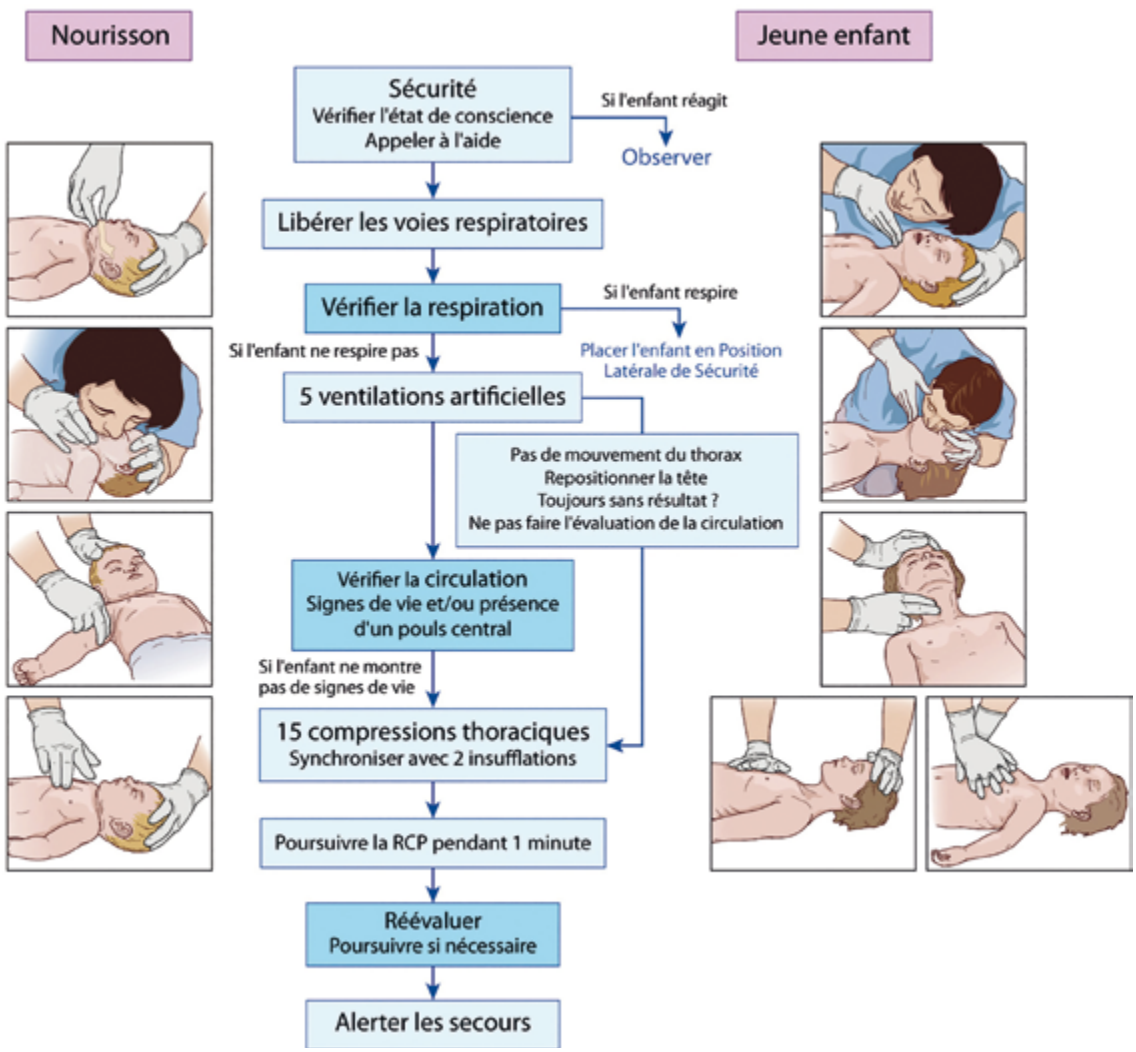


Figure 96-1 Réanimation cardiopulmonaire de base (d'après l'*European Resuscitation Council*).

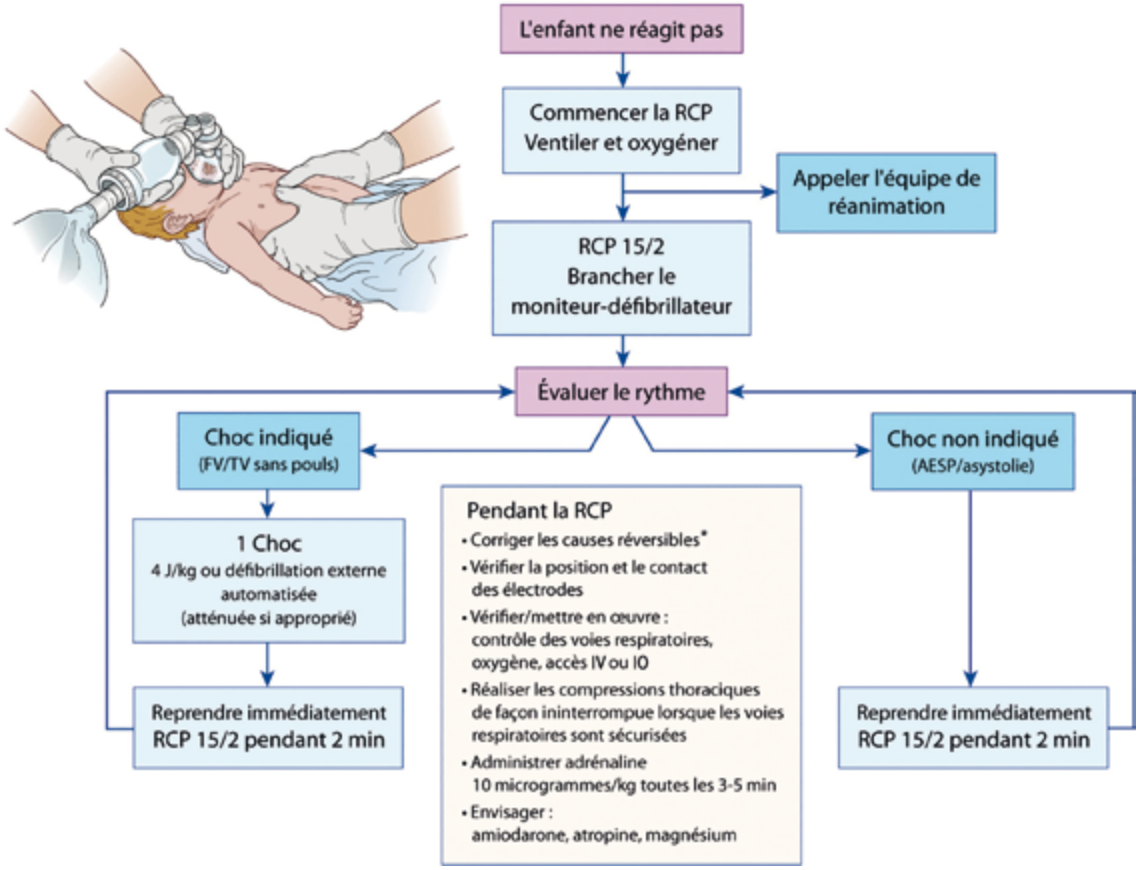


Figure 96-2 Réanimation cardiopulmonaire avancée.
* Causes réversibles : **4H** (**H**ypoxie, **H**ypovolémie, **H**ypo ou **H**yperkaliémie, **H**ypothermie), **4T** (**T**amponnade, pneumothorax sous **T**ension, **T**oxique et médicaments, **T**hrombo-embolie) (d'après l'*European Resuscitation Council*).

Conditionnement

Position latérale de sécurité, canule de Guedel, 2 voies veineuses périphériques, voie centrale si EME réfractaire. Aspiration des sécrétions pharyngées. Oxygénothérapie au masque 100 %, scope cardiorespiratoire et saturométrie. Intubation si EME réfractaire.

Surveillance

État de vigilance, état pupillaire et réflexe de protections des voies aériennes. Tension artérielle toutes les 20 minutes, glycémie capillaire toutes les 8 heures.

Idéalement, surveillance électro-encéphalographique continue pour dépister les crises infracliniques.

Traitement anti-épileptique

La présence de convulsions durant plus de 5 minutes nécessite une prise en charge rapide et agressive visant à faire disparaître les symptômes cliniques et électro-encéphalographiques le plus rapidement possible, en moins de 60 minutes.

Traitements spécifiques

– Hypoglycémie (< 0,5 g/L). Glucose 30 % : 1 à 2 mL/kg en IVD.

– Hypocalcémie : (< 1,7 mmol/L). Gluconate de calcium à 10 % : 0,5 mL/kg en IVL sur 10 minutes en surveillant le scope.

– Hyponatrémie (< 120 mmol/L). Sérum salé hypertonique (3 %) : 3 mL/kg en IVL sur 15 minutes, à répéter jusqu'à l'arrêt des convulsions.

– Hyperthermie : dévêtir le patient, rafraîchir physiquement par une serviette mouillée, un ventilateur. Paracétamol : 15 mg/kg en IVL sur 20 minutes. Antibiothérapie et/ou aciclovir en fonction du contexte.

Traitements aspécifiques

Il n'existe pas à ce jour d'algorithme de traitement basé sur les preuves, nous proposons celui qui est le plus couramment utilisé en France [2, 3] (Tableau 96-IV).

Traitements de relais

Après l'arrêt de l'EME, on prendra le relais par l'association ayant permis de stopper les crises aux doses suivantes :

– clonazépam : 0,1 à 0,4 mg/kg/j en IV continue ;

– phénytoïne (Dilantin®) ou fosphénytoïne (Prodilantin®) : 2,5 à 5 mg/kg/j en trois fois, dilantinémie cible 15 à 20 mg/L ;

– phénobarbital (Gardénal®) : 5 mg/kg/j en 1 fois, gardénalémie cible 30 à 40 mg/L ;

– midazolam : dose ayant fait céder la crise en IV continue.

Tableau 96-IV Prise en charge de l'état de mal épileptique chez l'enfant.

Chronologie et conditionnement	*Traitement*
0 à 5 minutes • Ouvrir/aspirer voies aériennes • Oxygénothérapie au masque • Voie veineuse périphérique • Voie centrale (intra-osseuse) si échec	**Clonazépam** (Rivotril®) : 0,1 mg/kg IVD 5 min Alternative : diazépam (Valium®) intrarectal : 0,5 mg/kg Alternative : midazolam (Hypnovel®) intranasal : 0,2 mg/kg
5 à 10 minutes si persiste	**Clonazépam** : 0,1 mg/kg IVD 5 min Alternative : diazépam intrarectal : 0,5 mg/kg Alternative : midazolam intranasal : 0,2 mg/kg
10 à 20 minutes si persiste	**Fosphénytoïne** : 15 mg/kg IVL sur 10 min Alternative : phénytoïne : 20 mg/kg IVL sur 20 min
20 à 40 minutes si persiste	**Phénobarbital** : 20 mg/kg IVL sur 20 min Alternative : acide valproïque : 20 mg/kg IVL sur 10 min ; contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique
40 minutes si persiste : EMC réfractaire • Transfert réanimation • Intubation/ventilation • Voie veineuse centrale/ intra-osseuse • Monitorage hémodynamique	**Midazolam** : bolus de 0,2 mg/kg et poursuivre à un débit continu de 0,2 mg/kg/h. Si persiste au bout de 5 min, faire à nouveau un bolus de 0,2 mg/kg en augmentant le débit de base de 0,2 mg/kg/h et ainsi de suite jusqu'à l'arrêt des crises (dose maximale de 3 mg/kg/h) **Vitamine B6** (Bécilan®) chez l'enfant < 18 mois : 100 mg IVL sous surveillance EEG Remarque : certaines équipes discutent la mise en place d'un « régime cétogène » précoce dès cette étape
Si persistance	**Thiopental** : 1 à 5 mg/kg suivi d'une perfusion continue de 1 à 5 mg/kg/h

Le traitement est poursuivi durant un minimum de 24 heures après l'arrêt des crises avant d'envisager une décroissance progressive. Cette décroissance et l'initiation d'un traitement de relais sont envisagées avec l'équipe de neurologie pédiatrique.

Bronchiolite en réanimation

Définition

Il s'agit d'une bronchopneumopathie aiguë dyspnéisante d'origine virale. Dans 70 à 80 % des cas, elle est causée par le virus respiratoire syncitial (VRS) et survient dans un contexte de contage familial. Les formes sévères se manifestent par des apnées et une détresse respiratoire avec mise en jeu des muscles accessoires, oxygénodépendance, difficultés d'alimentation et d'hydratation. Elles représentent la première cause de détresse respiratoire aiguë chez le nourrisson de moins d'un an.

Critères d'hospitalisation [4]

Les critères d'hospitalisation sont : un âge inférieur à 6 semaines, des antécédents de cardiopathie ou de pathologie respiratoire chronique, de prématurité inférieure à 34 semaines d'aménorrhée associée à un âge inférieur à 3 mois, des difficultés psychosociales faisant craindre un retard de prise en charge en cas d'aggravation, la présence d'apnée, de cyanose, d'une tachypnée supérieure à 60/min, une saturation en oxygène sous air inférieure à 94 %, des difficultés d'alimentation et une déshydratation supérieure à 5 % du poids du corps.

Critères d'admission en réanimation

Troubles de la conscience, tachypnée supérieure à 80/min, hypoxie avec saturation en oxygène inférieure à 85 % sous air, présence d'apnées, signes de lutte respiratoire importants.

Des scores composites, comme le score de Wood modifié (Tableau 96-V) [5], prennent en compte tous ces paramètres. En pratique, la population cible est âgée de 0 à 6 mois, avec un poids entre 3 et 7 kg et un score de Wood modifié supérieur à 4.

Examen paraclinique

Radio thorax : distension thoracique, hyperclarté des champs pulmonaires, élargissement des espaces intercostaux et abaissement des coupoles diaphragmatiques sont liés à l'obstruction des bronchioles. Une cardiomégalie oriente vers le diagnostic différentiel principal : l'insuffisance cardiaque. Gazométrie, par prélèvement

Tableau 96-V Score de Wood modifié.

	0	*0,5*	*1*	*2*
Cyanose	SpO_2 > 94 % avec FiO_2 21 %	90 % < SpO_2 < 94 % avec FiO_2 21 %	SpO_2 > 94 % avec FiO_2 > 21 %	SpO_2 < 94 % avec FiO_2 > 21 %
Murmure vésiculaire	Normal	Légèrement variable	Très variable	Diminué/absent
Utilisation des muscles accessoires	Absent	Faible	Modéré	Maximal
Wheezing expiratoire	Absent	Faible	Modéré	Marqué
Fonctions cérébrales	Normal	Agité lorsque stimulé	Déprimé/agité en permanence	Très déprimé ou léthargique

capillaire artérialisé : recherche une hypoxémie (PO_2 < 60 mmHg, SO_2 < 92 %), une hypercapnie (PCO_2 > 45 mmHg), une acidémie (pH < 7,35) respiratoire. Numération sanguine, CRP et ionogramme sont indiqués en cas de fièvre ou de déshydratation. Examen virologique des sécrétions nasales : à la recherche du VRS, mais aussi des myxovirus, paramyxovirus, adénovirus, rhinovirus, coronavirus et métapneumovirus.

Conditionnement

L'enfant est placé en chambre seule et isolement gouttelette : blouse, masque, utilisation de solution hydro-alcoolique pour la famille et les soignants. On favorise le proclive dorsal à 30° et la présence apaisante des parents. Une désobstruction nasale est réalisée aussi souvent que nécessaire. Une sonde gastrique et une voie veineuse périphérique sont mises en place.

Surveillance

On surveille en continu la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque, la SpO_2 et idéalement la gazométrie transcutanée ($TcPO_2$, $TcPCO_2$). La pression artérielle et l'état de conscience sont évalués toutes les heures, la température toutes les 6 heures. Le score de Wood modifié permet de quantifier l'évolution de la détresse respiratoire, toutes les 4 heures.

Apports hydriques et nutrition

Les formes les plus sévères, associées à une alimentation entérale mal tolérée, des régurgitations ou une toux incessante, présentent un haut risque d'intubation et doivent être laissées à jeun pendant 12 à 48 heures. Un apport parentéral de 120 mL/kg est nécessaire, associé à un apport calorique suffisant, car le travail des muscles respiratoires, multiplié 4 à 6 fois par rapport à la normale, est très consommateur d'énergie (*voir* paragraphe, « Alimentation parentérale »).

Ventilation

Oxygène

Il peut être administré au masque voire en lunettes à haut débit (8 L/min). L'objectif est de maintenir une SpO_2 > 90 %.

Pression positive continue (PPC) [6, 7]

Elle sera indiquée en cas d'apnée et/ou de signes de forme sévère, se traduisant par exemple par un score de Wood modifié supérieur à 4. Différents systèmes de délivrance sont envisageables, comme le jet confiné (système Infant Flow™) administré par diverses interfaces (embouts nasaux/masque), le casque ou des lunettes à haut débit. La pression visée est comprise entre 5 et 7 cmH_2O, ainsi que les lunettes à haut débit (22/kg/min).

Intubation

Elle est envisagée après échec de la PPC. Les critères d'intubation comprennent : les apnées sévères, accompagnées de bradycardies et de désaturations profondes, la détresse respiratoire décompensée avec SpO_2 < 85 % sous une FiO_2 > 0,6, une acidose respiratoire avec pH < 7,20, une altération de la conscience. Pour procéder à l'intubation, on peut réaliser une induction associant midazolam (0,1 mg/kg IV) et kétamine (2 à 3 mg/kg IV). Un curare est systématiquement préparé et utilisé uniquement en cas de laryngospasme.

Autres traitements

Traitement des apnées

En première intention, on met l'enfant sous PPC, puis on peut administrer du citrate de caféine (20 mg/kg en charge puis 5 mg/kg/j par voie orale ou IV).

Kinésithérapie respiratoire [8]

Sa place est controversée, en particulier dans la phase aiguë spastique.

Antibiothérapie

Elle n'est pas systématique et ne sera donnée qu'en cas de fièvre supérieure à 38,5 °C pendant plus de 48 heures, d'otite moyenne aiguë, ou de foyer pulmonaire.

Bronchodilatateurs

Les β2-mimétiques ont un effet modéré et de courte durée sur la dynamique respiratoire. L'épinéphrine, en aérosols de 1 mg dans 4 mL de sérum salé, a un effet modéré sur le score clinique 30 et 60 minutes après réalisation du traitement sans montrer d'effet sur l'amélioration de la SpO_2.

La nébulisation de soluté hypertonique de NaCl à 3 % a démontré l'amélioration des scores cliniques, mais son efficacité dans les formes sévères est incertaine puisque l'effet du traitement est plus marqué chez les nourrissons non hospitalisés.

Les corticoïdes n'ont pas démontré de bénéfice en termes de score clinique, de taux ou de durée d'hospitalisation.

Traitement de seconde intention dans les formes sévères résistantes à la ventilation conventionnelle

- **Surfactant** : 100 mg/kg en instillation trachéale après intubation, dans les formes restrictives de la pathologie.
- **Antiviraux** : la ribavirine en inhalation pourrait réduire la durée de la ventilation mécanique, avec un niveau de preuve assez modeste.
- **Oxygénation extracorporelle** : en situation d'échec, se traduisant par PaO_2/FiO_2 < 100 pendant plus de 3 heures malgré l'optimisation de la ventilation. Elle doit être débutée dans les 8 jours suivant la mise en œuvre de l'assistance ventilatoire.

Médicaments inutiles ou dangereux [9]

Antitussifs, mucolytiques, salbutamol, terbutaline, théophylline.

Traumatisme crânien grave : particularités pédiatriques

Épidémiologie pédiatrique

L'incidence du traumatisme crânien est de 200 à 300/100 000 enfants par an en France, dont 10 % sont des traumatismes crâniens graves (GCS ≤ 8 lors de la prise en charge) (Tableau 96-VI).

Tableau 96-VI Échelle de Glasgow pédiatrique.

Ouverture des yeux	*Réponse verbale*	*Meilleure réponse motrice*
1. Aucune	1. Aucune	1. Aucune
2. À la douleur	2. Grognements, gémissements à la douleur	2. Extension stéréotypée (décérébration)
3. Au bruit ou à la demande	3. Cris, hurlements	3. Flexion stéréotypée (décortication)
4. Spontanée	4. Pleurs ou mots inappropriés	4. Retrait à la douleur
	5. Normale	5. Localise la douleur
		6. Mouvements spontanés

Quatre-vingts pour cent des enfants polytraumatisés ont un traumatisme crânien. La prédominance est masculine (sex-ratio = 2).

Le traumatisme crânien grave est la première cause de décès chez l'enfant de plus d'un an. Chutes et défenestrations prédominent chez l'enfant d'âge préscolaire, chocs entre piétons et véhicules légers entre 6 et 12 ans.

Particularités anatomophysiologiques et spécificités lésionnelles chez l'enfant

Un volume et un poids relatifs élevés de la tête, une faible musculature cervicale et paravertébrale, une myélinisation incomplète du système nerveux central, des espaces sous-arachnoïdiens larges et une grande fragilité de la barrière hémato-encéphalique caractérisent le crâne de l'enfant. La perméabilité des sutures et des fontanelles n'augmente pas la compliance cérébrale.

Par rapport à l'adulte, les lésions osseuses, les hématomes sous-duraux et les lésions axonales diffuses (intérêt de l'IRM) sont plus fréquents, les hématomes extraduraux et intraparenchymateux moins fréquents.

Une particularité pédiatrique majeure est la survenue précoce dans près de 25 % des traumatismes crâniens graves d'un œdème cérébral diffus (*brainswelling*) de physiopathologie mal connue. Sa survenue est de mauvais pronostic et multiplie par trois la mortalité.

Le mécanisme de développement de lésions secondaires, conséquences des agressions secondaires d'origine systémique, diffère peu de celui observé chez l'adulte avec un rôle particulièrement délétère de l'hypotension artérielle chez l'enfant [10].

Penser à la maltraitance

Responsable de 20 à 40 % des traumatismes crâniens graves avant l'âge de 2 ans et d'une mortalité très élevée (30 à 50 % avant l'âge d'un an). Des hématomes sous-duraux et des lésions axonales diffuses sont fréquents (syndrome du bébé secoué). Toute lésion disproportionnée par rapport au mécanisme évoqué de l'accident doit être considérée comme suspecte. Dans ce contexte, rechercher systématiquement un syndrome de Silverman (radiographies de squelette, scintigraphie osseuse, fond d'œil, bilan d'hémostase).

Hyponatrémie, complication fréquente

Elle est responsable d'une aggravation de l'œdème cérébral et d'une majoration du risque de convulsions. Outre les classiques sécrétion inappropriée d'ADH et insuffisance surrénalienne d'origine centrale, il faut savoir dépister chez l'enfant traumatisé crânien un syndrome de perte de sel d'origine cérébrale (*Cerebral Salt Wasting Syndrome*), lié à l'augmentation de la sécrétion de peptides natriurétiques et qui nécessite une augmentation majeure des apports d'eau et de sel.

Valeur pronostique du Doppler transcrânien

Une vélocité diastolique inférieure à 25 cm/s ainsi qu'un index de pulsatilité (IP) supérieur à 1,3 dans l'artère cérébrale moyenne sont corrélés à un mauvais pronostic chez l'enfant traumatisé crânien [11].

Recommandations actuelles de prise en charge

Des recommandations internationales pour la prise en charge, à la phase aiguë, des traumatismes crâniens graves du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent ont été publiées en 2003 [12]. Elles sont résumées dans le Tableau 96-VII.

D'autres approches neuroprotectrices ont été développées chez l'adulte (concept de Lund, kétamine, isoflurane, hypothermie). Elles ne peuvent être recommandées actuellement chez l'enfant faute d'évaluation suffisante [13].

Purpura fulminans

Définition [14, 15]

Il s'agit d'une forme particulière de choc septique concernant principalement les enfants. Sur le plan clinique, on le suspecte dès l'apparition d'un élément purpurique ou nécrotique supérieur à 3 mm dans un contexte fébrile. Le germe le plus fréquemment retrouvé est le méningocoque. Sa prise en charge est celle du choc septique dont les particularités pédiatriques sont synthétisées dans la Figure 96-1. Signalons la prévalence de l'atteinte cardiaque et l'absence de preuve pour l'utilisation de la protéine C activée.

Ce chapitre ne traite que les éléments spécifiques de cette atteinte.

Critères d'entrée en réanimation

L'évocation du diagnostic doit orienter sans délai l'enfant vers une unité de réanimation. Le transfert ne doit pas retarder l'injection des antibiotiques, ni le début d'un remplissage vasculaire (Figure 96-3).

Tableau 96-VII Recommandations pour la prise en charge, à la phase aiguë, des traumatismes crâniens graves du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent (traduction et synthèse réalisée par le GFRUP, www.gfrup.com/gfrup_publication.html (d'après [12]).

Guideline (niveaux de preuve II et III)		*Options (niveau de preuve III)*
Pediatric Trauma Center	En zone urbaine transfert d'emblée vers un *Trauma Center* (TCr)	Prise en charge dans un TCr ayant une compétence pédiatrique
Prise en charge pré-hospitalière des voies aériennes	Prévenir l'hypoxie Oxygène Pas d'élément pour favoriser l'intubation par rapport à un masque facial	En cas d'intubation, utiliser un capnographe
Hémodynamique	Détecter et corriger une hypotension	Contrôler les voies aériennes. Si Glascow < 8 ou si hypoventilation, O_2 100 % au départ
Oxygénation	PAsys limite (5e percentile) = 70 mmHg + (2 × âge en années) Dépister les lésions extracrâniennes susceptibles d'expliquer une hypertension	Oxymètre de pouls. Capnographe Corriger l'hypoxie. Monitorer la PA Sédation et analgésie peuvent être utiles pour le transport. Dans ce cas, suivre les protocoles locaux. Pas de mannitol préventif Mannitol et hyperventilation modérée si détérioration neurologique ou signes d'engagement
Monitorage de la PIC	Preuves insuffisantes	Si Glasgow < 8
Seuil de la PIC	Preuves insuffisantes	Seuil maximum > 20 mmHg
Technologie de la mesure de la PIC	Preuves insuffisantes	Cathéter ventriculaire (permet aussi de drainer le LCR) ou un capteur extracérébral
Pression de perfusion cérébrale	Maintenir une pression > 40 mmHg	Se maintenir entre 40 et 65 mmHg
Sédation	Preuves insuffisantes	Respecter les protocoles locaux. Toutefois, les effets secondaires individuels sur la PIC des sédatifs peuvent être variables
Drainage du LCR	Preuves insuffisantes	Peut être envisagé en cas d'HIC réfractaire en l'absence d'effet de masse
Solution hyperosmolaire	Preuves insuffisantes	Sérum salé 3 %, 0,1 à 1 mL/kg/h. Chercher la dose minimale pour avoir PIC < 20 mmHg Mannitol bolus 0,25 g/kg à 1 g/kg Maintenir une euvolémie, une osmolarité < 320 mosm/L si mannitol, < 360 mosm/L si sérum salé
Hyperventilation	Preuves insuffisantes	Pas d'hyperventilation préventive Hyperventilation modérée $PaCO_2$ 30-35 mmHg si périodes prolongées d'HIC réfractaires à la sédation, si perfusion de soluté hyperosmolaire ou drainage du LCR Hyperventilation ($PaCO_2$ < 30 mmHg) en seconde intention en cas d'HIC réfractive
Barbituriques pour le contrôle d'une HIC	Preuves insuffisantes	Si HIC réfractaire et hémodynamique stable
Contrôle de la température	Preuves insuffisantes	Éviter l'hyperthermie Place de l'hypothermie lors des HIC réfractaires ?
Traitement chirurgical de l'HIC	Preuves insuffisantes	Crâniotomie de décompression lors des HIC réfractaires s'il existe un potentiel évolutif positif du traumatisme encéphalique
Corticoïdes	Augmente le risque infectieux	N'est pas recommandé pour diminuer la PIC ou améliorer le pronostic
Support nutritionnel	Preuves insuffisantes	Couvrir 130 à 160 % des besoins de base. Débuter dans les 3 premiers jours
Prophylaxie anticonvulsivante	N'est pas recommandée pour prévenir les séquelles convulsivantes	Peut être un choix thérapeutique chez le nourrisson et le jeune enfant pour prévenir les convulsions précoces

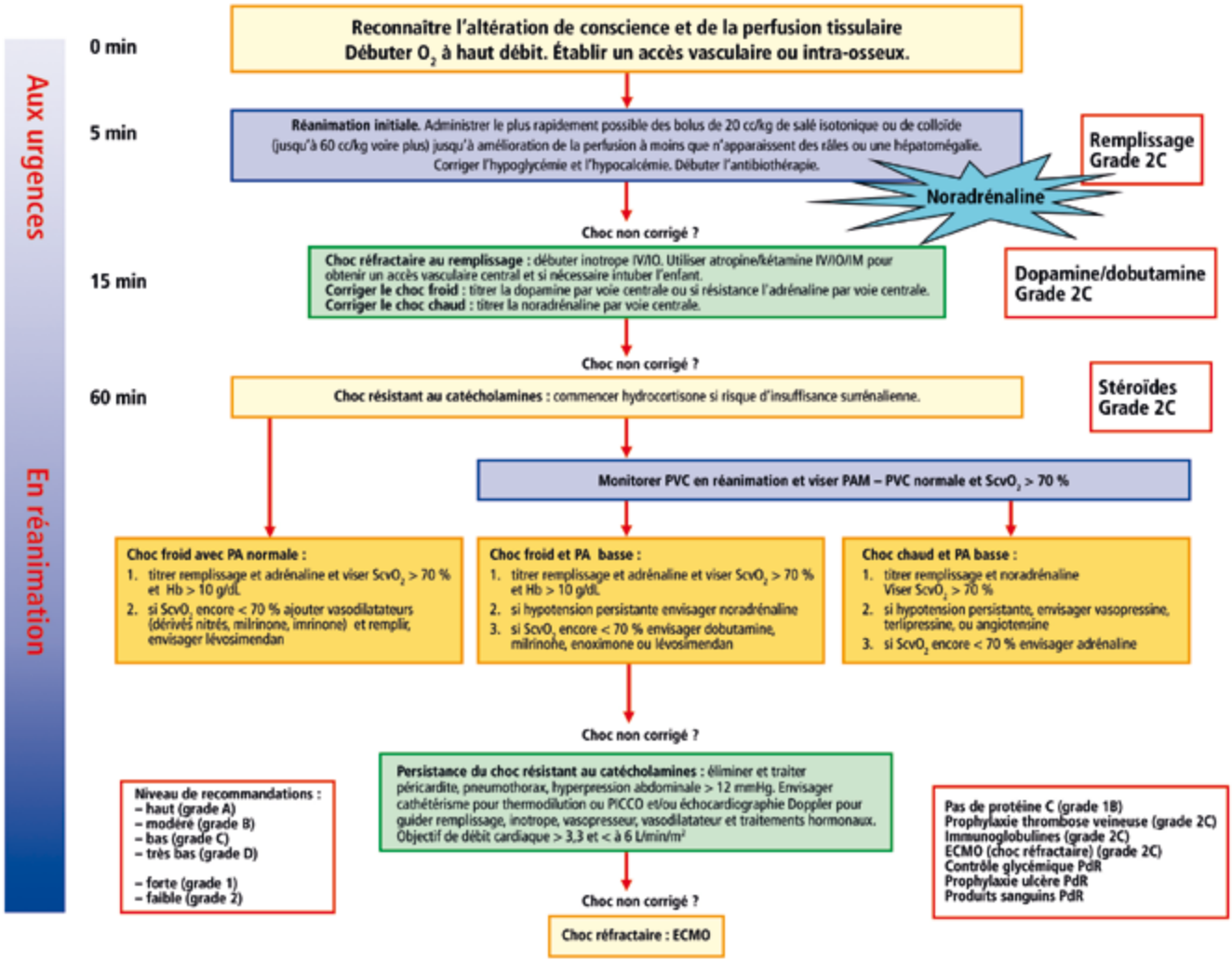


Figure 96-3 Schéma de prise en charge du choc septique de l'enfant (adapté par F. Leclerc, CHU Lilles de Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008;36:296-327 ; et de Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American college of critical care medicine. Crit Care Med. 2009;37:666-88).
ECMO : *Extracorporeal Membrane Oxygenation* ; Hb : hémoglobine ; IM : intramusculaire ; IO : intra-osseux ; IV : intraveineux ; PAM : pression artérielle moyenne ; PdR : pas de recommandation ; PiCCO : *Pulse Index Contour Cardiac Output* ; PVC : pression veineuse centrale ; $ScvO_2$: saturation en O_2 du sang veineux cave supérieur.

Voie d'abord vasculaire

Dans cette population, la mise en place en urgence d'une voie veineuse sûre et permettant de hauts débits est cruciale. On insistera sur l'intérêt de la voie intra-osseuse. L'*European Rescucitation Council* recommande d'envisager la mise en place d'une voie intra-osseuse après seulement 1 minute de tentative infructueuse de perfusion périphérique [16]. La mise en place est détaillée sur la page suivante : http://emedicine.medscape.com/article/908610-overview

Antibiothérapie

Elle doit être initiée le plus rapidement possible, dès le domicile en cas d'élément purpurique ou nécrotique supérieur à 3 mm. En pratique, on utilise de la céfotaxime (200 mg/kg/j en 3 IVD) ou de la ceftriaxone (100 mg/kg/j en 1 IVD ou IM).

Mesures d'isolement « gouttelette »

Elles seront mises en place les 3 premiers jours de prise en charge. Ces mesures comportent la signalisation, l'installation en chambre seule, le port de blouse et de masque FFP1 par les soignants.

Déclaration à l'Agence régionale de santé

Il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire (art. D11-1 et 11-2 du code de santé publique). Les imprimés sont disponibles

sur le site : http://www.invs.sante.fr/surveillance/mdo/fiches/fiche_meningocoque.pdf

Antibioprophylaxie des sujets contacts (circulaire n° DGS/SD5C/2002/400)

La logistique est placée sous la responsabilité de l'ARS.

Rifampicine pendant 48 heures, par voie orale : 5 mg/kg toutes les 12 heures chez l'enfant de moins de 1 mois, 10 mg/kg toutes les 12 heures de 1 mois à 15 ans, 1 gel 600 mg toutes les 12 heures chez l'adulte.

Il conviendra de prévenir les personnes traitées de la coloration des urines en rouge, de retirer les lentilles correctrices, et de prendre en considération les interactions médicamenteuses (diminution de l'efficacité des « pilules » anticonceptionnelles).

En cas d'intolérance à la rifampicine, on utilisera la spiramycine pendant 5 jours : chez l'enfant 75 000 UI toutes les 12 heures, chez l'adulte 3 M UI toutes les 12 heures.

Une vaccination sera discutée en fonction de la souche de méningocoque.

Syndrome hémolytique et urémique (SHU)

Définition

Il s'agit d'une pathologie touchant essentiellement l'enfant de moins de 10 ans caractérisée par la triade : anémie hémolytique secondaire à une micro-angiopathie, thrombopénie et insuffisance rénale aiguë.

Dans sa forme typique, observée dans plus de 90 % des cas, le SHU est précédé par une diarrhée et secondaire à l'effet d'une shiga-toxine le plus souvent produite par *Escherichia coli O157:H7*.

La forme atypique survient à des âges variables et répond à de multiples étiologies [17] (Tableau 96-VIII).

Tableau 96-VIII Étiologie des SHU atypiques.

Circonstance	*Étiologie*
Postinfectieuse	Infection avec production de neuraminidase, le plus souvent : *Streptococcus pneumoniae*
Familiale (autosomique dominante ou récessive)	Anomalie de la régulation de la voie du complément : – défaut de contrôle du facteur H ou I, cofacteurs membranaires – diminution de l'activité ADAMTS-13, constitutionnelle ou par auto-anticorps)
Toxique	Immunosupresseurs (cyclosporine, FK 506, mitomycine c) Autres (ganciclovir, contraception orale, crack, cocaïne, quinine)
Autres causes	Lupus, transplantation de moelle, leucémie, glomérulonéphrite streptococcique, grossesse

Critères d'entrée en réanimation

Convulsion et trouble de la conscience, décompensation cardio-respiratoire, hypertension artérielle symptomatique, oligurie.

Bilan

Groupe sanguin, hémogramme : anémie hémolytique avec typiquement des schizocytes supérieurs à 2 % et une thrombopénie, bilan d'hémostase, ionogramme, clairance de la créatinine, protéinurie, hématurie, enzymes hépatiques et lipasémie.

Coproculture (*Escherichia coli O157:H7* ; *salmonella, shigella*) et recherche des shiga-toxines 1 et 2 dans les selles.

CH50, C3, C4, ADAMTS-13 dans le cadre des SHU atypiques.

Surveillance

Scope, SpO_2, pression artérielle horaire, glycémie capillaire toutes les 12 heures, diurèse horaire, bilan entrées et sorties toutes les 8 heures, poids toutes les 12 heures, ionogramme sanguin et hémogramme toutes les 12 heures.

Arrêt de tout traitement néphrotoxique et adaptation des thérapeutiques à la clairance de la créatinine.

Apports hydro-électrolytiques [18]

Ils sont fonction de la diurèse avec pour objectifs de maintenir une balance hydrique équilibrée et de conserver les apports caloriques.

En cas d'oligurie, stopper les apports en potassium, limiter le volume hydrique en glucosé 5 % à 50 mL/kg/j associé à du NaCl (0,5 mmol/kg/j) et du gluconate de calcium à 10 % (10 mL/j).

Dialyse : hémodialyse ou dialyse péritonéale

Indiquée en cas de surcharge hydrique avec signes d'insuffisance cardiaque, d'oligo-anurie supérieure à 0,5 mL/kg/h sur 12 heures, d'hyperkaliémie supérieure à 6,5 mmol/L, d'acidose métabolique (pH < 7,1), d'urée supérieure à 30 mmol/L ou d'élévation rapide de la créatinine [19].

La dialyse péritonéale est fréquemment utilisée pour les enfants de poids inférieur à 10 kg.

Transfusion

Sang

Indiqué si Hb inférieur à 7 g/dL et surtout en cas de cinétique de décroissance de l'Hb ; utiliser des culots globulaires phénotypés et CMV négatifs.

En cas d'hyperkaliémie ou d'une surcharge hydrique, il conviendra d'envisager la transfusion sous couvert de dialyse.

Dans le SHU à *Streptococcus pneumoniae*, la présence d'une neuraminidase impose ces transfusions avec du sang déplasmatisé.

Plaquettes

Transfuser en cas d'hémorragie clinique et/ou avant pose de cathéter.

Particularité des formes typiques

En phase aiguë, aucun traitement « étiologique » n'a fait la preuve d'efficacité, qu'il s'agisse de l'acide acétylsalicylique, des immunoglobulines, des corticostéroïdes, des échanges plasmatiques, des antibiotiques, des fibrinolytiques ou de l'héparine [18].

Les diurétiques doivent être discutés dans les situations d'œdème aigu pulmonaire, en attendant la mise en œuvre d'une dialyse.

Particularité des formes atypiques

On discutera la réalisation d'une plasmaphérèse, en particulier s'il existe des complications neurologiques.

Complications

Convulsions (5 %)

Les causes sont multiples et seront traitées spécifiquement : hypertension artérielle, déséquilibre ionique, méningite, accident vasculaire cérébral thrombo-embolique, micro-angiopathie dans le cadre du SHU.

Une IRM cérébrale sera réalisée dans les meilleurs délais.

Hypertension artérielle (50 %)

Un traitement par inhibiteur calcique est le plus souvent proposé.

La posologie et la voie d'utilisation sont variables en fonction de la symptomatologie.

On peut proposer la nicardipine :

- 1 à 3 mg/kg/j en 3 prises orales si l'HTA est asymptomatique ;
- 0,5 à 4 µg/kg/min en IV continu si l'HTA est symptomatique.

Autre

Insuffisance ou ischémie cardiaque, détresse respiratoire, perforation et nécrose digestive suggérées par la persistance d'une acidose malgré la mise en place d'une dialyse, pancréatite, intolérance glucidique.

Déshydratation sévère (perte de poids supérieure à 10 %)

Cette situation fréquente survient le plus souvent chez un enfant de moins de 5 ans, au décours d'une gastro-entérite virale. À travers le monde, il s'agit de la première cause de mortalité chez l'enfant. Lorsque le niveau de conscience et l'état hémodynamique le permettent, l'utilisation des solutions de réhydratation orale (SRO : mélange d'eau, de sels et de sucre) est considérée comme une des plus grandes avancées du XX^{e} siècle en termes de vies sauvées [20].

Évaluation : elle est essentiellement clinique

Signes de déshydration

Perte de poids, pli cutané, sécheresse des muqueuses, dépression de la fontanelle, hypotonie des globes oculaires, hyperthermie sont les signes classiques mais parfois difficiles à mettre en évidence chez les enfants de moins de 2 ans, très « potelés ». L'estimation de la perte pondérale est l'élément central de l'évaluation. Si le poids récent est inconnu, on réalise une extrapolation à partir de la courbe de poids du carnet de santé. Les parents apportent aussi des renseignements précieux sur la diurèse, le nombre et l'aspect des selles, les vomissements, les modifications du comportement.

Signes de gravité

Tachypnée, choc hypovolémique, troubles de la conscience.

Paraclinique

Natrémie, protidémie, urée et créatinine sont généralement élevées, témoins de l'hémoconcentration. Une acidose métabolique et une hypoglycémie sont marqueurs de sévérité.

Critère d'entrée en réanimation

Déshydratation sévère, sans amélioration après remplissage de 40 mL/kg ; instabilité hémodynamique ; troubles de la conscience.

Conditionnement

Deux voies veineuses périphériques. Si l'enfant est difficile à perfuser et présente des signes de choc, il convient de mettre en place rapidement une voie intra-osseuse et de débuter le remplissage.

Recueil des urines, pesée des couches, poche autocollante, sonde vésicale si anurie.

Isolement contact : blouse propre à chaque enfant, gants non stériles lors des changes, utilisation de solution hydro-alcoolique avant et après avoir touché l'enfant.

Surveillance

Surveillance continue de la fréquence respiratoire et cardiaque.

Pression artérielle, score de Glasgow pédiatrique et diurèse horaire ; température, pesée et bilan des entrées et sorties toutes les 8 à 12 heures.

En présence d'une hypernatrémie, ionogramme toutes les 8 heures.

Stratégie thérapeutique

Déchoquage

L'objectif est de corriger l'hypovolémie en 1 heure, par un remplissage en sérum salé de 20 mL/kg en 20 minutes qui peut être renouvelé une deuxième fois.

Si les troubles hémodynamiques persistent après un remplissage de 40 mL/kg, penser à d'autres causes possibles de choc, en premier lieu un sepsis.

Réhydratation

Devant une déshydratation sévère, on privilégie la réhydratation par voie veineuse. Dès que l'hémodynamique et l'état de conscience sont restaurés, la réhydratation est relayée par voie orale ou par sonde gastrique.

En cas de déshydratation normo- ou hyponatrémique, l'objectif

est de corriger la natrémie en 6 heures et la déshydratation en 12 à 24 heures.

En cas de déshydratation hypernatrémique (natrémie > 150 mmol/L), l'objectif est de corriger la natrémie au rythme de 0,5 à 1 mmol par heure et la déshydratation en 24 à 48 heures.

Plan de perfusion sur les premières 24 heures

– Quantité d'eau sur 24 heures (glucosé à 5 %) : besoins de base journalier + pertes hydriques.
– NaCl : 3 mEq/100 mL par jour, la quantité est ajustée à l'évolution de la natrémie.
– KCl : 2 mEq/L, à n'administrer que si la diurèse est présente.
– Gluconate de Ca : 30 mg/kg.
– Besoins de base hydriques journaliers (Tableau 96-IX).

Tableau 96-IX Besoins de base hydriques journaliers en fonction du poids.

Poids	*Besoins hydriques journaliers*
0 à 10 kg	100 mL/kg
10 à 20 kg	1000 mL + 50 mL par kg
20 à 30 Kg	1500 mL + 25 mL par kg

– Exemple : 10 % de perte pondérale chez un enfant de 16 kg, soit un poids déshydraté de 14,4 kg, plan de réhydratation sur 12 heures :
- besoins de base : 1000 + 50 × 6 = 1300 mL/j ; perte hydrique : 16 – 14,4 =1600 mL ;
- glucosé 5 % : 1300 + 1600 = 2900 mL (soit 180 mL/kg) ;
- NaCl 10 % : 3 × 29 = 87 mEq soit 87/1,7 = 49 mL (soit 5,4 mEq/kg) ;
- KCl 10 % : 2 × 29 = 58 mEq soit 58/1,3 = 44 mL (soit 3,6 mEq/kg) ;
- gluconate de calcium 10 % : 30 × 16/9 = 53 mL (soit 30 mg/kg) ;
- débit : 2900/24 = 120 mL/h.

Dès que l'enfant est capable de boire, on débutera la réhydratation par SRO, qui remplace progressivement l'apport intraveineux.

Médicaments non nécessaires ou ne devant pas retarder la réhydratation

Antidiarrhéiques, antibiotiques (sauf diarrhée sanglante ou choléra)[20].

Remarques

Traitement des déshydrations modérées

Définies par une perte pondérale de 5 à 10 %, le traitement repose sur une réhydration orale par SRO, en débutant à la cuillère toutes les minutes. Si la disponibilité des parents ou des soignants ne le permet pas, on réalise cette réhydratation par gavage gastrique : 30 à 80 mL/kg en 4 heures (Armon ADC 201) [21].

Pays émergeants

L'OMS recommande l'adjonction de zinc : 10 mg/kg/j pour les enfants de moins de 6 mois et 20 mg/kg/j pour les enfants de plus de 6 mois, durant 10 jours.

Composition des solutés d'électrolytes

– Sérum salé 9 % : 0,154 mEq/mL de NaCl soit 3 mEq/kg de NaCl apportés par 20 mL/kg du soluté.
– NaCl 10 % : 0,1 g/mL, soit 1,7 mEq/mL de NaCl.
– KCl 10 % : 0,1 g/mL, soit 1,34 mEq/mL.
– Gluconate de calcium 10 % : 9 mg/mL.

Acidocétose

Définition et épidémiologie

L'acidocétose complique principalement les diabètes de type 1. Elle est inaugurale dans près de 50 % des cas et est responsable d'environ 2000 hospitalisations par an chez l'enfant en France (rapport InVS 2007 disponible sur http://www.invs.sante.fr). C'est la principale cause de morbidité et de mortalité du diabète de l'enfant. Les décès observés sont le plus souvent liés à un œdème cérébral aigu. Elle est définie par l'association d'une acidose (pH < 7,30 ou bicarbonate < 15 mmol/L), d'une hyperglycémie supérieure à 11 mmol/L et d'une cétonémie ou cétonurie.

Critères d'admission en réanimation

Choc hypovolémique, troubles de conscience, signes cliniques d'hypertension intracrânienne, présence de facteurs de risque d'œdème cérébral aigu (*voir* paragraphe, « Facteurs de risque »).

Principes de prise en charge

Objectifs

– Corriger progressivement la déshydratation, sur 48 heures : baisse de la natrémie corrigée inférieure à 1 mmol/L/h.
– Corriger progressivement l'hyperglycémie : baisse de la glycémie inférieure à 5 mmol/L/h.
– Éviter l'apparition d'une hypokaliémie et d'une hypophosphorémie.

Ce qu'il ne faut pas faire

– Faire une dose de charge d'insuline.
– Arrêter l'insuline en cas de normalisation de la glycémie.
– Dépasser 4 L/m^2/j d'hydratation.
– Utiliser des solutés hyper- ou hypotoniques.
– Oublier d'apporter du potassium.
– Perfuser des bicarbonates.

Stratégie [22] (Figure 96-4)

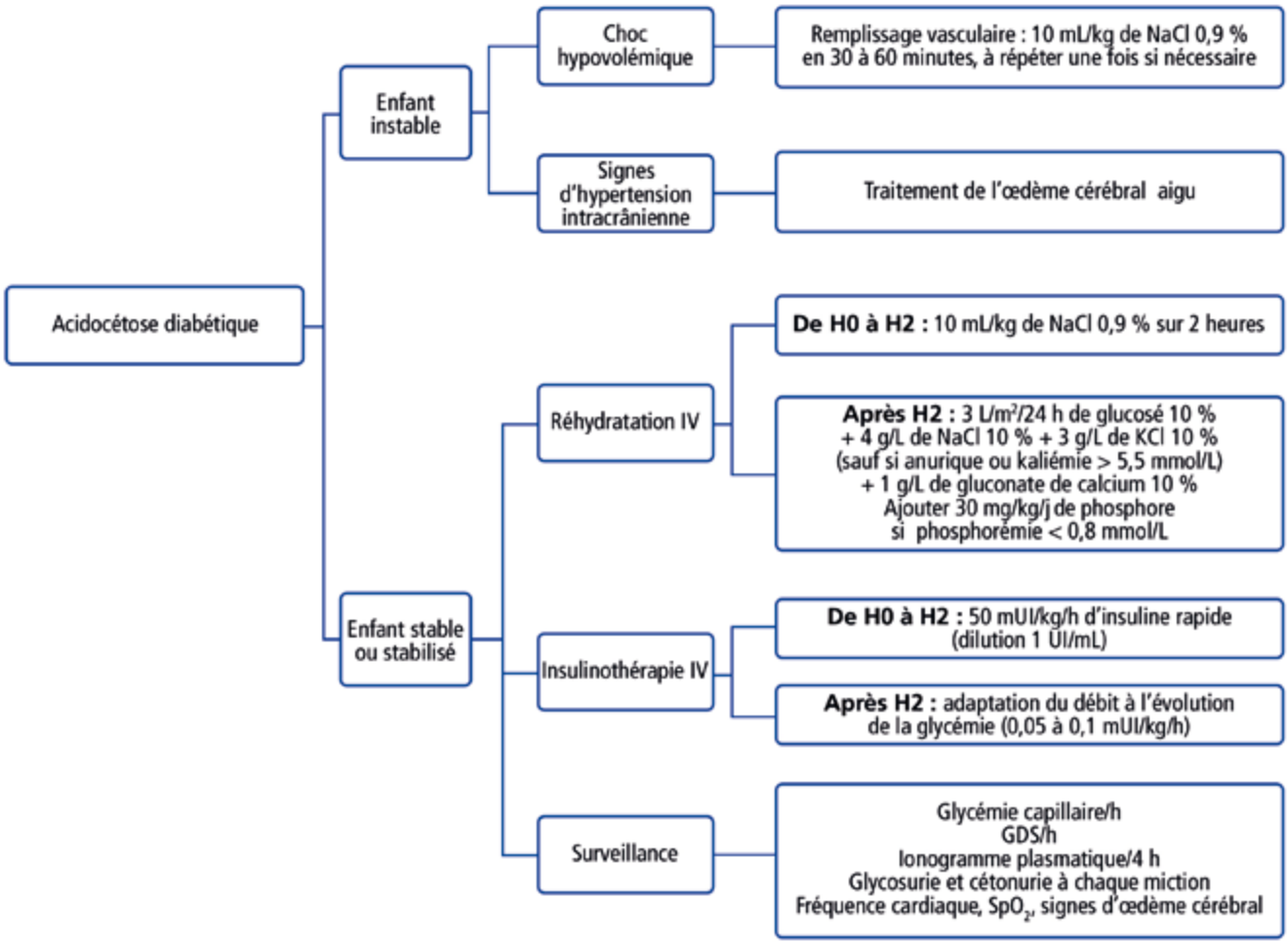


Figure 96-4 Stratégie de prise en charge de l'acidocétose.

Œdème cérébral aigu, complication la plus redoutable

Incidence et pronostic

Beaucoup plus fréquent que chez l'adulte, de pathogénie complexe et encore mal connue, l'œdème cérébral aigu complique environ 1 % des acidocétoses diabétiques de l'enfant dans les 24 premières heures de la prise en charge. Il est plus fréquent en cas d'acidocétose inaugurale et chez l'enfant de moins de cinq ans. La mortalité associée à cette complication reste élevée, de 20 à 25 % et la morbidité neurologique de 15 à 35 %.

Facteurs de risque

Hypocapnie marquée, urée sanguine élevée et pH bas à l'admission (14,8, 14,11), apports liquidiens supérieurs à 50 mL/kg dans les quatre premières heures ou supérieurs à 4 L/m^2/j (14,5, 14,21), administration de bicarbonates (14,11, 14,19), absence d'augmentation progressive de la natrémie à mesure que la glycémie diminue [23, 24].

Diagnostic

– Il est clinique : altération ou fluctuation de la conscience, signes d'hypertension intracrânienne (céphalées, vomissements, troubles sphinctériens, ralentissement de la fréquence cardiaque de plus de 20 battements par minute, hypertension artérielle, (convulsions), signes d'engagement cérébral.

– Intérêt du Doppler transcrânien pour le diagnostic d'hypertension intracrânienne.

– Place de la tomodensitométrie cérébrale : uniquement en cas d'examen neurologique anormal non expliqué (sans signe d'HTIC au Doppler ou en cas d'absence d'amélioration après administration de mannitol).

Traitement

– Mannitol 20 % : 0,5 g/kg soit 2,5 mL/kg IV en 10 minutes (alternative : sérum salé hypertonique 3 % : 5 mL/kg IV en 10 minutes).

– Réduction de moitié des débits de perfusion (hydratation et insuline).

– Maintien de la tête dans l'axe et surélevée de 30 °.

– En cas d'échec ou de signes d'engagement cérébral : intubation, hyperventilation, thiopental, TDM cérébrale, discussion de la mise en place d'un capteur de pression intracrânienne [23].

Remarque :

– natrémie corrigée = natrémie mesurée + (glycémie en mmol/L – 5,6) / 3 ;

– surface corporelle en m^2 = (4 × poids en kg + 7) / (poids en kg + 90).

Chaque augmentation de pH de 0,1 unité diminue la kaliémie de 0,6 mmol/L.

Bases d'alimentation parentérale pédiatrique

Indications [25]

L'alimentation per os et entérale est impossible (rare, affections digestives chirurgicales essentiellement).

L'alimentation entérale ne permet pas de couvrir plus de 50 % des besoins nutritionnels de l'enfant pendant une durée prévisible d'au moins 5 jours.

Apports énergétiques

Les besoins énergétiques de base sont de 1500 kcal/m^2 SC par jour chez l'enfant.

Chez l'enfant hospitalisé en réanimation (agression, stress) et sans état de dénutrition initial, les apports énergétiques doivent correspondre au minimum à 100-120 % des besoins énergétiques de base. Ils doivent être couverts de 70 à 80 % par des apports glucidiques (1 g = 4 kcal) et de 20 à 30 % par des apports lipidiques (1 g = 9 kcal).

Apports en eau, macronutriments, électrolytes, vitamines et oligo-éléments [26]

La prescription quotidienne d'une poche nutritionnelle personnalisée (alimentation parentérale « à la carte ») est idéale.

Des mélanges nutritifs standards binaires (exemple : Pédiaven® Enfant) ou ternaires (exemple : Réanutriflex®) peuvent aussi être utilisés pour de courtes périodes, en l'absence d'anomalie du ionogramme plasmatique. Ne pas utiliser de mélanges destinés aux adultes et ne pas oublier d'ajouter vitamines et oligo-éléments si besoin.

Une voie centrale est indispensable pour la perfusion d'un mélange d'osmolarité supérieure à 800 mosm/L.

Le Tableau 96-X résume les apports recommandés en fonction de l'âge.

Les apports protidiques doivent respecter un rapport protido-calorique entre 3 et 3,5 g d'acides aminés pour 100 kcal glucido-lipidiques, ou un rapport calorico-azoté entre 200 et 250 kcal par gramme d'azote.

Les apports en vitamines hydrosolubles et liposolubles sont : utilisation d'une solution multivitaminée de type Cernevit® : 0,5 ampoule par jour chez le nourrisson, 1 ampoule par jour chez l'enfant, 1,5 ampoule par jour chez l'adolescent.

Tableau 96-X Apports recommandés en fonction du poids de l'enfant.

Apports/kg/j	*Nourrisson < 15 kg*	*Enfant 15-40 kg*	*Adolescent > 40 kg*
Eau (mL)	90-120	60-90	40-60
Glucides (g)	14-18	10-14	8-10
Lipides (g)	3	2-3	2
Protéines (g)	2-3	2	1-2
Na (mEq)	3-5	2-3	2-3
K (mEq)	3-5	2-3	2-3
Ca (mg)	20-40	10-20	10-20
P (mg)	25-40	15-25	15-25
Mg (mg)	5-10	5-10	5-10

Les apports en oligo-éléments sont : utilisation d'une solution injectable, par exemple la formule pédiatrique Oligo-éléments Aguettant® : 1 mL/kg/j (maximum : 40 mL/j).

Surveillance de la nutrition parentérale

– Surveillance quotidienne des complications liées au cathéter de perfusion.

– Glycémie capillaire ou veineuse une fois par jour.

– Ionogramme plasmatique, urée, créatinine, Ca, P, Mg tous les 2-3 jours.

– Bandelette urinaire (glycosurie, cétonurie, densité urinaire) tous les 2-3 jours.

– Numération-formule sanguine et plaquettes, triglycérides, amylase, lipase, bilirubine, ASAT, ALAT, γ-GT, une fois par semaine.

– Poids une fois par jour, taille et périmètre crânien, une fois par semaine.

Situations particulières [27]

– Sepsis, polytraumatisme, postopératoire : éviter la perfusion de lipides pendant les 48 premières heures.

– Brûlures étendues : apports caloriques = besoins énergétiques de base × 1,5.

– SDRA : pas de contre-indication à la perfusion de lipides.

– En cas de grande dénutrition : après équilibration métabolique et hydro-électrolytique, augmentation très progressive des apports énergétiques.

– Nutrition parentérale exclusive prolongée : cycliser l'alimentation parentérale.

Remarque :

– surface corporelle en m^2 = (4 × poids en kg + 7) / (poids en kg + 90).

Mise en place de la ventilation non invasive (VNI) en réanimation pédiatrique

L'utilisation de la VNI en réanimation pédiatrique est plutôt récente et souffre encore d'un niveau de preuve assez faible.

Cependant, son utilisation s'est largement répandue devant une efficacité perçue en pratique quotidienne.

Les difficultés rencontrées tiennent essentiellement à l'adaptation d'une interface efficace et bien tolérée par l'enfant et à l'obtention d'une synchronisation satisfaisante entre le patient et la machine.

Son risque principal est de retarder l'intubation. Elle doit donc être utilisée par des équipes entraînées, dans un milieu de réanimation. Son adaptation doit être conduite par un protocole de service.

Les recommandations de la conférence de consensus sur la mise en place de la ventilation non invasive sont disponibles sur le site de la Sfar : www.sfar.org/_docs/articles/83-vni_ccons06.pdf

Indications [6, 28, 29]

Bronchiolites et laryngotrachéomalacie

Les bronchiolites avec apnées ou détresse respiratoire sévère et les laryngotrachéomalacie accompagnées d'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) peuvent bénéficier d'une VNI.

On recommande l'utilisation d'une pression positive continue en ventilation spontanée (VS-PPC).

Mucoviscidose et maladies neuromusculaires chroniques

La VNI est envisagée pour préserver la fonction respiratoire, ou la suppléer en cas de décompensation.

On recommande l'utilisation d'une aide inspiratoire couplée à une pression expiratoire positive en ventilation spontanée (VS-AI-PEP).

Autres situations où l'on peut probablement recourir à la VNI

La VNI est aussi proposée en milieu réanimatoire dans l'IRA hypoxémique, notamment chez l'immunodéprimé en raison des risques associés à la ventilation invasive. Un des critères prédictifs d'échec, dans ce contexte, est la persistance d'une oxygénodépendance significative (> 0,8) dans l'heure suivant son instauration.

Elle est également utilisée, avec prudence, dans l'asthme aigu grave.

Certains envisagent son recours, à titre plus ou moins systématique, après chirurgie thoracique et abdominale ou après extubation des enfants ayant présenté une IRA.

Contre-indications (conférence de consensus 2006)

Ce sont les mêmes que celles retenues dans la population adulte.

Elles prennent en compte les conditions de l'environnement, comme l'expertise de l'équipe et le dispositif de surveillance, et les caractéristiques du patient.

Ainsi la VNI sera contre-indiquée :

– chez le patient non coopérant, agité, opposant à la technique ;

– en cas de troubles de la déglutition ou de la conscience, d'intubation imminente ;

– en présence de troubles du rythme ventriculaire, d'un sepsis sévère, d'un état de choc ;

– devant un traumatisme crâniofacial grave, une hémorragie digestive haute, des vomissements incoercibles, un pneumothorax non drainé, une plaie thoracique soufflante ;

– à la phase aiguë d'une tétraplégie traumatique et dans les suites immédiates d'un arrêt cardiorespiratoire.

Matériel

Respirateurs

Les respirateurs utilisés dans les réanimations peuvent être utilisés s'il y a possibilité de régler un volume courant minimal de 20 mL, sur des triggers inspiratoire et expiratoire suffisamment sensibles. L'utilisation de la NAVA (*Neurally Adjusted Ventilatory Assist*) semble prometteuse.

Les respirateurs de domicile ont souvent des triggers insuffisamment sensibles pour permettre la ventilation des nourrissons. Les respirateurs de domicile de type turbine avec ventilateur à fuite semblent les mieux adaptés dans cette catégorie.

Interface

En phase aiguë, le choix d'une interface adaptée est la difficulté principale liée à cette technique. En pratique, il faut souvent essayer plusieurs interfaces.

Afin de permettre une meilleure acceptation par l'enfant, on favorise la présence des parents ainsi que les techniques de distraction. L'usage prudent de sédatifs est parfois nécessaire. On propose l'hydroxyzine à la dose de 1 mg/kg/j, par voie orale ou IV.

On protège la peau par l'utilisation systématique des pansements adhésifs hydrocolloïdaux placés au niveau des points d'appui.

CHEZ LE NOURRISSON DE MOINS DE TROIS MOIS

Des canules nasales sont utilisables sur des respirateurs de réanimation ou sur des systèmes spécifiques pour délivrer une VS-PPC.

La PPC peut être générée soit par jet confiné (système Infant Flow™), soit par perte de charge où chaque bulle suscite une variation de pression pouvant modifier les échanges gazeux (système Bubble CPAP™). Ces systèmes spécifiques sont dotés d'un choix de canules nasales appropriées à la taille des narines de l'enfant.

CHEZ LE NOURRISSON DE TROIS À DOUZE MOIS

Il s'agit de la tranche d'âge la plus difficile à équiper.

Un casque adapté au poids de l'enfant peut permettre de réaliser une PPC, sous réserve d'un débit de gaz suffisant, supérieur à 30 L/min, pour éviter tout phénomène de réinhalation du CO_2 [30, 31].

Le masque nasal ou facial peut permettre de réaliser une VNI avec délivrance d'une AI généralement couplée à une PEP, mais sa tolérance et son efficacité sont inconstantes dans cette tranche d'âge.

CHEZ LE NOURRISSON DE PLUS D'UN AN

Les masques faciaux sont plus facilement utilisables.

Pour assurer une VS-PEP, le casque peut être envisagé.

Tableau 96-XI Méthodes d'analgésie et de sédation en réanimation pédiatrique.

Situation	*Procédure*
Ponction de veine	• Emla® 60 min avant le geste • Chez le nourrisson de moins de 2 mois : succion non nutritive. Saccharose 24 % : 1 mL à téter 3 min avant la ponction
Ponction lombaire	• Emla® 60 min avant • Protoxyde d'azote au masque avant (3 min) et pendant le geste
Myélogramme	• Emla® 60 min avant • Protoxyde d'azote au masque avant (3 min) et pendant le geste • Enfant de plus de 2 mois : nalbuphine (0,2 mg/kg en IV ou 0,5 mg/kg en intrarectal) ± midazolam (0,05 mg/kg IVL 5 min ou 0,3 mg/kg en intrarectal) • Anesthésie locale : infiltration sous cutanée + table osseuse de lidocaïne
Drain thoracique	• Midazolam 0,1 mg/kg IVL 5 min • Kétamine 3 mg/kg IVL 5 min • Anesthésie locale : infiltration sous-cutanée de lidocaïne
Pansement de brûlure	• Protoxyde d'azote au masque avant (3 min) et pendant le geste • Kétamine 1 à 3 mg/kg IVL 5 min ± midazolam (0,05 mg/kg IVL 5 min ou 0,3 mg/kg en intrarectal)
Intubation	• Midazolam 0,1 à 0,3 mg/kg IVL (alternative grand enfant avec hémodynamique stable : propofol : 2 mg/kg IVD) • Sufentanil 0,3 µg/kg IVL 10 min (alternatives : kétamine 3 mg/kg IVD ou fentanyl 3 µg/kg IVL 10 min) • ± Atracurium 0,5 mg/kg IVD, efficace en 2 min • ± Atropine 10 µg/kg IVD
Enfant ventilé	La sédation analgésie n'est pas systématique, elle dépend des scores de confort. • ± Sufentanil 0,1à 1 µg/kg/h ou fentanyl 1 à 10 µg/kg/h • ± Midazolam 0,02 à 0,4 mg/kg/h (si hémodynamique stable) **Remarque** : le propofol est contre-indiqué chez l'enfant au-delà de 48 heures d'utilisation du fait d'un risque de *Propofol Infusion Syndrom*
Postopératoire enfant ventilé	• Sufentanil 0,1 à 1 µg/kg/h (augmentation en fonction des évaluations) ou fentanyl 1 à 10 µg/kg/h • ± Midazolam 0,02 à 0,4 mg/kg/h (si hémodynamique stable)
Postopératoire enfant non intubé	• Codenfan® (enfant de plus de 1 an) 1 mL/kg PO × 4 par jour ou nalbuphine (enfant de plus de 18 mois) 0,2 mg/kg IVD × 6 par jour si PO non possible ou morphine 10 mg/kg/h (titration nécessaire) (PCA dès que l'âge et le niveau de compréhension le permettent +++) • Perfalgan® 15 mg/kg IVL × 4 par jour • Nifluril® (6 à 30 mois : ½ supo × 2 par jour ; 3 à 12 ans : 1 supo/10 kg) • Si nécessaire, discuter une péridurale ou bloc
Douleur abdominale enfant non intubé	• Codenfan® 1 mL/kg × 4 • Viscéralgine® (10 mg/cac) : 3 cac/5 kg PO en 3 fois
Anxiété	• Mesures non médicamenteuses, présence des parents ++++ • Atarax® sirop 1 mg/kg/j en 2 fois (si insuffisant : Rivotril® 0,1 mg/kg/j : 1 gtte/kg en 2 fois)

Sonde gastrique

La mise en place de la sonde gastrique se discute au cas par cas en période aiguë.

Réglages

Mode

Actuellement, le mode barométrique est le plus utilisé : pression positive continue en ventilation spontanée (VS-PPC), qui correspond à la *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) des Anglo-Saxons, et l'aide inspiratoire couplée à une pression expiratoire positive en ventilation spontanée (VS-AI-PEP), qui correspond à la *Bi-Level Positive Airway Pressure* (BIPAP) des Anglo-Saxons.

Niveau de pression

On peut proposer un réglage initial de la PEP à 4 cmH_2O et de l'augmenter par palier de 2 cmH_2O jusqu'à 6 cmH_2O en fonction de la tolérance.

L'aide inspiratoire sera initialement fixée à 5 cmH_2O, puis augmentée progressivement sans dépasser 20 cmH_2O.

Autres paramètres

La sensibilité du trigger expiratoire doit autoriser un temps inspiratoire (Ti) adapté à l'âge de l'enfant.

Le Ti est de l'ordre de 0,4 seconde pour un nouveau-né et de 0,8 seconde pour un enfant de un an. La pente, ou vitesse de montée en pression est plutôt « raide ou courte » afin d'améliorer le confort et la synchronisation de l'enfant au respirateur.

En cas d'anomalie de la commande ventilatoire, un mode volumétrique est privilégié. Il tient compte d'un volume courant adapté au poids de l'enfant, de l'ordre de 7 mL/kg, et d'une fréquence ventilatoire minimale, de 30 cycles par minute à 30 jours et 15 cycles par minute à 15 ans.

Tableau 96-XII Posologie des principaux médicaments utilisés dans le cadre de la réanimation pédiatrique.

Nom	*Indication*	*Posologie*
Adrénaline	Arrêt cardiaque	10 µg/kg IVD Diluer 1 mg dans du SSI qsp 10 mL Administrer 0,1 mL/kg IVD
Amiklin® (amikacine)	Infections à germes sensibles	15 mg/kg/j IVL
Anexate® (flumazénil)	Intoxication aux benzodiazépines	10 µg/kg IVD
Atropine	Bradycardie sinusale	20 µg/kg IVD
Augmentin® (amoxicilline + acide clavulanique)	Infections à germes sensibles	80 à 100 mg/kg/j IVD ou per os
Bristopen® (oxacilline)	Infections à germes sensibles	50 à 100 mg/kg/j IVD ou per os
Caféine citrate	Apnées du nourrisson	20 mg/kg IVD ou per os (dose de charge)
Claforan® (céfotaxime)	Infections à germes sensibles	100 à 300 mg/kg/j IVD
Clamoxyl® (amoxicilline)	Infections à germes sensibles	100 à 200 mg/kg/j IVD ou per os
Dilantin® (phénytoïne)	État de mal épileptique	20 mg/kg IVL (dose de charge)
Dobutrex® (dobutamine)	État de choc	5 à 15 µg/kg/min IVSE Diluer 50 mg dans du SSI qsp 50 mL Débit (poids en kg / 3) mL/h équivaut à 5 µg/kg/min
Dopamine	État de choc	5 à 15 µg/kg/min IVSE Diluer 50 mg dans du SSI qsp 50 mL Débit (poids en kg / 3) mL/h équivaut à 5 µg/kg/min
Fentanyl	Analgésie (enfant intubé)	1 à 5 µg/kg/h IVSE
Flagyl® (métronidazole)	Infections à germes sensibles	30 mg/kg/j IVD ou per os
Gardénal® (phénobarbital)	État de mal épileptique	20 mg/kg IVD
Gentalline® (gentamicine)	Infections à germes sensibles	3 mg/kg/j IVL
Hypnovel® (midazolam)	Sédation (enfant intubé)	20 à 400 µg/kg/h IVSE
Ibuprofène	Analgésie palier 1, antipyrexie	20 à 30 mg/kg/j per os
Josacine® (josamycine)	Infections à germes sensibles	50 mg/kg/j per os
Kayexalate®	Hyperkaliémie	1 g/kg per os ou en lavement IR
Kétalar® (Kétamine)	Analgésie	3 mg/kg IVD ou 5 mg/kg IR
Lasilix® (furosémide)	Insuffisance cardiaque	1 à 2 mg/kg IVL
Loxen® (nicardipine)	Hypertension artérielle	0,5 à 4 µg/kg/min IVSE
Mopral® (oméprazole)	Œsophagite, gastrite	1 à 2 mg/kg/j IVD
Morphine IV	Analgésie palier 3	10 à 30 µg/kg/h IVSE après titration
Morphine per os	Analgésie palier 3	1 à 2 mg/kg/j per os
Narcan® (naloxone)	Intoxication aux morphiniques	5 µg/kg IVD
Noradrénaline	État de choc	0,1 à 1 µg/kg/min IVSE Diluer 1 mg dans du SSI qsp 50 mL Débit (poids en kg / 3) mL/h équivaut à 0,1 µg/kg/min
Norcuron® (vécuronium)	Curarisation	0,1 mg/kg IVD
Nubain® (nalbuphine)	Analgésie palier 2	0,2 mg/kg IVL ou IR toutes les 6 h
Paracétamol	Analgésie palier 1, antipyréxie	15 mg/kg/j IVL ou per os toutes les 6 h
Prodilantin® (fosphénytoïne)	État de mal épileptique	15 mg/kg IVL (dose de charge)
Quinine	TTT curatif du paludisme	8 mg/kg IVL toutes les 8 h
Rivotril® (clonazépam)	État de mal convulsif	0,1 mg/kg IVL (dose de charge)
Rocéphine® (ceftriaxone)	Infections à germes sensibles	50 à 100 mg/kg/j IVD ou IM
Salbutamol IV	Asthme aigu grave	0,5 à 5 µg/kg/min IVSE
Solumédrol® (méthylprednisolone)	Crise d'asthme	1 mg/kg IVD toutes les 6 h
Stryadine® (adénosine)	Tachycardie supraventriculaire	0,5 à 1 mg/kg IVD
Sufentanil	Analgésie (enfant intubé)	0,1 à 1 µg/kg/h IVSE
Valium® (diazépam)	Crise convulsive, en l'absence d'accès vasculaire	0,5 mg/kg IR
Ventoline® (salbutamol) pour nébulisation	Crise d'asthme	0,15 mg/kg à diluer dans du SSI qsp 5 mL, à nébuliser sous O_2 0,5 mg/kg/h en nébulisation continue dans l'asthme aigu grave
Zovirax® (aciclovir)	Méningo-encéphalite herpétique	500 mg/m^2 SC IVL toutes les 8 h

Surveillance

En pratique, la surveillance de la mise en place d'une VNI est la même que celle d'une ventilation invasive.

Sont surveillés en continu la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque, le signal ECG et la SpO_2.

Les signes de lutte respiratoire, l'auscultation des champs pulmonaires, la pression artérielle et l'état de conscience sont évalués toutes les heures.

La gazométrie capillaire est contrôlée très régulièrement au départ et idéalement en continu par la gazométrie transcutanée ($TcPO_2$, $TcPCO_2$).

Les points d'appui doivent faire l'objet de protection et de soins spécifiques pour éviter les abrasions et escarres.

Le risque principal est la survenue d'un épuisement respiratoire. En pratique, on discutera une intubation et une ventilation invasive chez tout enfant en détresse respiratoire aiguë, dont la fréquence respiratoire et la PCO_2 ne s'améliorent pas ou s'altèrent clairement dans les 2 heures suivant la mise en place de la VNI.

Analgésie : particularités pédiatriques

Remarques générales

- **La présence et la participation des parents** aux soins est la pierre angulaire de la prise en charge du confort de l'enfant. Tout doit être mis en œuvre pour faciliter leur présence [32, 33]. Toutes les techniques non pharmacologiques doivent être incitées, on insiste sur la grande sensibilité des enfants à la distraction et la relaxation.
- **L'expression de la douleur chez l'enfant** est différente de celle de l'adulte et nécessite l'emploi d'échelles d'évaluation adaptées, disponibles sur le site www.pediadol.org
- **Syndrome de sevrage** : après 10 jours de sédation analgésie, le risque est de 100 %. Sa prévention passe par une diminution progressive des posologies de morphiniques de10 à 20 % par jour, systématique après 7 jours de sédation analgésie. Son évaluation peut faire appel à différentes grilles : COMFORT-B ou score de Finnegan [34].
- **Diagnostic de confusion** : il existe, mais il est sous-estimé en pédiatrie. Son dépistage repose sur des échelles spécifiques, disponibles sur le site : www icudelirium.org. Son traitement fait intervenir les neuroleptiques comme l'halopéridol ou la chlorpromazine.

Proposition de prise en charge initiale de la douleur en fonction des situations [33]

Les méthodes d'analgésie et de sédation sont proposées en Tableau 96-XI.

Principaux médicaments utiles en réanimation chez l'enfant

Une sélection non exhaustive classée par ordre alphabétique de spécialités est présentée en Tableau 96-XII.

BIBLIOGRAPHIE

1. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005;6:2-8.
2. Hubert P, Parain D, Vallee L. Management of convulsive status epilepticus in infants and children. Réanimation. 2008;18:92-8.
3. Owens J. Medical management of refractory status epilepticus. Semin Pediatr Neurol. 2010;17:176-81.
4. Consensus conference on the management of infant bronchiolitis. Paris, France, 21 september 2000. Proceedings. Arch Pediatr. 2001;8(Suppl1):1s-196s.
5. Hollman G, Shen G, Zeng L, Yngsdal-Krenz R, Perloff W, Zimmerman J, et al. Helium-oxygen improves clinical asthma scores in children with acute bronchiolitis. Crit Care Med. 1998;26:1731-6.
6. Cambonie G, Milesi C, Jaber S, Amsallem F, Barbotte E, Picaud JC, et al. Nasal continuous positive airway pressure decreases respiratory muscles overload in young infants with severe acute viral bronchiolitis. Intensive Care Med. 2008;34:1865-72.
7. Thia LP, McKenzie SA, Blyth TP, Minasian CC, Kozlowska WJ, Carr SB. Randomised controlled trial of nasal continuous positive airways pressure (CPAP) in bronchiolitis. Arch Dis Child. 2008;93:45-7.
8. Gajdos V, Katsahian S, Beydon N, Abadie V, de Pontual L, Larrar S, et al. Effectiveness of chest physiotherapy in infants hospitalized with acute bronchiolitis: a multicenter, randomized, controlled trial. PLoS medicine. 2010;7:e1000345.
9. Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics. 2006;118:1774-93.
10. Ducrocq SC, Meyer PG, Orliaguet GA, Blanot S, Laurent-Vannier A, Renier D, et al. Epidemiology and early predictive factors of mortality and outcome in children with traumatic severe brain injury: experience of a French pediatric trauma center. Pediatr Crit Care Med. 2006;7:461-7.
11. Trabold F, Meyer PG, Blanot S, Carli PA, Orliaguet GA. The prognostic value of transcranial Doppler studies in children with moderate and severe head injury. Intensive Care Med. 2004;30:108-12.
12. Adelson PD, Bratton SL, Carney NA, Chesnut RM, du Coudray HE, Goldstein B, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Pediatr Crit Care Med. 2003;4(Suppl3):S2-75.
13. Huh JW, Raghupathi R. New concepts in treatment of pediatric traumatic brain injury. Anesthesiol Clin. 2009;27:213-40.
14. Leclerc F, Noizet O, Dorkenoo A, Cremer R, Leteurtre S, Sadik A, et al. Treatment of meningococcal purpura fulminans. Arch Pediatr. 2001;8(Suppl 4):677s-88s.
15. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med. 2008;34:17-60.
16. Buck ML, Wiggins BS, Sesler JM. Intraosseous drug administration in children and adults during cardiopulmonary resuscitation. Ann Pharmacother. 2007;41:1679-86.
17. Elliott EJ, Robins-Browne RM. Hemolytic uremic syndrome. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2005;35:310-30.
18. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. Lancet. 2005;365:1073-86.
19. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. Lancet. 2005;365:417-30.
20. Santosham M, Chandran A, Fitzwater S, Fischer-Walker C, Baqui AH, Black R. Progress and barriers for the control of diarrhoeal disease. Lancet. 2010;376:63-7.
21. Diggins KC. Treatment of mild to moderate dehydration in children with oral rehydration therapy. J Am Acad Nurse Pract. 2008;20:402-6.

22. Hanas R, Donaghue KC, Klingensmith G, Swift PG. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium. Pediatr Diabetes. 2009;10(Suppl 12):1-2.
23. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. Arch Dis Child. 2001;85:16-22.
24. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The pediatric emergency medicine collaborative research committee of the American Academy of Pediatrics. N Engl J Med. 2001;344:264-9.
25. Goulet O, Ruemmele F. Causes and management of intestinal failure in children. Gastroenterology. 2006;130(2 Suppl1):S16-28.
26. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. 1. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;41(Suppl 2):S1-87.
27. Colomb V, Goulet O, Vidailhet M. Alimentation artificielle. Alimentation de l'enfant en situation normale et pathologique. Progrès en Pédiatrie. 2002,13:319-30.
28. Noizet-Yverneau O, Leclerc F, Bednarek N, Santerne B, Akhavi A, Pomedio M, et al. Noninvasive mechanical ventilation in paediatric intensive care units: which indications in 2010? Ann Fr Anesth Réanim. 2010;29:227-32.
29. Essouri S, Chevret L, Durand P, Haas V, Fauroux B, Devictor D. Noninvasive positive pressure ventilation: five years of experience in a pediatric intensive care unit. Pediatr Crit Care Med. 2006;7:329-34.
30. Codazzi D, Nacoti M, Passoni M, Bonanomi E, Sperti LR, Fumagalli R. Continuous positive airway pressure with modified helmet for treatment of hypoxemic acute respiratory failure in infants and a preschool population: a feasibility study. Pediatr Crit Care Med. 2006;7:455-60.
31. Milesi C, Ferragu F, Jaber S, Rideau A, Combes C, Matecki S, et al. Continuous positive airway pressure ventilation with helmet in infants under 1 year. Intensive Care Med. 2010;36:1592-6.
32. Nolent P, Laudenbach V. Sedation and analgesia in the paediatric intensive care unit. Ann Fr Anesth Réanim. 2008;27:623-32.
33. Schmitt C, Theobald S, Fabre N, Kasparian C, Seblain C, Boutard P, et al. Standards, options and recommendations for the management of procedure-related pain (lumbar puncture, bone marrow aspiration or biopsy, blood sampling) in children patients with cancer (summary report). Bull Cancer. 2006;93:805-11.
34. Anand KJ, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J, et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. Pediatrics. 2010;125:e1208-25.

97 ÉTHIQUE

Sadek BELOUCIF

À côté des influences de la technologie, les considérations éthiques prennent une place grandissante en médecine. Ainsi, elles ont favorisé l'évolution des comportements depuis un paternalisme vers une revendication d'autonomie de plus en plus grande de la part des patients. Mais le besoin d'une volonté de retrouver une harmonie entre le médecin et son patient, gage de nouvelles relations, se fait également sentir. Serait-ce alors la possibilité d'évoluer vers une nouvelle forme de professionnalisme médical ? L'idéal de relations harmonieuses, adultes, entre les scientifiques et le public (ou entre le médecin et son patient) trouve leur racine dans les valeurs éthiques qui les réunissent.

Quelles sont donc les réponses humaines à donner ? Sur un plan institutionnel, ou sociétal, émergent de multiples comités d'éthique, et la France doit s'enorgueillir d'avoir été pionnière en ce domaine dès 1983 en ayant été le premier pays à se doter d'un Comité national d'éthique. Ces comités ne sont pas seulement nationaux, mais aussi dans de multiples instances : CNRS, INSERM, ou les Espaces éthiques régionaux à la suite de l'Espace éthique de l'Assistance publique. Pour Jean-Pierre Changeux, président d'honneur du Comité d'éthique, il faut « tracer la ligne entre le recommandable et l'inacceptable ». Le Professeur Didier Sicard, également président d'honneur de ce Comité prône « une éthique de responsabilité et de résistance, avec critique des idéologies ». Elle est dirigée vers l'autre, avec une attention toute particulière envers le plus faible, le plus désavantagé. Enfin, face à l'instabilité normative actuelle, cette éthique doit être en recherche permanente.

Après avoir décrit les éléments et théories éthiques classiques, nous développerons ensuite l'exemple de trois situations emblématiques de telles possibles nouvelles relations avec les patients :

– l'attention aux personnes âgées ;

– les implications éthiques de la contrainte économique en milieu hospitalier ;

– et enfin la prise en charge de la fin de vie en réanimation.

Ces exemples sont choisis car ils semblent porteurs de difficultés particulières où l'éthique est souvent appelée « en renfort » de situations vécues comme difficiles par les soignants. À chaque fois, une tentative de mise en perspective des valeurs engagées dans le processus de délibération éthique et la prise de décision sera présentée.

Éthique : sens moderne et relations avec le soin

Nous devons tout d'abord envisager la notion de morale qui est, d'après le petit Robert, la « science du bien et du mal, une théorie de l'action humaine en tant qu'elle est soumise au devoir et a pour but le bien ». C'est un « ensemble des règles de conduite considérées comme bonnes de façon *absolue* ». L'éthique, elle, d'après la même source, est la « science de la morale, l'art de diriger la conduite ». Le but de l'éthique pourrait être « d'établir, par une *méthode* sûre, les fondements d'un agir et d'une vie (en commun) justes, raisonnables et remplis de sens ». Ainsi, l'éthique serait une science de la réflexion sur la morale. Cependant, bien que l'on ait pu qualifier l'éthique de « fille de la morale », rangée du côté des règles pratiques, intégrant l'expérience, la casuistique et l'apprentissage, son opposition à une démarche morale plus universelle et abstraite semble un peu réductrice. Elle ne peut être envisagée simplement comme une espèce de « forme » par rapport à un « fond » idéal...

La recherche d'une solution éthique en médecine est classiquement déclinée en fonction des principes cardinaux de bienfaisance, non-malfaisance, respect de l'autonomie, et justice (équité). La bienfaisance, ou obligation de faire le bien, s'étend à l'obligation de juger des bénéfices et des risques d'une attitude ou d'un traitement en vue de faire le bien. La non-malfaisance représente l'obligation de ne pas intentionnellement causer de mal. Le respect de l'autonomie du patient s'inscrit dans le cadre de son autodétermination. Le médecin doit respecter et garantir la capacité du patient d'être indépendant d'influences extérieures, de pouvoir comprendre les termes et les implications des choix qui lui sont proposés, et enfin de garder la capacité d'agir par lui-même (compétence). La justice, dernier de ces quatre grands principes, impose une attitude juste, honnête, et équitable envers le patient ou les différents acteurs du possible conflit éthique.

« Bienfaisance, Non-Malfaisance, Autonomie, et Justice » : bien qu'il ne puisse y avoir « d'ordre » de préséance entre ces principes *cardinaux*, ceux-ci sont néanmoins habituellement présentés ainsi dans les traités francophones. Dans les traités anglophones, cet ordre de présentation change et devient « Autonomie, Bienfaisance, Non-Malfaisance, et Justice », avec une subtile et néanmoins bien réelle « déconnexion » ou « distanciation » entre l'Autonomie et la Justice. La valeur de l'autonomie de l'individu est affirmée et confortée, en le préservant du risque de la toute puissance d'une bienfaisance qui peut aussi venir d'une forme de paternalisme excessif.

Ce sont là deux représentations du monde qui induisent deux manières *politiques* de construire la vie en société. La première, majoritaire en Europe continentale, souligne l'importance d'une solidarité « verticale » entre les personnes. C'est la logique de la monarchie absolue de droit divin, où Dieu, puis le Roi, et enfin le *Pater Familias,* gouvernent au nom d'une solidarité bienveillante dans le respect et la pratique de valeurs vertueuses imposées de haut en bas. La prééminence des *Valeurs* est établie et la loi est écrite en un Code rappelant que ce qui est moral doit être légal.

Les Valeurs, qui existent a priori, sont traduites dans la loi.

Dans le second cas, représentant une société d'inspiration plutôt anglo-saxonne, l'autonomie est la valeur clé et il convient de protéger l'individu des risques de l'absolutisme du Monarque. La cohésion de la société est assurée par une solidarité de type horizontal, inscrite dans la juxtaposition de contrats individuels entre les personnes. Les valeurs qui fondent ce type de société ont une forte implication de la jurisprudence (et de la *soft law*), par opposition au Code civil, à la loi écrite. Le champ du légal, ici d'essence contractuelle, explique cette tendance anglo-saxonne qui veut que ce qui est légal puisse devenir moral... La justice se construit par l'accumulation des jurisprudences publiées dont la transparence fait que la justice est rendue en concordance avec la chose autrefois jugée. Dans cette logique, les valeurs n'existent pas a priori, elles émergent de la loi, elles apparaissent postérieurement à la loi.

Le respect absolu de ces fondements est, sans conteste, une gageure. En effet, si une bienfaisance irrespectueuse de l'autonomie risque d'entraîner une forme de dictature, une autonomie inattentive à la bienfaisance peut conduire à un effroyable enfermement. Comment concilier ces apparents contraires ? Comment obtenir le meilleur de ces deux mondes ? Solidarité verticale ou solidarité horizontale, la réponse est, sans aucun doute, dans une logique *politique* harmonieuse où l'éthique devient une préoccupation essentielle des pratiques soignantes.

Historique de l'évolution de la médecine et conceptions éthiques correspondantes

Si l'on prend une perspective historique, la médecine a évolué de manière majeure au cours de l'histoire et l'on pourrait imaginer l'apparition successive de trois âges successifs, correspondant à trois maturations de la protection sociale : 1) l'assistance aux indigents ; 2) la protection sociale, avec le développement de la mutualité puis de la Sécurité sociale qui organise l'accès aux soins ; 3) la gestion du soin (*managed care*). Ces éléments correspondent également à trois logiques de prise en compte du risque : le risque fatalité, le développement des logiques de prévention, l'apparition du principe de précaution.

En débutant au Moyen-Âge, le médecin, qui n'a alors pas de réelles thérapeutiques à sa disposition, peut être vu comme une espèce de sorcier, de lien magique entre les hommes et les dieux, la maladie étant une malédiction. Puis, avec le progrès médical et la compréhension des pathologies, le médecin devient un technicien hautement spécialisé ayant accès à des thérapeutiques efficaces. Cette médecine moderne devient beaucoup plus technique et beaucoup plus efficace. Cette médecine basée sur l'efficacité, sur les preuves objectives de l'*evidenced-based medicine* (médecine factuelle). Les avancées de cette médecine aux pouvoirs prodigieux peuvent s'accompagner d'une incompréhension, voire d'un désarroi, face à ces nouveaux docteurs Frankenstein ou Folamour. Le médecin n'est plus le « magicien des corps » comme l'appelle l'économiste de la santé Claude Le Pen, l'intermédiaire magique entre les dieux et les hommes. C'est un technicien, une espèce d'ingénieur médical d'un nouveau type.

Cette modification a induit une nouvelle attitude consumériste de la part des patients, agissant de plus en plus comme des consommateurs-clients (à moins qu'elle n'en soit la conséquence...). Le contrat moral entre médecin et malade ne repose plus sur une simple obligation de moyens, mais a pris la forme d'une obligation de résultats. Au fur et à mesure que la valeur éthique prédominante passe de la *bienfaisance* à *l'autonomie*, le contrat moral existant entre le médecin et le patient ne se résume plus à une obligation de moyens, mais tend vers l'obligation de résultat. Nous avons maintenant le paradoxe d'avoir des médecins de plus en plus compétents, et pourtant de plus en plus interpelés sur leurs actions, à la fois sur les plans médicaux, légaux et sociaux. Leur compétence s'est grandement accrue, avec une hyperspécialisation des techniques, faisant que le nom des médecins est maintenant attaché à une technique (on reconnaît par exemple l'endoscopiste ou l'echocardiographiste), et plus contestés du fait de l'éloignement, du décalage croissant entre le soignant et les soignés.

Avec les avancées techniques, en complément des traitements, des stratégies destinées à *prévenir* l'apparition des maladies apparaissent. En conséquence, la sécurité sociale (qui fournit protection et accès aux soins) émerge, avec une modulation progressive de la bienfaisance vers l'autonomie au fur et à mesure que la technologie et la défense des droits de la personne participent à ce qui est reconnu comme étant de l'ordre des « bons soins ». Cette médecine devient tellement toute puissante qu'elle peut tout, sur un plan thérapeutique, ou même prophylactique avec tentation d'une forme de prévention complète des maladies.

Avec la troisième étape cependant, les stratégies initiales de *prévention* qui avaient été construites afin de soulager les maladies apparaissent maintenant insuffisantes. La quête pour la sécurité est permanente, et le *principe de précaution* est introduit comme outil politique, légal, mais aussi éthique afin de tenter de contrôler les risques potentiels accompagnant le progrès scientifique. Ceci peut être illustré par la question de l'émergence de nouveaux agents infectieux (exemple de la grippe aviaire ou nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob). Accompagnant la demande de la société que « le risque ne doit pas survenir », un pas historique est franchi en médecin en passant d'une logique de prévention à une logique de précaution. Il ne suffit plus de prévenir les risques quantifiables et objectivables, il s'agit maintenant de prendre aussi en charge les risques subjectifs, non quantifiables, en une précaution érigée de plus en principe.

Avec cette médecine de plus en plus complexe, nous entrons aussi, que nous le voulions ou non, dans la discussion de la rationalisation, (ou du rationnement effectif) des soins. Bien sûr, en même temps qu'elle coûte, la santé génère des richesses, crée des emplois, limite la précarité. Cependant, l'apparition de ces nouvelles techniques et nouvelles modalités thérapeutiques pose de plus en plus le problème de choix de ces thérapies, et/ou des modes de remboursement. Le système de santé évolue alors et des outils se développent pour les acteurs de santé qui ont bien compris l'impératif des techniques d'évaluation des pratiques médicales, évaluation sous-tendue par la nécessité de la justification de l'utilité médicale de telle ou telle technique. À ce titre, dans son rapport n° 57 de juillet 1998 sur « Progrès technique, santé et modèle de société : la dimension éthique des choix collectifs » [1], le Comité national d'éthique soulignant que « les implications éthiques de l'évaluation sont suffisamment fortes pour que le CCNE se soit posé la question de ses relations en tant qu'institution avec les instances d'évaluation », déclare que : « l'éthique suggère donc que, dans un contexte de maîtrise des dépenses on commence par dépenser ce qu'il faut pour se doter très rapidement des moyens de l'évaluation ».

Notre époque nous impose maintenant d'organiser l'acceptabilité des contraintes plus que l'acceptabilité des coûts. Comment décider, comment informer la population ? Il faut des réponses politiques aux problèmes de santé. Les risques que l'on encourt à ne rien faire sont multiples :

1) risque de dépenses considérables, le non-choix entraînant de facto un financement de l'évolution sans redéploiement ;

2) risque de dépenses d'utilité variable (c'est-à-dire inappropriées) ;

3) risque de dépenses avec des inégalités d'accès, d'ordre médical (maladies orphelines) et d'ordre social ;

4) risque de mise en œuvre sans contrôle de la qualité.

Ces questions sociales font véritablement partie des éléments à considérer maintenant lorsque l'on traite d'innovation, si tant est que les paroles du type « la santé n'a pas de prix mais elle a un coût » ne peuvent plus être éludées. En entrant dans un monde qui « peut tout », nous devons maintenant être discriminants et choisir !

Ainsi, plus que la question de l'égalité d'accès des soins, n'est-ce pas plutôt la question du principe de l'équité d'accès des soins qui est posée ? Nous sommes bien passés progressivement d'une logique purement paternaliste à une logique d'essence contractuelle (avec ses excès lorsque l'autonomie devient dominante en médecine), alors que nous devrions en fait déjà agir comme des philosophes ou des humanistes, en promouvant une véritable *alliance* thérapeutique entre les scientifiques et le public.

La recherche scientifique est essentielle, mais l'application de la technologie moderne au champ de la médecine a pu soulever des inquiétudes au plan moral. La nécessité d'une régulation de/pour la science est liée aux conséquences potentiellement graves, globales, ou irréversibles (ou pouvant avoir un impact sur les générations futures). Avec le risque de voir l'humain devenu plus vulnérable, nous devons imaginer, pour tenter de les éviter, les conséquences potentiellement délétères de nos actions. L'incertitude intrinsèque de la recherche et des activités humaines fait que « nous ne savons pas exactement ce qui pourrait se passer, et nous ne savons même pas ce que nous ignorons »... S'il n'y a pas de domaine interdit dans la science ou dans la poursuite de la connaissance, la conduite des scientifiques et des médecins doit être appropriée. En considérant que les considérations éthiques peuvent être modifiées par les avancées scientifiques mêmes, il est essentiel de pouvoir se reposer sur des principes et valeurs fondamentales. Nous sommes ici à la confluence de la loi et de l'éthique.

Les connotations sociologiques, sociétales, culturelles, voire religieuses, peuvent également moduler les approches des différents acteurs de santé dans leurs décisions. De fait, à partir du principe de responsabilité, la notion d'autonomie a pris une importance grandissante dans le champ de pensée occidentale. Cette distinction et cette reconnaissance croissante du fait de l'individu par rapport au fait de la société est notable dans le recul récent de la notion de paternalisme en médecine par rapport à l'autonomie, valeur élevée au rang de principe éthique fondateur. Ne s'agit-il pas en fait de pouvoir reconnaître ces deux voies, et passer, pour reprendre les vœux des commentaires du code de déontologie médicale, du « paternalisme éclairé » à la véritable « alliance thérapeutique » ?

Cette stratification, sans doute un peu académique, peut cependant enrichir le débat en aidant à clarifier les thèses des différentes positions en présence. En cas de dilemme éthique, la tension vient du fait que plus qu'un choix d'ordre binaire entre « le bien » et « le mal », il s'agit le plus souvent de choisir entre plusieurs « biens », qui peuvent, qui plus est, apparaître ou être contradictoires, le dilemme étant d'autant plus douloureux lorsqu'il s'agit de la vie et de la mort, de médecine, de nos réactions face à l'erreur... Pour Einstein, il fallait « opposer à la réaction en chaîne des neutrons la réaction en chaîne de la lucidité »... La société comprend bien qu'elle ne peut plus laisser les scientifiques décider seuls, et que ces enjeux éthiques nous concernent tous.

Tensions éthiques entre bien de l'individu et bien de la collectivité, entre autonomie et bienfaisance

Les engagements éthiques et les principes généraux de la médecine se basent sur une affirmation des droits inaliénables et la considération la plus haute pour la vie et la dignité humaines, en mettant en balance les deux engagements de protéger la vie humaine, les droits et le bien être des individus, tout en favorisant les avancées de la médecine en soignant les maladies. Toute discussion éthique doit conduire à un résultat final juste, qui implique de respecter le « bien commun » (volontés et buts de chaque intervenant), selon un résultat devant être durable et incluant les concepts de bienfaisance et de non malfaisance. La bienfaisance, ou obligation de faire le bien, s'étend à l'obligation de juger des bénéfices et des risques d'une attitude médicale ou d'un traitement en vue de faire le bien. La non-malfaisance représente l'obligation de ne pas intentionnellement causer de mal. Le respect de l'autonomie du patient s'inscrit dans le cadre de son autodétermination. Le médecin doit respecter et garantir la capacité du patient d'être indépendant d'influences extérieures, de pouvoir comprendre les termes et les implications des choix qui lui sont proposés, et enfin de garder la capacité d'agir par lui-même (compétence). La justice, dernier de ces quatre grands principes, impose une attitude juste, honnête, et équitable envers le patient ou les différents acteurs du possible conflit éthique.

Cette approche devrait induire un équilibre entre l'autonomie et la bienfaisance, ces deux visions, non antagonistes, devant être réconciliées grâce à la notion d'*harmonie*. Dans le cadre des relations entre l'éthique et la morale, entre l'individu et la collectivité, les principes généraux suivants édictés par le Comité national australien pour la santé et la recherche médicale [2] semblent prendre toute leur valeur, alors qu'ils proviennent d'une société a priori bien loin de la nôtre... Ce document présente des principes honnêtes et profonds avec des conséquences pratiques. Il indique par exemple : « un comportement non éthique ne doit pas toujours être un acte délictueux ou une infraction. Il inclut souvent de simples altérations subtiles ou simplement semi-conscientes de valeurs et de principes. Cependant ceux-ci peuvent altérer la confiance de manière significative. » Six valeurs ont été trouvées comme étant au cœur des recommandations proposées :

- spiritualité et intégrité ;
- réciprocité ;
- respect ;
- égalité ;
- survie et protection ;
- responsabilité.

La première valeur, la spiritualité et l'intégrité, est d'une importance essentielle. Elle relie les cinq autres valeurs de manière catégorielle mais aussi temporelle depuis le passé, lors de notre présent et pour le futur. Bien que ces recommandations semblent être à l'opposé de nos préoccupations (puisqu'elles traitent d'éthique des actes de recherche face à des populations défavorisées), elles ont en fait une pertinence propre pour notre monde de réanimation.

- **La réciprocité** est vue comme une obligation mutuelle entre les membres de ces populations afin d'obtenir une distribution équitable des ressources. Elle peut aussi être interprétée comme un équivalent d'équité ou de justice distributive. Ce principe de réciprocité nécessite pour le médecin de démontrer l'existence d'un retour (ou bénéfice) à la communauté, retour qui est valorisé par celle-ci, qui contribuera à sa cohésion et à sa survie.
- **Le respect** de la dignité humaine est fondamental pour une société efficace et morale.
- **L'égalité** est aussi un élément de la dignité fondamentale de l'humanité. L'égalité ne signifie pas la ressemblance ou l'identité. De la même façon qu'il existe une corrélation entre les inégalités socio-économiques et la mauvaise santé, la recherche devrait tendre vers une élimination de ces inégalités, la distribution des bénéfices devenant un test fondamental de cette égalité. Le processus éthique est de traiter tous les partenaires comme égaux, tout en considérant qu'ils peuvent être différents.
- **Les responsabilités** incluent celles au pays, aux liens de parenté, à l'attention aux autres, et au maintien d'une harmonie et d'un équilibre entre et autour des considérations physiques et spirituelles. Une responsabilité clé est la bienfaisance (ne pas faire de mal), de même que le partage de cette responsabilité avec les autres, de telle sorte qu'ils puissent également êtres considérés comme parties prenantes de cette responsabilité.
- **La survie et la protection** sont une manière de maintenir le caractère distinctif de la culture tout en respectant la cohésion sociale et les valeurs basées sur la solidarité.
- **La spiritualité et l'intégrité** enfin sont donc des valeurs essentielles qui enveloppent et relient toutes les valeurs précédentes dans un tout cohérent. Elles ont deux composantes. La première concerne la continuité entre les générations passées, présentes et à venir. La seconde concerne le comportement, qui maintient la cohérence des valeurs et des cultures.

Prise en charge des personnes âgées, contrainte économique en milieu hospitalier et prise en charge de la fin de vie en réanimation

Le grand âge pose-t-il des questions éthiques spécifiques ?

Qu'est-ce que le grand âge ? Les spécificités médicales du grand âge ont-elles une influence directe sur la prise en charge ? Une différence spécifique existe-t-elle et si oui est-elle de nature éthique ou simplement de nature médicale ? Nous sommes bien avec cette question à l'interface entre des considérations médicales et philosophiques touchant à la compétence, à l'autonomie, à la dignité, à la liberté, au devoir (ou au droit) à agir pour autrui. Plus simplement, on pourrait imaginer que les soins en gériatrie peuvent comporter des spécificités éthiques comme les problèmes d'autonomie, de consentement, de compétence, de traitements devenus vains, ou la question de la mort choisie. Mais indépendamment de ces questionnements, il serait tout à fait injuste de considérer qu'une personne âgée soit, en tant que tel, exclue de soins coûteux ou d'une ressource rare sous le prétexte fallacieux que ces vieux « ont déjà vécu » [3].

En 2001, une enquête d'Edouard Ferrand parue dans le Lancet sur les décisions de limitation ou d'arrêt de thérapeutiques actives en réanimation [4] recensait les raisons données par les médecins. Parmi celles-ci, l'âge des patients était cité pour 34 % des médecins, avec une incidence assez forte en comparaison au caractère devenu « vain » des traitements (69 % des cas), et la qualité de vie, future (56 % des cas) ou passée (27 % des cas). Deux ans plus tard, un article original incluant les mêmes auteurs principaux [5] comparait les différences de perceptions de ces procédures de limitation ou retrait des thérapeutiques entre médecins et soignants. À la question de savoir quel était le critère majeur utilisé pour poser une telle décision, le caractère « vain » des thérapeutiques était encore prédominant (72 % des médecins), suivi du critère « qualité de vie » (la somme d'une mauvaise qualité de vie passée et à venir atteignant 19 %), tandis que l'âge en tant que tel ne représentait plus que 0,8 % des réponses des médecins et 3 % des réponses des soignants. On pourrait interpréter ces résultats en imaginant que l'importante médiatisation liée à la première publication a pu entraîner une certaine prise de conscience face à la prise en compte du critère de l'âge des patients. La constatation initiale que l'âge soit considéré comme un élément pertinent d'arrêt ou de limitation des traitements dans près d'un tiers des cas n'est-elle pas excessive, signe d'une sorte de discrimination « anti-vieux » ? Si tel est le cas, on pourrait émettre l'hypothèse que le fait de mettre ce point en lumière a induit une prise de conscience amoindrissant notablement ce critère deux ans plus tard.

Une question d'actualité croissante

Une personne est habituellement définie comme « âgée » pour un âge supérieur à 65 ans, mais la tendance actuelle dans les études médicales ou sociologiques, est maintenant d'utiliser ce critère pour un âge supérieur à 75 ans devant l'amélioration des conditions médicales des âges « physiologiques ». Une personne qui était considérée comme un « vieux retraité de 68 ans » en 1975 est devenue, 30 ans plus tard, un « sénior actif »... Selon des données de l'Organisation mondiale de la santé, 600 millions de personnes avaient plus de 65 ans dans le monde en 2000, avec une extrapolation pour l'avenir évaluée à plus de 1,5 milliard de personnes pour l'année 2050, ce qui représentera alors 15 % de la population mondiale. Si l'on considère notre pays, pris comme modèle de pays développé et à système de santé efficient, selon le bilan démographique de l'INSEE, nous aurons, en 2010, plus de personnes de plus de 60 ans que de personnes de moins de 20 ans. En 2025, les plus de 60 ans représenteront 25 % de la population française ; les plus de 50 ans représentant alors 40 % de la population.

À côté de ces différentes prévisions purement démographiques, nous savons que l'amélioration de la prise en charge médicale des personnes modifie la définition du grand âge. Celle-ci n'existe plus en tant que nombre d'années mais devient synonyme de

fragilité et de vulnérabilité. L'augmentation *quantitative* des personnes âgées de plus de 65 ans fait poser la question de l'amélioration *qualitative* de l'espérance de vie des personnes. Ainsi, on comprend que l'on ne doit pas considérer seulement l'âge en tant que tel, mais les éventuelles incapacités liées au vieillissement, incapacités physiques mais aussi psychiques, liées à l'isolement, la solitude, la dépendance financière, la dépression, la maladie et le handicap, dont témoigne malheureusement le taux de suicide des personnes âgées. La prise en compte des personnes ne peut donc se limiter à des considérations médicales purement « techniques » et doit inclure la situation globale de la personne. Une telle approche rejoint la définition de la santé selon l'OMS, non modifiée depuis 1946, qui s'inscrit au-delà du bien-être physique. Selon cette définition, la santé « est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ».

Les personnes âgées sont-elles différentes ?

Le médecin doit donc avoir une approche globale de la santé physique, mentale et sociale de son patient. Il doit également lutter contre toute forme de discrimination, le Code international d'éthique médicale de l'Association médicale mondiale citant en premier les discriminations liées à l'âge en stipulant : « je ne permettrai pas que des considérations d'âge, de maladie ou d'infirmité, de croyance, d'origine ethnique, de sexe, de nationalité, d'affiliation politique, de race, d'inclinaison sexuelle, de statut social ou tout autre critère s'interposent entre mon devoir et mon patient » [6].

Dans quelle mesure, les sujets âgés sont-ils « différents » ou possèdent-ils « certaines spécificités » par rapport à l'ensemble des patients ? Si nous devons, par justice, être attentifs au fait « qu'une vie vaut une vie », nous pouvons/devons parfois traiter *différemment* des individus *différents*. Mais cette attention médicale particulière, par le degré de « discrimination positive » qu'elle implique parfois, tente d'atténuer la vulnérabilité des plus faibles ou soulager les plus démunis par rapport au reste de la population. Cette notion d'équité « verticale » atténuant ou corrigeant une inégalité, complète la classique notion d'équité « horizontale ». Cette dernière représente la justice distributive, au nom de laquelle le médecin doit traiter de la même manière des cas identiques, seuls des cas légitimement différents devant être traités différemment [7].

Pour tous les patients, les hôpitaux se doivent de respecter la « charte du patient hospitalisé » (annexée à la circulaire ministérielle n° 95-22 du 6 mai 1995 et actualisée conformément à la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002) et dont une version simplifiée est maintenant affichée dans les établissements de santé. Sous l'impulsion de la Fondation nationale de gérontologie, fondation reconnue d'utilité publique, une « charte de la personne âgée hospitalisée » est également mise en place dans certains établissements. Selon cette fondation, « lorsqu'il sera admis par tous que les personnes âgées dépendantes ont droit au respect absolu de leurs libertés d'adulte et de leur dignité d'être humain, cette charte sera appliquée dans son esprit. » En comparant les deux textes, si tant est qu'une personne âgée hospitalisée doit de fait pouvoir bénéficier des obligations réglementaires énoncées dans la charte du patient hospitalisé, on note que les éléments purement médicaux énoncés dans la charte de la personne âgée sont bien présents dans la circulaire ministérielle. Les spécificités, en revanche, pourraient être essentiellement d'ordre organisationnel ou social, encore que la circulaire ne fait pas l'impasse sur ces éléments. Les problèmes éthiques, qui concernent tous les médecins, concernent également tous les patients, et ce quel que soit leur âge [8].

Notre regard est-il différent ?

Sur un plan général, les services de santé doivent pouvoir soigner les patients de manière efficace (être bienfaisant), en minimisant au maximum les détresses, l'anxiété, la douleur (ne pas être malfaisant), tout en préservant la dignité, l'autonomie des personnes et la justice distributive. De telles considérations, qui sont bien évidemment valables pour tous, devraient être, si l'on considère une quelconque spécificité de la personne âgée, l'objet d'une attention encore plus grande du personnel de soins.

Àu-delà de l'apparente façade de « groupe homogène », il convient de considérer les personnes âgées comme des individus uniques [9]. L'attention que doivent porter les soignants vis-à-vis des personnes âgées, vulnérables parmi les plus vulnérables, est d'une importance majeure. Cette fragilité impose une attitude de douceur et de gentillesse toute particulière. Un article didactique faisant le point après le rapport par la presse de comportements abusifs cite ainsi certains commentaires négatifs des proches de personnes âgées lors de leur séjour hospitalier : « pourquoi l'avoir laissé tremper dans ses excréments et son urine ? », « j'ai été choqué par l'attitude hautaine du personnel soignant », « il me semblait que la dignité de ma mère n'existait pas à leurs yeux » [9]... En contrepoint, certains commentaires tout à fait positifs et plein d'humanité étaient également rapportés dans ce même travail (« mon médecin était excellent, il est venu le samedi faire une opération chirurgicale qui avait été annulée le vendredi », « le service était d'une propreté remarquable, l'équipe attentionnée et attentive », « les docteurs et le chirurgien qui a fait cette opération l'ont bien entouré et ont pris du temps pour expliquer les détails de l'intervention » [9]). Mais l'impression de malaise demeure face à des comportements outranciers, à la limite de l'abus, qui peuvent malheureusement exister avec une sorte d'autojustification de ce qu'il faut bien appeler une méchanceté.

Il est bien sûr toujours possible de multiplier les commentaires d'éléments négatifs ou positifs, mais l'essentiel de l'effort à porter semble bien être par rapport au point de vue du soignant lui-même. Le risque est de voir des attitudes et comportements inappropriés se traduire très vite vis-à-vis des personnes les plus âgées par une perte de considération, de non-respect de leur dignité, avec des prises de décisions parfois délétères. De fait, de multiples données suggèrent qu'une proportion considérable de professionnels de santé ont des points de vue relativement pessimistes vis-à-vis des personnes âgées, cet a priori pouvant avoir une traduction médicale directe [9]. Pourtant, en ce qui concerne par exemple le cas de la ressuscitation de l'arrêt cardiaque [10], si la présence de comorbidités tels antécédents de cancer, de sepsis, d'insuffisance rénale, de traumatisme, est impliquée dans les mauvais résultats après réanimation de l'arrêt cardiaque [11], l'âge en tant que tel n'est pas le seul caractère prédictif ni de l'efficacité de la survie, [12], ni de la décision d'instituer la réanimation de cet arrêt cardiaque [13]. Les données médicales rejoignent ainsi les

considérations éthiques de ne pas considérer les personnes âgées comme une sorte de groupe homogène et indistinct, mais plutôt de considérer chaque individu comme une personne unique.

Le fait de pouvoir bénéficier lors de ses études d'un stage en gériatrie modifie également l'attention et la vision que les soignants et médecins ont des personnes âgées [9]. Ainsi, au Royaume-Uni, un tel parcours professionnel d'éducation est rendu quasiment obligatoire pour tous les professionnels de santé (infirmières et médecins), et pas simplement aux personnes qui travailleront en gériatrie [14]. En France, une volonté similaire d'amélioration des moyens médicaux et de formation universitaire est récemment réaffirmée [15]. On peut ainsi raisonnablement penser que les personnes ayant pu bénéficier d'une formation spécifique en milieu gériatrique seront non seulement bien mieux armées pour traiter les personnes âgées mais aussi bien plus sensibles aux questions les touchant, comme celles du respect de leur dignité et de leur autonomie.

Quelques situations particulières

Dans le cas d'une personne âgée, la question de la réanimation renvoie presque inévitablement à celle de la fin de la vie. Dans la logique de la fin de la vie, existe-t-il une spécificité particulière de la situation âgée par rapport à la fin de vie ? La récente loi Léonetti concerne le droit des patients et la fin de vie et non pas les droits des patients en fin de vie, les situations de limitation ou d'arrêt des traitements chez des patients qui ne sont pas en fin de vie sont évoqués. Cependant, il est évident que les personnes d'âge avancé sont bien plus proches de la fin que du début de leur vie ! Deux détresses particulières sont cependant d'acuité accrue chez la personne âgée : la sensation d'un abandon thérapeutique, et le risque de se voir imposé une obstination thérapeutique. Comme l'indique le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) dans un rapport sur le vieillissement [1], la première de ces attitudes, l'abandon, fait courir le risque de « renoncer à traiter même les maladies curables dont la guérison est susceptible d'améliorer la qualité de vie. Cette attitude négative peut certes conduire à des fins prématurées, mais plus encore à l'aggravation de la pénibilité de la fin de vie ». Il doit donc avoir de notre part, compte tenu de la fragilité même des personnes, une attention toute particulière à pouvoir maintenir les personnes dans une réalité médicale qui puisse reculer au maximum le moment de la dépendance ou de l'institutionnalisation.

L'acharnement thérapeutique, deuxième face de la mauvaise pièce qu'est l'abandon thérapeutique, était tout autant condamné. S'il devrait disparaître au profit de logiques de soins palliatifs et d'accompagnement, la juste mesure d'une prise en compte *éthique* impose une parfaite expertise *médicale* de situations polypathologiques souvent difficiles, délicates et pour lesquelles la difficulté des stratégies de prise en compte thérapeutiques est encore trop souvent insuffisamment reconnue. Ce n'est qu'après une phase complète et sérieuse d'évaluation médicale avec ses bénéfices attendus et ses fardeaux possibles qu'une éventuelle alternative thérapeutique pourra être envisagée, afin d'éviter les risques d'une « froideur » trop « automatique ». Comme le rappelle le texte du CCNE [1], « Si le *refus de soin* doit être respecté, il convient d'être conscient que la solitude, un climat d'accueil trop impersonnel ou trop rude – bien éloigné des exigences aujourd'hui reconnues de l'accueil et de l'environnement en milieu gérontologique – peut lui aussi conduire à l'expression d'un refus de soin-suicide ».

Nous avons vu plus haut l'obligation morale, éthique et déontologique du médecin à toujours se comporter de manière équitable et juste vis-à-vis de son patient, quel que soit son âge ou telle ou telle caractéristique. La question du refus de traitements peut également être envisagée tant du point de vue du médecin (considérant que la situation médicale rend tel ou tel traitement inutile ou « devenu vain »), que du point de vue du patient. Elle est dans ce cas le plus souvent le fait d'un patient qui a peur d'une médecine déshumanisée qui le transformerait en un simple objet, sans le considérer en tant que personne. Dans ce cadre, avant de considérer le refus mis en avant par le patient, le médecin doit analyser de manière approfondie cette expression de refus de traitement par le patient. S'agit-il d'un trouble de la compréhension ou de l'appréciation par le malade ? Existe-t-il un trouble du raisonnement ? ou s'agit-il de l'expression d'une attitude d'opposition aux personnes des soignants ?

C'est bien parce que la médecine est devenue de plus en plus scientifique que le médecin doit intégrer plus de doutes qu'auparavant et apprendre à mieux considérer le point de vue du patient et maîtriser les nouvelles formes de consentement qu'il lui demande [16]. Ces considérations montrent le nécessaire partage d'attentions qui doit caractériser les relations entre soignants et soignés, ce d'autant que la vulnérabilité du patient est plus grande. En étudiant les situations de refus de traitements, le CCNE a ainsi « mis en miroir » l'impératif de bienveillance pour le patient avec le respect de son autonomie. Il recommandait ainsi au médecin de ne pas profiter de la situation de vulnérabilité du patient pour lui imposer un traitement qu'il aurait refusé. Il s'agit proprement de « respecter cette personne vulnérable en l'informant de façon telle qu'elle comprenne les enjeux sans chantage ni indifférence. On ne peut vouloir faire toujours le bien d'une personne contre son gré au nom d'une solidarité humaine et d'une obligation d'assistance à personne en péril », même si l'on peut aussi « accepter de passer outre un refus de traitement dans des situations exceptionnelles tout en gardant une attitude de modestie et d'humilité susceptible d'atténuer les tensions et de conduire au dialogue » [16].

Chez les personnes âgées plus que chez tout autre, la conscience de la possibilité d'une dégradation psycho-intellectuelle est également une caractéristique essentielle renforçant la crainte de la perte d'autonomie. Là encore, le soignant doit connaître le risque pour lui qu'entraîne la constatation de cette épreuve chez l'autre. À l'occasion de l'observatoire de la douleur le Dr Régis Aubry a bien montré que la démence d'une personne âgée peut en elle-même être vécue comme une agression : « elle décourage, culpabilise et épuise les proches, les interroge sur le sens, les obligeant à un surinvestissement ; elle échappe à toute logique sociofamiliale et elle est une perte de cohérence et de cohésion ; elle est une menace pour l'équilibre de l'environnement du dément. Elle interroge les soignants sur leur impuissance, sur le sens de la vie des malades, sur le sens du soin » [17]. Il s'agit-là, de manière quasi obligée, d'une mise en tension par rapport à la culpabilité potentielle des soignants et des proches risquant de s'entourer d'une « coque protectrice » somme toute rude. Le constat de cet auteur est extrêmement dur. Il indique : « le risque est dans la mobilisation de mécanismes de protection et de défense individuels contre cette agression sans accompagnement. Le rejet, l'exacerbation des égoïsmes, la violence et pour finir la transformation du désir normal de « mort de la souffrance » en demande d'euthanasie, sont les résultantes de ces souffrances croisées, réitérées... » [17].

La souffrance est bien évidemment au premier rang pour la personne malade (« on vit trop vieux… je voudrais qu'un jour ils m'endorment et qu'on n'en parle plus »… [17]), mais également pour les soignants et l'entourage. C'est en effet en étant pas dupe de ces risques que l'on pourra transformer des services hautement techniques d'anesthésie ou de réanimation en des lieux d'humanité permettant de prévenir la survenue de tensions ou de conflits par une juste et douce écoute de l'autre.

Le traitement de la douleur peut être utilisé comme un exemple de la considération à apporter au terrain pour une prise en charge péri-opératoire efficace. Les personnes âgées sont une population particulièrement à risque car présentant une incidence accrue de douleurs, alors que leur prise en charge est de moins bonne qualité que celle de patients plus jeunes [18]. De multiples causes peuvent expliquer ce constat : estimation que les personnes âgées sont moins sensibles à la douleur, que l'utilisation de morphiniques ou d'autres analgésiques par des personnes âgées comportent des risques inacceptables, et que, de toutes façons, « la douleur est une conséquence inévitable du vieillissement » [19]. Aucune de ces raisons n'est confortées par des données fiables, alors que les patients eux-mêmes ont tendance à minorer leur douleurs ou à avoir plus de difficultés à les exprimer. Ces difficultés d'expression (et donc de reconnaissance par les soignants) de la douleur sont particulièrement nettes chez la personne âgée. Les soignants doivent connaître ce fait, l'anticiper et aller à la recherche des manifestations subjectives de la douleur sur ce terrain particulier. Ainsi, et notamment chez les personnes présentant des troubles de la communication verbale, des échelles d'évaluation comportementale de la douleur ont été développées chez la personne âgée. Basées sur la mesure du retentissement somatique, psychomoteur ou psychosocial, l'existence de plaintes somatiques, de positions antalgiques, de modifications de la mimique, de troubles du sommeil, ou de troubles de la toilette, du langage, de la communication, de la vie sociale ou du comportement sont autant d'éléments qui doivent alerter et pousser à demander un avis spécialisé.

Lors d'une conférence de presse présentant le lancement de formations et d'actions en faveur de la douleur des personnes âgées, le directeur général de la Santé le Pr Didier Houssin pouvait ainsi résumer l'effort à apporter : « Chez les personnes âgées, la plainte est rare, négligée et méprisée » [20]. La prise en charge globale du patient doit inclure l'ensemble partant de l'évaluation et la mesure de la douleur (par le patient lui-même, s'il en est capable, ou par le soignant dans le cas de troubles cognitifs) à la vérification d'une efficacité de la thérapeutique donnée.

À la lumière de ces quelques éléments généraux, on comprend bien que si la prise en charge des personnes âgées peut comporter des spécificités particulières, notre regard se doit d'être exempt d'a priori. Il s'agit en fait du cadre beaucoup plus général de la prise en compte de la vulnérabilité des personnes. La personne âgée devient ici emblématique d'une vulnérabilité particulière où elle risque de se trouver prise en tenailles entre les risques d'un paternalisme médical excessif et les risques d'abandon médical au nom d'une conception dévoyée de l'autonomie.

La question des éventuelles considérations spécifiques aux sujets âgés retrouve une portée médicale générale, même si, comme lors de telle ou telle réflexion sur une question éthique difficile, la discussion doive se faire au cas par cas, de manière individuelle. La réponse à la situation particulière qui concerne cette personne particulière se fera ainsi, comme dans d'autres cas difficiles, par l'analyse du poids spécifique à apporter aux considérations liées :

– à l'acte en question, en considérant certains actes (ou omissions) comme bons indépendamment de leurs conséquences ;

– à ses conséquences attendues, les actes n'étant considérés comme bons que s'ils ont des conséquences bénéfiques (théorie « utilitariste ») ;

– à ses motifs, la bienfaisance du motif devenant l'élément essentiel, même si l'acte est accompli de mauvaise manière ou que les conséquences bénéfiques attendues ne sont pas survenues ;

– et enfin à la situation particulière du patient. C'est alors le contexte ou les circonstances qui permettront de distinguer les bonnes des mauvaises actions.

Enjeux éthiques de la contrainte budgétaire sur les dépenses de santé

Le Pr Jean Bernard déclarait que l'homme « est désormais confronté à quatre ennemis : l'ignorance, le dogme, la magie et le lucre ». Une discussion des implications éthiques de la contrainte économique n'est sans doute pas accessoire. Dans son avis sur les enjeux éthiques posés par la contrainte budgétaire en milieu hospitalier [21], le CCNE a posé la question des arbitrages effectués pour des traitements particulièrement coûteux ou des interventions lourdes. Comment peut-on fonder une décision équitable lorsqu'il s'agit de choisir entre l'impératif de préserver la santé d'un individu tout en gérant au mieux celle d'une communauté de personnes ? Les engagements financiers aujourd'hui de plus en plus conséquents soulignent la nécessité d'une *gestion du soin*, à un moment où le contrat moral entre médecin et malade évolue d'une simple *obligation de moyens* vers une *obligation de résultats*. C'est dans un tel contexte qu'une réflexion doit se faire sur la *rationalisation des dépenses* afin d'éviter qu'un jour ne survienne un *rationnement effectif des soins*.

Au-delà de sa mission fondamentale traditionnelle de soin (prise en charge médicale, enseignement, recherche et innovation thérapeutique), l'hôpital est investi d'un devoir d'aide et d'assistance sociale, indispensable à la préservation du *lien social dans la cité.* Comment alors, compte tenu de la dimension éthique de sa mission, la gestion de l'hôpital peut-elle, et doit-elle, être non seulement équitable mais aussi rentable ? Éthique et économie ne sont pas pourtant pas incompatibles. À la recherche de cet équilibre, la réintégration de la dimension éthique et humaine dans les dépenses de santé, permettra à l'hôpital de remplir de manière équilibrée l'ensemble de ses missions, et pas uniquement les plus techniques ou les plus spectaculaires.

Sur le plan médical, il convient d'avancer ici l'idée d'une médecine sobre, par opposition à une médecine de la redondance. Cette redondance qui veut se donner des allures de précaution n'est bien souvent que le masque d'une paresse intellectuelle et d'une peur à assumer des choix courageux. Dépassant de même une logique purement technique, le coût des systèmes hospitaliers (et des systèmes de santé en général) ne devrait pas être considéré de manière isolée, mais devrait être mis en regard des bénéfices qu'il procure à l'ensemble de la population, même si ces bénéfices ne sont pas toujours faciles à estimer en termes comptables.

De multiples critères d'évaluation de l'activité ont été proposés afin d'éclairer la pertinence des choix budgétaires. Les critères d'évaluation généralement retenus peuvent ainsi faire appel à des considération d'ordre médical, d'innovation, économiques, budgétaires, géographiques, d'équité, réglementaires ou juridiques,

ou enfin médiatiques ou politiques. Cet inventaire explique la difficulté de leur application ; certains étant en contradiction d'autres, et suscitant des réticences de la part des différents acteurs concernés. Ces critères divers privilégient presque tous, pour chacun d'entre eux, les intérêts d'une seule catégorie d'acteurs de la santé (le corps médical ou le personnel soignant ou les malades ou les gestionnaires de l'hôpital...). Ils ne peuvent donc être pris en compte isolément et l'évaluation du coût des actes hospitaliers par rapport à leur utilité relative pour les missions médicales, mais aussi sociales, de l'hôpital doit donc être globale.

Des stratégies plus claires, fondées sur des réflexions prenant en compte prioritairement les besoins actuariels, documentés, de santé publique, dépassant les contradictions suscitées par une simplification excessive ou partisane des enjeux sont nécessaires, sans craindre d'appliquer pour cela des critères différents, ou multiples, à des problématiques et des objectifs irréductibles les uns aux autres. Il est à ce titre important de ne pas confondre *évaluation* et *cotation*. La cotation est un acte technique, alors que l'évaluation porte d'abord sur la qualité des soins et des services et doit aussi prendre en compte des éléments difficilement quantifiables, comme ceux destinés à la réalisation des missions sociales de l'hôpital.

Mais il ne faut pas que les systèmes de cotation soient affectés à des usages pour lesquels ils ne sont pas les plus pertinents ; s'agissant de la T2A, ces usages regroupent les actes dispensés notamment en psychiatrie, en gérontologie, et en pédiatrie, où encore l'écoute et l'examen clinique approfondis sont nécessaires au respect des bonnes pratiques. Des éléments supplémentaires (ou complémentaires), d'essence qualitative devront être intégrés dans le système d'évaluation pour ne pas succomber à ce qui pourrait être vécu comme une sorte de tyrannie du « tout quantitatif ».

Le défi auquel sont confrontées les autorités de tutelle et les professionnels de santé consiste à préserver à la fois la composante humaine de « l'art médical » et la qualité des structures sanitaires de plus en plus complexes. Ce n'est qu'à travers une amélioration de la qualité des pratiques qu'un véritable « retour sur investissement » pourra être obtenu. Les économies réalisées par la lutte contre le gaspillage et une meilleure coordination des moyens peuvent être importantes et rentabiliser la démarche qualité. Il y a là des possibilités de marges considérables permettant de faire davantage à budget constant. Il s'agit de ne pas négliger le « care » (prendre soin, prêter attention) anglo-saxon au profit exclusif du « cure » (soigner).

Le caractère limité des moyens financiers dévolus au système hospitalier implique des choix de société éthiques qui doivent conduire à des prises de position publiques. La *dimension éthique* de ces modes de décisions doit être clairement identifiée dans les méthodes d'évaluation dont elle devrait être partie intégrante. Une pratique d'évaluation qui ne retiendrait que des critères paramétrables quantitativement et ne prendrait pas en compte les critères qualitatifs et cette dimension éthique ferait courir à l'hôpital un risque grave de déshumanisation, mais aussi finalement et pragmatiquement de surcoût induit. S'agissant des *choix politiques*, il n'est ni légitime ni équitable d'en confier la responsabilité aux seuls acteurs hospitaliers, alors qu'ils concernent la société toute entière.

Les principes fondamentaux et les enjeux éthiques des contraintes économiques et budgétaires en milieu hospitalier doivent donc faire l'objet d'un véritable débat au niveau de la société toute entière et des responsables politiques sur l'évaluation de la *portée et des conséquences* des différentes *stratégies disponibles* pour améliorer le rapport coût/efficacité du système hospitalier, *à la lumière des missions qui lui sont assignées*.

Le CCNE recommandait ainsi de rendre aux arbitrages leur dimension politique, sans les déléguer aux seuls responsables hospitaliers, en approfondissant la concertation entre les responsables décisionnels et l'ensemble des acteurs de santé, par un partenariat permanent effectif entre tous et en impliquant dans cette démarche des instances telle que la Haute Autorité de santé ou les groupements régionaux de Santé publique (l'hôpital devant être un observatoire de l'état de santé de la région).

La garantie d'un accès juste aux soins de qualité n'est pas en contradiction avec une rigueur économique. L'adaptation permanente de l'offre de soins aux besoins démographiques, aux modifications épidémiologiques, aux progrès technologiques justifient plus que dans n'importe quelle activité humaine des choix clairs, courageux, explicites aux yeux des citoyens, et en même temps susceptibles d'être sans cesse remis en question en gardant comme objectif central le service rendu aux plus vulnérables.

Prise en charge de la fin de vie en réanimation

La question de la prise en charge de la fin de vie en réanimation a presque pu être envisagée comme emblématique de la tension entre éthique de conviction et éthique de responsabilité. En tentant d'illustrer une telle difficulté, le CCNE dans son avis n° 63 sur Fin de vie, arrêt de vie, euthanasie [22], avait souligné la nécessaire affirmation des valeurs et des principes touchant tant à la liberté des individus qu'aux exigences du respect de la vie individuelle et sociale. Cette tension entre liberté/autonomie/libre arbitre et solidarité/équité/justice faisait ainsi dire à ses rédacteurs : « Ces valeurs et ces principes méritent tous la plus grande considération. Mais, de fait, ils entrent en conflit les uns avec les autres et s'avèrent contradictoires, générant ainsi un dilemme qui peut se révéler paralysant. Or le dilemme est lui-même source d'éthique ; l'éthique naît et vit moins de certitudes péremptoires que de tensions et du refus de clore de façon définitive des questions dont le caractère récurrent et lancinant exprime un aspect fondamental de la condition humaine ».

La technologie moderne a réintroduit le fait que la mort (et le mourir) étaient plus un processus qu'un événement. On estime actuellement que 70 % des Français meurent à l'hôpital, la réanimation (10 % en moyenne de lits d'un hôpital) étant le lieu de la moitié des décès hospitaliers. Parmi ces décès hospitaliers en réanimation, près de la moitié ont pu être précédés d'une phase de limitation ou de retrait des thérapeutiques actives. Avec un tel pourcentage de décès survenant à l'hôpital, la médicalisation de la mort peut entraîner des tensions au sein de la population entre trois éléments clefs : la vie (avec sa signification et sa valeur), la dignité et la solidarité (ou l'empathie). Les progrès de la médecine repoussent les limites de la mort, mais ces traitements ont également parfois pour conséquence de prolonger la vie de personnes atteintes de séquelles redoutables qui entravent la qualité de leur existence. Ces circonstances extrêmes, aux limites de la vie et des possibilités thérapeutiques, expliquent les débats et controverses suscités sur ce sujet.

Cadre juridique français et aspects récents de la nouvelle loi relative aux droits des malades et à la fin de vie

La loi relative aux droits des malades et à la fin de vie a été votée en première lecture par l'Assemblée nationale puis par le Sénat en 2005. Dépassant les clivages traditionnels et tenant compte de manière humaine et cohérente des aspects les plus délicats des pratiques médicales, les parlementaires ont su définir les grandes orientations d'une approche française des droits de la personne malade en fin de vie. Chacun voudrait être certain de ne pas être soumis à des soins injustifiés ou disproportionnés qui compromettraient le sens qu'il entend conférer à sa vie mais aussi à sa propre conception de la dignité humaine. La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé témoignait déjà d'évolutions marquantes dans le respect du choix de la personne malade, y compris s'agissant de son refus d'un traitement, sans aborder pour autant de manière explicite la question de la limitation de traitements actifs lorsqu'ils s'avéraient « déraisonnables ».

La loi relative aux droits des malades et à la fin de vie procède d'un principe général qui fixe l'interdiction d'une « obstination déraisonnable », ce qui permet d'évoluer d'un objectif curatif vers une option de soins palliatifs. Le dispositif préconisé apporte également des solutions concrètes aux différentes réalités auxquelles les personnes malades et les équipes soignantes peuvent être confrontées. Plusieurs situations sont ainsi envisagées. Elles tiennent compte de la capacité de discernement et donc de décision de la personne malade ou de son impossibilité de formuler des choix du fait d'un coma, et de l'évolution de sa maladie.

Les droits et les choix du malade sont reconnus et pris en compte à travers des dispositifs pratiques et cohérents. Si la personne n'est plus en mesure de communiquer directement avec l'équipe, la personne de confiance qu'elle aura désignée sera consultée et, le cas échéant, des directives anticipées qui auront pu être formulées dans un document écrit par la personne seront prises en compte. Dans le cas extrême où la survie ne tiendrait qu'au maintien d'une alimentation artificielle ou de tout autre traitement de suppléance, la personne malade pourra exiger leur arrêt et la dispensation de soins palliatifs afin de lui assurer sans souffrance une mort digne et accompagnée. Si une équipe médicale estime que le pronostic rend vaine la poursuite de soins actifs, leur limitation sera très encadrée et soucieuse, avant toute autre considération, de la volonté exprimée d'une manière ou d'une autre par la personne. La prise de décision relèvera des règles de la collégialité au sein de l'équipe soignante, prenant en compte l'information et la consultation des proches.

On en peut ainsi qu'espérer que la mise en application de la loi soit de nature à pacifier les relations entre soignants et soignés, et ainsi participer à la réalisation d'une véritable alliance thérapeutique. Au-delà de la trop médiatisée « exception d'euthanasie », le processus de maturation réalisé sur cette question rejoint sans doute l'esprit du texte du CCNE de 2000 lorsqu'il mettait en exergue la notion de compassion et d'engagement solidaire. Ainsi, ce texte indiquait [22] :

« (...) la mort fait encore partie de la vie d'une certaine manière. Elle l'achève et la clôture et lui permet d'arriver à une forme d'unité. L'identité d'une personne n'est en effet jamais définie tant qu'elle n'est pas close. Et le pouvoir mystérieux de la mort tient dans le fait que, tout en mettant fin à la vie (en l'anéantissant, hors toute perspective de foi), il lui donne pourtant valeur et sens. La scansion et la sanction de la mort forment les conditions d'existence du temps humain lui-même.

Une pratique médicale qui ne serait attachée qu'au principe impersonnel et dépersonnalisant de la technique, comme à l'utopie d'une vie sans fin, n'entrerait-elle pas alors en conflit avec ces autres valeurs fondamentales de l'existence humaine que sont la vulnérabilité, le sens de la fin, l'autonomie et la dignité ? »

La proposition de loi a ainsi apporté une clarification salutaire de l'encadrement juridique des pratiques médicales. Le texte de la loi Léonetti envisage schématiquement quatre grandes situations possibles, en distinguant tout d'abord le cas du patient en fin de vie et le cas du patient qui n'est pas en fin de vie, et à chaque fois la situation où le patient est conscient et celle où il est inconscient (Tableau 97-I).

Ainsi :

1) Si le patient est **en fin de vie et conscient**, et décide de limiter ou arrêter tout traitement, le médecin voit deux obligations s'imposer à lui : d'une part respecter la volonté du patient après l'avoir informé des conséquences de son choix (cette décision devant être inscrite dans son dossier médical) et d'autre part, sauvegarder la dignité du mourant et assurer la qualité de sa fin de vie en dispensant des soins palliatifs (comme l'impose le Code de déontologie). Ce pourrait ainsi être le cas de la « énième cure de chimiothérapie », refusée délibérément par un patient pleinement responsable et ayant reçu de la part de son médecin les explications détaillées des conséquences de son choix.

2) Si le patient est **en fin de vie et inconscient**, la décision médicale doit se faire en obéissant au « double souci de collégialité dans la concertation et de transparence ». Cette concertation se fait avec la recherche de l'avis d'une personne de confiance désignée antérieurement, et dont l'avis prévaut sur tout autre avis non médical dans les décisions (d'investigation, d'intervention ou de traitement) prises par le médecin. Elle se fait également en tenant compte, pour toute intervention médicale, des souhaits exprimés précédemment par la personne en prévision d'un jour où elle pourrait être hors d'état d'exprimer sa volonté. Ces « directives anticipées », révocables à tout moment, concernent notamment

Tableau 97-I Résumé des situations envisagées par la loi Léonetti.

Patient en fin de vie et conscient	*Patient en fin de vie et inconscient*
Le médecin doit : – respecter la volonté du patient après l'avoir informé – assurer la dignité	Personne de confiance ? Directive anticipée ? LT ou AT après procédures collégiales
Patient non en fin de vie et conscient	*Patient non en fin de vie et inconscient*
Le patient peut refuser tout traitement Le médecin doit tout mettre en œuvre pour le convaincre d'accepter le traitement Appeler un autre médecin, élément écrit dans le dossier	LT ou AT ne peuvent être réalisés sans collégialité Personne de confiance

AT : arrêt de traitements ; LT : limitation des traitements.

les conditions de la limitation ou de l'arrêt de traitement. En cas de décision médicale de limitation ou d'arrêt d'un traitement « inutile ou impuissant à améliorer l'état du malade », celle-ci ne peut être conduite qu'après avoir respecté une procédure collégiale, consulté la personne de confiance, la famille et, le cas échéant, les directives anticipées du patient. Là encore, le médecin doit sauvegarder la dignité du mourant et assurer la qualité de sa fin de vie en dispensant les soins palliatifs.

La logique ici est bien celle d'une lutte contre l'acharnement thérapeutique, comme l'indiquait déjà l'article 37 du Code de déontologie médicale (« en toutes circonstances, le médecin doit s'efforcer de soulager les souffrances de son malade, l'assiste moralement et évite toute obstination déraisonnable dans les investigations et la thérapeutique »). Le texte de loi améliore la volonté de lutte contre l'obstination déraisonnable, ce qui a conduit le Conseil national de l'Ordre des médecins à proposer une reformulation du libellé de cet article 37 (à la suite des travaux de la Mission d'information sur l'accompagnement de la fin de vie) : « En toutes circonstances, le médecin doit s'efforcer de soulager les souffrances du malade, les traiter par des moyens proportionnés à son état et l'assister moralement. Il doit éviter toute obstination déraisonnable dans les investigations ou la thérapeutique et peut se limiter aux seuls soins palliatifs lorsque la synthèse des éléments cliniques et para cliniques montre que poursuivre les soins ou en entreprendre d'autres ne peut plus bénéficier au malade et aurait pour seule conséquence de le maintenir artificiellement en vie ».

3) Si le patient **n'est pas en fin de vie et est conscient**, et si sa volonté de refuser ou d'interrompre son traitement met sa vie en danger, le médecin doit tout mettre en œuvre pour le convaincre d'accepter les soins indispensables, au besoin en faisant appel à un autre médecin. Cependant, si, après un « délai raisonnable », le malade réitère sa décision, alors cette dernière, inscrite dans son dossier médical, doit prévaloir sur la décision qu'aurait été celle du médecin. En autorisant le malade conscient à refuser *tout* traitement, le dispositif admet le droit au refus à l'alimentation artificielle, considérée comme un traitement. En effet, l'article 3 de cette loi relative aux droits des malades et à la fin de vie modifie l'article L. 1111-4 du Code de santé publique en substituant les mots « tout traitement » aux mots « un traitement », cet article devenant : « Toute personne prend, avec le professionnel de santé, compte tenu des informations et des préconisations qu'il fournit, les décisions concernant sa santé. Le médecin doit respecter la volonté de la personne après l'avoir informé des conséquences de son choix. Si la volonté de la personne de refuser ou d'interrompre tout traitement met sa vie en danger, le médecin doit tout mettre en œuvre pour la convaincre d'accepter les soins indispensables. Aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment ».

4) Si le patient **n'est pas en fin de vie et est inconscient**, l'arrêt ou la limitation de traitements susceptibles de mettre la vie du patient en danger ou de l'abréger ne peuvent être réalisés qu'avec une procédure collégiale incluant la consultation de la personne de confiance, de la famille ou à défaut d'un des proches. Ces dispositions, largement commentées, reconnaissent de nouveaux droits aux malades (procédures relatives à la limitation ou à l'arrêt de traitement, directives anticipées et reconnaissance du rôle de la personne de confiance), l'aidant ainsi à mieux préparer sa mort, mais exigent en même temps également plus de transparence et de collégialité de la part des médecins dans leurs procédures, garantissant les bonnes pratiques. Le but du législateur était, par là même, de « contribuer à renouveler et à enrichir cette relation fondamentale de confiance entre le patient, sa famille et le médecin, qui doit rester au cœur de notre société ».

Situation ayant conduit à la loi française

Devoirs des médecins

Le code pénal français ne mentionnait ni le décès par refus d'acharnement thérapeutique, ni d'ailleurs l'euthanasie, qui entrent cependant dans le champ des articles 221-1 (le fait de donner volontairement la mort à autrui constitue un meurtre puni de 30 ans de réclusion criminelle), 221-3 (assassinat, ou meurtre commis avec préméditation) et 223-6 (omission de porter secours à personne en péril).

Dans le cas de la non-assistance à personne en péril, incriminable aux yeux de la loi, la jurisprudence judiciaire reconnaît la distinction entre le refus d'assistance (coupable), et la décision d'abstention de soins jugés inutiles. Ainsi, « un médecin dont l'intervention urgente a été sollicitée est seul apte à juger du caractère médicalement utile des actes de réanimation [...] la décision de ne pas pratiquer de tels actes n'est pas constitutive du défaut de secours mais le cas échéant d'erreur de diagnostic, même si par ailleurs le caractère utile n'est pas exigé dans l'incrimination d'abstention de porter secours » [23] (cité par [24]). Au plan juridique, la question du renoncement thérapeutique semble donc reliée au principe d'*intentionnalité*. On pourrait interpréter cette jurisprudence qui ne paraît pas cantonnée à l'urgence en faisant remarquer qu'un médecin qui ne se déplacerait pas au chevet de son patient serait bien entendu coupable au titre de la non-assistance, alors que ce même médecin, s'étant déplacé au chevet de son patient et ayant estimé médicalement inutile des actes de réanimation pourrait ne pas être condamné.

Une société a besoin d'interdits pour se fonder, et quel interdit peut être plus signifiant, plus fondateur, et en définitive plus humain que l'interdit de tuer ? À la lecture du Code de déontologie, on pourrait dire que s'il interdit formellement le fait de provoquer délibérément la mort, il insiste sur la continuité nécessaire des soins qui doivent être prodigués jusqu'à la fin, ce qui pourrait être interprété comme un nécessaire rappel de la distinction entre traitements et soins [24].

Les valeurs fondamentales de l'éthique à considérer sont très présentes dans notre corpus humain, telle la Déclaration universelle des droits de l'homme de 1948 qui affirme : « Tout individu a droit à la vie, à la liberté et à la sûreté de sa personne » (article 3), ce qui rappelle l'article 2 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen du 26 août 1789. Plus récemment, ce principe a été réafirmé par la Déclaration d'Helsinki, complétée par celle de Lisbonne. Bernard Hœrni, Président de la section Éthique et Déontologie du Conseil national de l'Ordre des médecins a pu écrire que le médecin « ne peut d'aucune manière provoquer délibérément la mort par un geste ponctuel et fatal, surtout pas en le délégant à un autre, surtout pas pour se soulager ou soulager les proches, surtout pas à l'insu du mourant, toutes déviations qui seraient inqualifiables, douteuses et scandaleuses,

malgré le prétexte d'une prétendue bonne intention, à plus forte raison lorsqu'il s'agit seulement d'une solution de facilité » [25]. Le même auteur, dans le même ouvrage et au paragraphe suivant [25], ajoute : « ... dans ses tâches spécifiques, le médecin est soumis à de difficiles décisions pour apaiser la vie qui se termine, se battre encore pour la prolonger de façon significative, renoncer au contraire à des mesures qui apparaissent ou deviennent déraisonnables. Avec pour enjeu la vie ou la mort de la personne, ces décisions doivent répondre à beaucoup de conditions pour éviter de paraître ou à plus forte raison d'être un choix dicté par l'inspiration personnelle ou l'arbitraire ».

En France, un groupe de travail de la commission d'éthique de la Société de réanimation de langue française avait publié en 2000 un texte [26] proposant que « la décision d'arrêt de traitements actifs soit obtenue au terme d'une procédure formelle, minutieusement décrite, dont les points forts sont certainement le caractère collectif, la discussion « argumentaire », la nécessaire obtention du consensus et le refus de la précipitation et de la prise de décision dans l'urgence » [27]. L'éditorial [27] qui accompagne ce texte précise bien que « l'extrême ritualisation qui est proposée ici (huit étapes successives, des séquences information/consultations répétées du patient et des proches) peut parfois se révéler nécessaire [...] Cependant, une démarche aussi procédurale – dont on comprendra qu'elle est décrite ici de façon aussi détaillée pour des raisons didactiques – peut être inadaptée dans certains cas mais, surtout, elle ne peut guère être mise en œuvre quotidiennement »[(1)].

En d'autres termes, le conflit entre valeur sacrée de la vie et principe de bienfaisance (invoquant une évaluation au cas par cas du bien attendu par rapport au mal évité) persiste malgré tout. Se demander si un traitement est devenu vain, c'est-à-dire poser la question de la justification, du bien-fondé de la poursuite de ce traitement entraîne de fait l'entrée de la réflexion éthique au sein des considérations médicales. Mais deux écueils sont à éviter pour les soignants. Agir par défaut : le médecin a renoncé trop vite à son rôle premier (soigner, guérir si possible) vis-à-vis d'une pathologie qui n'était pas au-delà de toute thérapeutique curable ; ou à l'opposé, par excès, le praticien aura pu imposer des traitements inutilement pénibles, ne permettant au mieux que de « gagner » quelques jours d'une vie irrémédiablement compromise. Le professeur Patrick Hardy [28] a résumé les termes du dilemme, à l'aune de l'importance grandissante de la notion d'autonomie dans la pratique médicale actuelle : « Jadis considéré comme un impératif médical absolu, le devoir de prolonger l'existence par tous les moyens de l'art est aujourd'hui contesté dans certaines situations extrêmes par la démesure même des possibilités de survie artificielle qu'offrent ces derniers et par l'exigence d'autonomie de patients pour lesquels le simple maintien de la vie biologique ne saurait constituer la valeur ultime ».

Il est classique de citer à cet égard le pape Pie XII qui en 1957 distinguait les traitements ordinaires et extraordinaires. Un traitement « ordinaire », ou plutôt « proportionné » implique qu'il s'agit d'un traitement habituel, usuel, et qu'il n'implique pas une charge lourde, inacceptable pour le patient. À l'opposé, les moyens « extraordinaires », inhabituels pour le patient et lui imposant une charge pénible, peuvent aussi être appelés « non proportionés » car ne permettant pas un espoir raisonnable de guérison ou de bénéfice thérapeutique satisfaisant à long terme. La difficulté d'appréciation tient au fait que cette balance doit s'apprécier au cas par cas, pour un patient donné.

Les conséquences à brève échéance de la décision d'arrêt d'un traitement sont le plus souvent difficiles à évaluer avec précision entre ce qui revient à l'arrêt du traitement et ce qui revient à l'évolution de la maladie. L'esprit de cette démarche est non pas de donner volontairement la mort mais de ne plus tenter de s'y opposer. Il est possible de se référer, d'une part au concept de traitement « extraordinaire », entendant ici non supportable physiquement ou psychologiquement par le patient, et d'autre part, au concept de qualité de vie prévisible dans les suites de la maladie, encore que cette dernière notion soit volontiers décriée au plan philosophique devant l'impossibilité de pouvoir définir ce qu'est justement une « qualité de vie » pour une personne donnée.

Droits des malades

En ce qui concerne spécifiquement l'euthanasie, plusieurs définitions ont été proposées, que l'on pourrait regrouper selon celle proposée par Lundberg [29] :

- passive (ne pas tuer) ;
- semi-passive (suspendre un traitement) ;
- semi-active (débrancher un respirateur) ;
- incidente (dose de narcotiques entraînant le décès sans que ce soit le but) ;
- suicidaire (le patient prend seul une dose de médicament prescrite par le médecin) ;
- active (volonté de tuer, cocktail lytique).

Cependant, la frontière entre ces différentes positions, ou pour être plus schématique, entre la gradation progressive : « accompagnement », « non-acharnement thérapeutique », « restriction des traitements », « retrait des traitements », « euthanasie passive », et « euthanasie active », est plus floue, « poreuse », qu'on voudrait parfois le croire. N'est-il pas dangereux (pour ne pas dire plus) d'assener ces définitions catégorielles ? Pour certains,

(1) Voir également sur le sujet les nombreux travaux émanant de la Sfar, dont (liste non exhaustive) :

– Groupe de réflexion éthique de la Sfar : Fins de vie, euthanasie : éléments de réponse du groupe de réflexion éthique de la Sfar. Disponible sur http://wwwsfarorg/s/articlephp3 ?id_article=263 2004

– Beloucif S, Boulard G. Les traitements « devenus vains » en réanimation : éléments de réflexion. In : Conférences d'actualisation, 42e Congrès national d'anesthésie-réanimation. Paris: Elsevier; 2000. p. 409-22.

– Position de la Sfar sur la plate-forme de proposition de révision de la loi Huriet-Sérusclat. Disponible sur http://wwwsfarorg/s/articlephp3 ?id_article=41

– Informations aux patients de réanimation et à leurs proches. Ann Fr Anesth Réanim. 2001;20:fi119-128. Disponible sur http://www.sfar.org/infopatientrea html

– Boulard G, Lienhart A. Traitements devenus vains en réanimation : points d'ancrage. Ann Fr Anesth Réanim. 2001;20:823-5. Disponible sur http://www.sfar.org/ttvainsreanim.html

– Pinaud M. Limitation des traitements et euthanasie : pas d'amalgame. Communiqué du président de la Sfar - 23 juin 2002. Disponible sur http://www.sfar.org/limitationttcomm.html

l'esquisse même de telles classifications, y compris prises au stade de définitions, représente déjà une dérive. Dans son avis sur « fin de vie, acharnement thérapeutique, euthanasie » [22], le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) a choisi de ne pas établir de définition vocabulaire précise de l'euthanasie (à la différence d'autres textes, comme l'avis du comité d'éthique Belge). Les commentaires du code de déontologie sont ici utiles. À propos du dernier alinéa de l'article 38 (« le médecin n'a pas le droit de provoquer délibérément la mort »), ces commentaires précisent : « ce laconisme évite les ambiguïtés liées aux dérives du terme *euthanasie* : ce mot a perdu son sens primitif de mort douce et sans souffrance. L'adjonction d'adjectifs a obscurci encore plus le débat ; peut-on parler d'euthanasie active, passive, rampante ? ».

La définition de Patrick Verspieren, jésuite, directeur du département d'éthique biomédicale au centre Sèvres a le mérite de ne pas se voiler la face : « l'euthanasie consiste dans le fait de donner sciemment et volontairement la mort ; est euthanasique le geste ou l'omission qui provoque délibérément la mort du patient dans le but de mettre fin à ses souffrances » [30]. Il précise quelques pages plus loin [30] : « en tout cas, il devient indispensable, à mon avis, d'éviter d'affubler ce terme d'une série d'épithètes. Le mot d'euthanasie ne convient pas par exemple, et beaucoup s'en rendent compte, pour qualifier la plupart des décisions d'abstention thérapeutique. Aussi, pour désigner une telle pratique, beaucoup emploient l'expression d'*euthanasie passive*. L'épithète *passive* vient atténuer la rigueur du substantif. Mais celui-ci demeure quand même, avec son contenu de causalité et de responsabilité vis-à-vis de la mort du malade. L'expression vient donc, dans la plupart des cas, embrouiller la réflexion [...] Au lieu de se demander : *Peut-on pratiquer l'euthanasie ?*, on pourrait, plus simplement, poser la question : *Est-il légitime de donner la mort ?* Et même, plus concrètement : *telle ou telle pratique médicale est-elle juridiquement et éthiquement acceptable ?* ».

La réponse aux deux premières questions est indiscutablement un « non » sans ambages. L'euthanasie, ou pouvoir de donner la mort est une folie. On ne saurait cautionner l'administration délibérée d'un « cocktail létal », non-droit absolu, en contradiction totale avec la pratique médicale. « Que sera la médecine si un jour un malade arrivant à l'hôpital peut se demander de quelle nature est la perfusion qu'on lui pose ? » interroge Didier Sicard [31]. La troisième question « Telle ou telle pratique médicale est-elle juridiquement et éthiquement acceptable ? », n'appelle pas une réponse binaire, et est directement le sujet de la réflexion actuelle. La discussion des traitements devenus vains tente d'éviter les deux maux que sont l'euthanasie et l'acharnement thérapeutique, en réfléchissant sur les buts et finalités des traitements proposés. On distingue un halo de voie médiane, une « porte étroite » dont l'objectif est de concilier des valeurs médicales et éthiques, ou plutôt morales (au sens d'une morale universelle). Pour la journaliste Marianne Gomez, « l'euthanasie comme l'acharnement thérapeutique sont les deux faces d'une même médaille : ils marquent l'impossibilité d'accepter la mort, soit en l'anticipant, soit en la retardant. La seule attitude qui laisse la mort venir est l'accompagnement » [32].

Même si l'on restreint la question à la différence entre « restriction ou limitation des traitements » (*withholding therapy*) et « retrait des traitements » (*withdrawing therapy*), la tension éthique demeure. Dans leurs bases de réflexion pour la limitation et l'arrêt des traitements, Grobuis et al. [26] rappellent en préambule que « la conscience morale commune distingue l'action de l'omission : provoquer un dommage est pire que s'abstenir de l'empêcher ». Ils indiquent cependant que ces deux pratiques sont moralement identiques sur le fond, même s'il existe une différence psychologique qui peut avoir une portée morale. Dans leur analyse, lorsque est définie une obligation de moyens, celle-ci « rend moralement équivalents : faire le bien (soigner), ne pas faire le mal (s'abstenir de ce qui serait obstination déraisonnable) et empêcher le mal (arrêter ce qui est devenu obstination déraisonnable) » [26].

Les différences entre considérations morales et psychologiques ont été bien analysées par deux auteurs suédois [33] qui s'intéressaient aux différences de perception entre restriction et retrait des traitements chez 148 soignants d'un hôpital universitaire. Malgré 11 recommandations issues de différentes sociétés savantes entre 1987 et 1994 qui s'accordaient toutes pour ne pas voir de différence éthique entre ces deux situations, ces auteurs notent une controverse persistante, source d'une littérature abondante, et d'attitudes différentes des professionnels de santé. Ainsi, dans leur étude, près de 80 % des personnels travaillant en réanimation considéraient qu'il y avait une différence psychologique, et 50 % considéraient qu'il y avait une différence éthique entre restriction et retrait des traitements [33]. Pour ces auteurs, les raisons de cette discordance sont liées au fait que les positions éthiques basées sur les actes, sur les conséquences des actes, sur les motifs, ou sur la situation, renverront nécessairement à des conclusions différentes selon que telle ou telle position est privilégiée. Dès lors, loin d'assumer que les situations et les conséquences sont identiques (lors de la restriction ou lors du retrait des traitements, mais aussi d'un patient et d'une situation à l'autre), il semble tout à fait nécessaire de bien reconnaître et analyser la situation et les effets prévisibles pour les personnes impliquées. Une telle approche serait susceptible de dépassionner le débat entre restriction et retrait des traitements en faisant découvrir que l'existence ou non d'une différence éthique entre les deux n'est pas décisive. En revanche, la reconnaissance du poids propre de la situation et des conséquences prévisibles pourrait permettre d'aider à se concentrer sur la meilleure solution à choisir.

Sur un plan moral, certains défenseurs du « droit à mourir » invoquent la notion de dignité pour justifier d'une demande d'arrêt des traitements. Peut-être est-il nécessaire de préciser ici que la dignité n'est pas une variable. La dignité est ou n'est pas ; et elle doit être. Dans cette optique, « mourir dans la dignité » est une valeur essentielle, au même titre que vivre dans la dignité. Ce concept ne saurait être accaparé par tels ou tels tenants d'association ou autres, et ne peut être réservé (i.e. devenir synonyme) à des personnes en faveur de l'euthanasie.

Sur un plan médical, il est le plus souvent difficile de rassembler les critères objectifs permettant de conclure que la poursuite de traitements est vaine, devant la difficile appréciation des frontières des limites de la vie (même si l'on considère les différents scores de gravité disponibles) et donc de « la fin du parcours ». Dans cette décision d'équipe, il est utile d'associer à cette démarche plusieurs médecins, mais également les collaborateurs paramédicaux. Les infirmières sont indispensables. Proches des familles, elles suivent aussi l'évolution de leurs mentalités, de leurs craintes, de leurs espoirs, de leur cheminement particulier au sein du parcours de leur proche en réanimation. Le travail d'équipe permet de rassembler les perceptions des différents acteurs sur les considérations médicales, et d'explorer le sentiment de la famille et de l'entourage en termes de qualité de vie et de degré d'investissement prévisible à long terme.

Le rôle de la famille est bien sûr essentiel, et souvent son avis n'est pas celui que l'on estimait. Mais ni la famille ni les proches ne peuvent dicter la conduite. En effet, dans le plus grand nombre de cas, le patient hospitalisé en réanimation n'a pu être informé ni des risques liés à sa maladie, ni des moyens thérapeutiques pouvant être mis en œuvre. Il n'a donc pas donné son consentement ni en corollaire les limites de ce consentement. Si dans ces conditions particulières le Code de déontologie indique que la famille doit être informée, il n'indique pas pour autant qu'elle doive décider. Seule l'équipe médicale décide alors du traitement à entreprendre ou à interrompre, sans tenir à l'écart la famille, mais sans lui faire peser le poids du remords, ou de la décharge d'une responsabilité non assumée. On pourrait proposer d'édicter des recommandations ou des conseils dans le cadre de l'accompagnement aux familles (« il n'a pas mal, on n'a pas de regrets ou de remords »...). De plus, au début de la prise en charge thérapeutique, le discours médical initial doit anticiper cette hypothèse (« nous ne sommes pas sûrs de l'évolution ultérieure possible, on va tout essayer dans cette bataille, l'évolution peut être bonne ou mauvaise, les deux hypothèses sont possibles actuellement »...). L'information à fournir doit être la plus complète possible, sans avoir peur de faire preuve d'humilité et dire sur certains points : « je ne sais pas », et réévaluer en permanence la situation médicale du patient au cours de son séjour en réanimation.

Les connotations sociologiques, sociétales, culturelles, voire religieuses, peuvent également moduler les approches des différents acteurs de santé dans leurs décisions. À titre d'exemple, des différences d'approche sont parfois mises en évidence entre la littérature scientifique anglo-saxonne et francophone, plus tournée vers une tradition latine. Ainsi, dès 1974 [34], les premières recommandations sur la pratique de la réanimation cardiopulmonaire (RCP) notaient : « la RCP n'est pas indiquée dans certaines situations, telles celles d'une pathologie terminale irréversible où la mort n'est pas inattendue [...] La réanimation dans ces circonstances peut représenter une violation positive du droit à un individu à mourir dans la dignité » (cité par [35]). De fait, à partir du principe de responsabilité, la notion d'autonomie a pris une importance grandissante dans le champ de pensée occidentale, avec émergence même d'un authentique « droit à mourir » [36]. Cette distinction et cette reconnaissance croissante du fait de l'individu par rapport au fait de la société sont notables dans le recul récent de la notion de paternalisme en médecine par rapport à l'autonomie, valeur élevée au rang de principe éthique fondateur. Ne s'agit-il pas en fait de pouvoir reconnaître ces deux voies, et passer, pour reprendre les vœux des commentaires du code de déontologie médicale, du « paternalisme éclairé » à la véritable « alliance thérapeutique » ?

Documentation (« Ne fais rien qui ne puisse être écrit ») et communication occupent une place essentielle de cette « alliance thérapeutique ». Elles constituent non seulement un élément de la pratique médicale, mais également un outil précieux guidant le clinicien et accompagnant la famille dans ces épreuves toujours douloureuses. La communication doit être étendue à tous les instants, à tous les niveaux ; elle doit également se faire entre le personnel soignant et s'assurer d'une bonne collaboration et d'une bonne communication de tous les jours. Le caractère collégial et consensuel des décisions d'arrêt de traitements implique une volonté forte de ne pas laisser de « zones d'ombre ». Le rôle du médecin responsable, qui renvoie à la notion de référent, chef de service ou de secteur, doit être d'établir une communication vraie entre les membres de l'équipe. Il s'assure de la documentation médicale des éléments objectifs guidant le pronostic et de l'argumentation scientifique de la discussion. Il fait appel à son expérience, à son vécu et ne doit pas étouffer les positions. Son argumentation est plus intéressante que son « vote ».

L'environnement et la prise en charge des personnes en fin de vie se sont améliorés avec le temps puisque les requêtes d'euthanasie ne sont maintenant plus isolées et s'associent à la question de l'accompagnement des personnes en fin de vie. Les évolutions sont également assez rapides dans le milieu soignant. Ainsi, l'enquête Lataréa développée par Ferrand et al. en 2001 indiquait que l'âge des patients était, dans 34 % des cas, un facteur pouvant conduire à un processus de limitation ou d'arrêt des traitements [4], alors que ce pourcentage tombe deux ans plus tard à 0,8 % pour les médecins dans l'étude Ressenti du même investigateur principal [5].

La plus grande implication des soignants tentant d'améliorer le soin et l'accompagnement s'est accompagnée d'une réévaluation de la théorie du double effet. On sait maintenant qu'il n'est pas nécessaire d'invoquer cette théorie lorsque l'on prescrit de la morphine à des fins palliatives, point conforté par une récente méta-analyse sur le sujet [37]. Ces auteurs précisent même : « Exagérer leur implication perpétue un mythe qu'un contrôle satisfaisant des symptômes en fin de vie est inévitablement associé à une mort hâtée. Le résultat peut être une défiance envers l'utilisation de médicaments pouvant assurer un confort et une insuffisance à pouvoir fournir un soulagement adéquat à un groupe de patients très vulnérables » [37]. Dans la même veine, un texte récent de l'Académie suisse des sciences médicales indique que « l'effet accélérateur de substances actives sur la fin de vie, a été pendant longtemps sur estimé. On sait aujourd'hui que les analgésiques et les sédatifs, quant ils sont employés correctement et dans le but exclusif de contrôler les symptômes dans la dernière semaine de vie n'entraînent pas un raccourcissement du temps de survie. (...) Les analgésiques et les sédatifs peuvent également être employés de manière abusive, pour provoquer le décès. Mais, dans la majorité des cas, on peut déjà, selon le dosage ou l'augmentation de la dose de médicaments, faire une différence entre l'atténuation de la douleur et des symptômes à des fins palliatives, et l'abrégement intentionnel de la vie. » [38]

Il existe donc une nouvelle attention sur le soin aux mourants. D'abord et maintenant vu comme un processus (le mourir) et non comme un fait, alors que l'euthanasie n'est pas considérée comme un acte médical. Comparées à ces observations générales, les différences existant dans le monde à l'échelon national sont notables, puisque certains pays comme la Suisse autorisent la pratique du suicide assisté (qui pourrait représenter 0,5 % de toutes les morts) mais pas l'euthanasie, alors que d'autres comme la Belgique et la Hollande autorisent maintenant l'euthanasie mais pas le suicide assisté. La majorité des pays interdisent à la fois l'euthanasie et le suicide assisté, même si un courant important favorise dans tous les pays les soins palliatifs. Cette attention s'accompagne d'une discussion sur le rôle des autorités de justice et des autorités publiques pour déterminer si cette question doit être laissée sur une base individuelle ou discutée à l'échelon national. Dans cette optique, la notion de « transgression » avec son élément émotionnel, à la lumière de la distinction entre la justice et l'autonomie d'une part et de la distinction entre la justice et de la distribution juste des ressources (équité) d'autre part.

Les applications éthiques indiscutables incluent l'amélioration du soin et de la communication avec le patient. Les décisions médicales sur le sujet devront également voir plus d'attention portée à

la distinction entre la « sédation palliative » et la « sédation terminale » en utilisant des nouvelles molécules, de même qu'une clarification de la distinction entre restriction et retrait des traitements est souhaitable. Dans cette situation (comme dans d'autres) le concept de proportionnalité adéquate (quelle justice dans la distribution des ressources médicales ?) peut aider à résoudre des questions telles que celles du caractère « adéquat » de la nutrition artificielle et de l'hydratation. Ces discussions en fait ne peuvent faire l'impasse sur l'importance de la reconnaissance de la « dimension spirituelle » de la vie au sens large (ce qui inclut la religion) au moment de la fin de vie. Cette terminologie semble plus appropriée (ou plus neutre...) que celles par exemple de « sacralité de la vie » ou de « révérence pour la vie », bien qu'il puisse être parfois difficile d'apprécier quand et comment la profession médicale devrait décider de ne pas effectuer d'acharnement. La possibilité d'obtenir un consensus est essentielle. Même si le vrai sens d'une vie « sacrée » reste inconnu, l'importance de pouvoir garantir que la vie ne soit pas profanée est unanime. Quelles que soient les cultures, les religions ou les croyances, le souci de voir un risque de profanation de la vie est un facteur unificateur face aux difficiles questions de la fin de vie et de l'euthanasie.

En 1999, Singer et al. [39] ont étudié les points de vue de patients en fin de vie sur la qualité des traitements qui leurs étaient prodigués. Quelques mois plus tard, une correspondance dans le même journal reprochait à ces auteurs de n'avoir pas considéré dans leur étude l'euthanasie, euthanasie qui devrait être à leurs yeux une option possible sur le plan légal. À cette lettre, leur réponse était la suivante [40] : « Lorsque la prise en charge de la fin de vie remonte à la surface à la télévision, dans les journaux, ou à la radio, 9 fois sur 10 la question se présente comme *euthanasie* ou *suicide assisté*. Au lit du malade toutefois, les inquiétudes principales des patients mourants sont celles de notre étude — recevoir un traitement adéquat de la douleur et de leurs symptômes, éviter une prolongation inappropriée de l'agonie, parvenir à une prise de contrôle, soulager le fardeau et renforcer les relations avec les êtres chers. Dans notre étude, qui incluait des patients sous dialyse rénale (n = 48), des sujets atteints de VIH (n = 40), et des pensionnaires de maisons de long séjour (n = 38), l'euthanasie était mentionnée par moins de 5 % des participants de chaque groupe. Est-il possible que la question dramatique de l'euthanasie et du suicide assisté ait obscurci les *banales* questions personnelles qui sont d'importance primordiale chez les patients mourants ? ».

Il est permis d'espérer que les suites du débat actuel aillent dans le sens d'une meilleure prise de conscience du public de ces questions. En effet, comme l'indique Axel Kahn, « le médecin n'en a pas fini avec son devoir de solidarité alors qu'il a perdu l'espoir de guérir. (...) Il est tellement plus facile pour la société de les tuer [des personnes se sentant désespérées mais n'étant pas à l'agonie] que de leur apporter la solidarité, l'amour, les perspectives, de leur créer des conditions où ils trouverons encore des éléments d'intérêt à vivre » [41].

Le lecteur nous pardonnera de reprendre ici en conclusion de cette réflexion un large extrait de l'avis du CCNE, exposant les considérations relatives au développement des soins palliatifs, à l'accompagnement des mourants, et enfin au refus de l'acharnement thérapeutique [22] :

« Le refus de l'acharnement thérapeutique peut certes précipiter l'instant de la mort, mais il implique – par définition – l'acceptation du risque mortel consécutif au traitement de la douleur comme à l'abstention et à la limitation de traitements. » La lutte contre la douleur – quelles que soient ses modalités et sa fin – non seulement n'est pas un crime, mais est un devoir pour tout soignant. Le traitement de celle-ci ne cherche pas à tuer et si la mort survient dans la paix, elle survient à l'heure qu'elle a choisie. Agir de la sorte revient tout simplement à lutter de façon responsable et efficace contre la douleur et la souffrance. Cette attitude peut aussi traduire le refus de situations inhumaines, par exemple en cas de disproportion entre l'objectif visé par la thérapeutique et la situation réelle, ou si la poursuite d'une thérapeutique active entraîne une souffrance disproportionnée par rapport à un objectif irréalisable. L'arrêt de toute assistance respiratoire ou cardiaque signifie seulement que l'on reconnaît la vanité de cette assistance, et par là même l'imminence de la mort. De ce fait, l'abstention de gestes inutiles peut être le signe d'un réel respect de l'individu.

On ne cachera pas que, dans ces divers cas, la décision médicale de ne pas entreprendre une réanimation, de ne pas la prolonger ou de mettre en œuvre une sédation profonde – que certains qualifient parfois d'euthanasie passive – peut avancer le moment de la mort. Il ne s'agit pas d'un arrêt délibéré de la vie mais d'admettre que la mort qui survient est la conséquence de la maladie ou de certaines décisions thérapeutiques qu'elle a pu imposer. En fait, ces situations de limitations des soins s'inscrivent dans le cadre du refus de l'acharnement thérapeutique et ne sauraient être condamnées au plan de l'éthique. Sans soutenir la participation à un suicide assisté ou à une euthanasie active, l'acceptation de la demande de restriction ou de retrait des soins actifs de la part d'un patient adulte, pleinement conscient et justement informé semble valide selon le principe éthique d'autonomie[2]. Chez un patient privé de capacité décisionnelle, la communication entre les soignants et un représentant décisionnel et/ou des membres de la famille du patient est essentielle à l'aide à la prise de décision, en considérant notamment les valeurs et buts propres du patient, et la balance entre les bénéfices escomptés d'un traitement et ses contraintes ou ses servitudes. À l'égard d'un patient hospitalisé, ce devoir de communication devrait s'étendre à l'institution médicale encouragée à rédiger, dans une approche multidisciplinaire, des protocoles de prise en charge tentant de définir notamment les circonstances et les situations pouvant poser problème, et à consigner par écrit les éléments objectifs ayant guidé les choix effectués.

Il est vrai que la mise en œuvre de ces principes reste difficile dans la pratique quotidienne. Elle se heurte notamment à la difficulté de reconnaître de façon précise les stades ultimes de la vie[3]. On ne peut nier qu'il soit pénible aux soignants de renoncer aux traitements à visée curative pour passer aux soins palliatifs. Il faut aussi intégrer les difficiles questions d'organisation (comme la nécessaire coordination entre médecine de ville et hôpital) relatives au suivi des malades qui peuvent se retrouver soumis soudain à une réanimation contraire à leur volonté, parfois simplement

(2) *Voir* à ce propos les propositions de l'*American Thoracic Society*. Withholding and withdrawing life-sustaining therapy. American Review of Respiratory Diseases 1991, vol 144, n° 3, p. 726-31.

(3) Pour de plus amples précisions, on pourra se reporter à : *British Medical Association*. Withholding and withdrawing life-prolonging medical treatment\Guidance for decision making. Londres: BMJ Books; 1999. p.10ss.

parce qu'a manqué la communication entre malade et soignant. Mais ces difficultés réelles ne sauraient entraver la nécessité de la progression vers ce qui doit rester l'objectif éthique décisif : tout faire pour ne pas entrer dans le cercle vicieux d'un acharnement qui ferait prévaloir le fonctionnement du système de soins sur le respect de la personne.

Comment organiser une discussion éthique ?

La recherche et la sensibilisation à l'éthique impliquent de se conformer au niveau institutionnel et légal tout en avançant les éléments d'un débat éthique au niveau local. La participation des professionnels de santé permet de se rapprocher des personnalités de la société civile et d'avancer ainsi depuis une sensibilisation des droits des personnes à une attention accrue aux devoirs d'un engagement. La distinction entre « salon éthique ou espace éthique » et « centre d'éthique » pour un hôpital donné est sans doute un peu artificielle. La tendance actuelle est de pouvoir instaurer un « espace éthique » par grande région en France, à l'instar de l'Espace éthique de l'Assistance publique de Paris et de ses exemples régionaux (comme l'Espace éthique méditerranéen à Marseille ou l'Espace éthique et santé Picardie à Amiens) afin de sensibiliser les professionnels ou améliorer leur éducation philosophique ou spirituelle. Cependant, les centres d'éthique émanant des hôpitaux peuvent également être bénéfiques en se basant sur des questions concrètes des soignants. En définitive, ces deux approches semblent bien plus complémentaires qu'elles ne seraient concurrentielles, si tant est que l'appropriation de la démarche éthique doit se faire par tous [42, 43].

Les comités locaux peuvent également être un guide pour la décision. La discussion peut se conduire selon un cadre pré-établi mais non « formel », où les questions suivantes peuvent par exemple servir de guide :

– quelle est la nécessité de la procédure ou de la question envisagée ?

– quelle est sa validité scientifique ?

– quelle est l'expérience ou la compétence de l'équipe dans le domaine ?

– quelle est la pertinence de cette question dans le « climat éthique » de l'Institution ?

– quel serait le regard du public ?

Dans cette échelle de transmission de valeurs, on pourrait justement se demander si ces questions relèvent encore en tant que tel de l'éthique ou si en fait elles ne s'intègrent pas simplement dans une pratique médicale que nous devons redécouvrir. Une étude récente indique ainsi la façon dont les médecins informent et discutent avec des patients en pré-opératoire d'une intervention à haut risque. Si la discussion des déterminants techniques strictement médicaux de l'intervention est jugée de bonne qualité, en revanche, les questions de l'état fonctionnel du patient, de ses valeurs et de ses craintes sont jugées pauvres au quasi-inexistantes [44]. Une des conclusions de cet article était que les médecins doivent développer leurs qualités de communication afin de pouvoir mieux explorer les souhaits des patients et mieux les préparer à prendre des décisions face aux maladies graves de la fin de la vie. Le devoir d'information, élément essentiel de la relation médecin-malade, rappelé dans un avis de l'ANAES sur l'information au patient (en cours d'actualisation par la HAS) [45], fait bien partie de l'alliance thérapeutique entre soignants et soignés. Ces recommandations incitent les médecins à :

– déterminer le contenu de l'information à donner au patient ;

– faire en sorte que les informations données soient objectives et validées ;

– réfléchir à la manière de présenter les risques et leur prise en charge ;

– faire en sorte que les informations données soient compréhensibles des patients ;

– faire en sorte que les documents aient une fonction strictement informative ;

– veiller à ce que l'information soit envisagée comme un élément du système de soins.

De même, l'apprentissage de l'annonce d'une mauvaise nouvelle, situation malheureusement fréquente en médecine et à l'évidence pénible, reste difficile et ne fait pour le moment pas l'objet d'un enseignement spécifique lors des études médicales. On ne peut douter que l'attention retrouvée aux questions psychologiques et humaines lors de la pratique de l'exercice médical en font un sujet en expansion [46, 42]. Dans les circonstances difficiles que sont l'approche de la mort et le deuil des familles en réanimation, les soignants devront apprendre à maîtriser leurs propres mécanismes de défense que sont le mensonge, l'esquive, l'évitement, la dérision, la fausse réassurance, la rationalisation ou la fuite en avant [47]. En fait, le besoin de parole et de communication ne concerne pas seulement la famille, puisque le médecin lui-même a aussi besoin de parler avec le patient ou sa famille, dans un état d'esprit honnête, réaliste, en se comportant comme l'on voudrait être traité dans ces circonstances difficiles. Tout un nouveau pan de la médecine est ainsi à notre portée, devenant du coup un devoir. L'apparition d'une véritable valence de soins palliatifs en réanimation va comporter une grande attention au patient lui-même, mais aussi à sa famille. Il faudra ainsi effectuer un traitement approprié des symptômes lors de l'agonie, accompagner la famille et communiquer avec elle [48].

La « discussion éthique » telle qu'elle est maintenant couramment pratiquée dans chaque service d'anesthésie-réanimation ne peut ainsi formellement faire l'objet de « recommandations » ou « d'avis d'experts ». On pourrait proposer d'aider chaque partie concernée en prévenant ainsi une escalade d'un possible conflit en surmontant les polarisations risquant de survenir. Chaque discussion, ainsi que les suivantes permet de clarifier et généraliser les discussions éthiques passées, en un cercle vertueux, les outils essentiels de l'équipe étant tact, modestie, humilité et confidentialité si tant est que cette recherche du « bien » implique la construction de confidences en confiance. En encourageant la réflexion et le débat au sein de l'équipe, il s'agit bien de contribuer à sa cohésion interne.

La question des implications éthiques de la pratique de la médecine est difficile. Cet enseignement est initialement d'ordre pratique, par le compagnonnage et l'imitation, mais commence à faire l'objet d'une quantité croissante d'initiatives et de littérature. À l'instar du développement de l'attention aux questions éthiques, les progrès de la technique médicale n'ont pas remplacé la pratique d'un certain « art médical ». C'est la recherche de la pratique de cet art qui, en plaçant l'humain au centre de nos pensées, nous permettra d'éviter que la machine nous dépasse, fasse « écran » avec le patient [31]. Il s'agit bien de continuer, malgré le scanner, à vouloir encore voir l'homme. Osler indiquait en 1896 [49] : « La pratique de la médecine est un art, non un

marché ; une vocation, non une entreprise ; une vocation dans laquelle votre cœur sera impliqué au même titre que votre tête » *(The practice of medicine is an art, not a trade ; a calling, not a business ; a calling in which your heart will be exerciced equally with your head*). C'est la recherche d'une telle plénitude qui fait toute la difficulté, mais aussi toute la beauté de notre métier.

Conclusion : vivre c'est choisir

Nous sommes tous appelés quotidiennement à effectuer des choix pour le bien, ou pour notre représentation du bien. Ces décisions, parfois difficiles à appréhender, ne peuvent ni ne doivent appeler de réponse automatique, d'autant plus qu'elles sont difficiles, au vu des multiples éléments à considérer. Bien sûr en pratique, en tentant de déterminer les meilleurs choix à effectuer, on peut s'appuyer sur des données objectives : science, expérience, textes spécifiques législatifs ou déontologiques. Dans bon nombre de cas cependant, la quête du bien souhaité, du bien attendu, peut nécessiter de faire appel à des fondements moraux ou à une interrogation éthique en tentant de définir des limites et respecter ses devoirs fondamentaux. La réflexion sur la finalité demeure au cœur de cet effort personnel de recherche, l'exercice lui-même représentant une manifestation de sa propre responsabilité dont on ne saurait s'affranchir. C'est justement parce que certaines questions sont difficiles que nous devons tenter d'y répondre. L'éthique c'est le tragique, au sens de la tragédie grecque, à l'image d'un Rodrigue « percé jusques au fond du cœur d'une atteinte imprévue aussi bien que mortelle, misérable vengeur d'une juste querelle, malheureux objet d'une injuste rigueur ». Il devra néan-moins choisir, en conscience, responsabilité et lucidité.

« Ce n'est pas la dignité qui fonde la vie humaine. C'est la vie humaine qui fonde la dignité » [50].

BIBLIOGRAPHIE

1. CCNE (1998). Rapport sur le vieillissement. Avis n° 59, disponible sur http://www.ccne-ethique.fr.
2. National health & medical research council. Values and ethics: guidelines for ethical conduct in aboriginal and torres strait islander health research. Disponible sur http://www.nhmrc.gov.au. 2003.
3. Kluge E. Ethical issues in geriatric medicine: a unique problematic? Health Care Anal. 2002;10:379-90.
4. Ferrand, E., R. Robert, et al. Withholding and withdrawal of life support in intensive-care units in France: a prospective survey. Lancet 2001;357:9-14.
5. Ferrand E, Lemaire F, et al. Discrepancies between perceptions by physicians and nursing staff of intensive care unit end-of-life decisions. Am J Respir Crit Care Med. 2003;1667:1310-5.
6. Troisième assemblée générale de l'Association médicale mondiale ; Code international d'éthique médicale. Londres, octobre 1949.
7. Moatti JP. Dons d'organes : un révélateur des arbitrages entre l'efficience et l'équité dans le système de santé. La greffe humaine. In: Certitudes éthiques : du don de soi à la tolérance de l'autre. Paris: PUF; 2000.
8. Lecharny J, Loirat P. Éthique et réanimation du sujet âgé. Conférences d'actualisation Sfar; 1997. p. 545-53.
9. Lothian K, Philp I. Maintaining the dignity and autonomy of older people in the heathcare setting. BMJ. 2001;322:668-70.
12. Tresch D, Heudebert G, et al. Cardiopulmonary resuscitation in elderly patients hospitalized in the 1990's: a favorable oucome. J Am Geriatr Soc. 1994;42:137-41.
13. Hilberman M, Kutner J, et al. Marginally effective medical care: ethical analysis of issues in cardiopulmonary reuscitation. J Med Ethics. 1997;23:361-7.
14. Ebrahim S. Demographic shifts and medical training. BMJ. 1999;319:1358-60.
15. Catherine Vautrin (secrétaire d'État aux personnes âgées). La révolution de la longévité, un défi éthique, social et politique. Le Figaro. 28 février 2005.
16. CCNE. Refus de traitement et autonomie de la personne, avis n° 87 - 14 avril 2005, disponible sur http://www.ccne-ethique.fr. Les Cahiers du CCNE. 2005.
17. Aubry R, Moreau V, et al. Euthanasie et personne âgée. L'observatoire de la douleur: n° 14; 2003.
18. Bernabei R, Gambassi G, et al. Management of pain in elderly patients with cancer. SAGE Study Group. Systematic assessment of geriatric drug use via epidemiology. JAMA. 1998;279:1877-82.
19. Closs S. Assessment of pain in older people - the key to effective management. Curr Anesth & Critic Care. 2005;16:40-5.
20. Houssin D. Traitement de la douleur des personnes âgées: expérience pilote en Picardie : Dépêche Santé, 5 décembre 2005.
21. CCNE. Santé, éthique et argent : les enjeux éthiques de la contrainte budgétaire sur les dépenses de santé en milieu hospitalier, avis n° 101 - 28 juin 2007. Disponible sur http://www.ccne-ethique.fr. Les Cahiers du CCNE. 2007.
22. CCNE. Fin de vie, arrêt de vie, euthanasie, avis n° 63. Disponible sur http://www.ccne-ethique.fr. Les Cahiers du CCNE. 2000;23:3-20.
23. CA Grenoble. 30 septembre 1994 (sur renvoi de Cass. crim., 3 février 1993, Juris-Data n° 002828), Juris-Data n° 045899; CA Aix-en-Provence, 16 juin 1995, Juris-Data n° 045725 Médecin appelé en urgence auprès d'un malade atteint du SIDA en phase terminale qui décide de recourir au SAMU pour une hospitalisation en raison d'une impossibilité materielle à soigner.
24. Dunet E, Lassaunière J, Hacpille L, Plages B, Thominet P. Le renoncement thérapeutique : aspects médicaux et juridiques. In: sous la direction d'Emmanuel Hirsch, ed. Espace éthique éléments pour un débat - Travaux 1995-1996. Paris: Douin; 1997. p. 541.
25. Hœrni B. Éthique et déontologie médicale. Permanence et progrès. Paris: Masson.
26. Grosbuis S, Nicolas F, Rameix S, Pourrat O, Kossman-Michon F, Ravaud Y, et al. Bases de réflexion pour la limitation et l'arrêt des traitements en réanimation chez l'adulte. Réanim Urgences. 2000;9:11-25.
27. Lemaire F. Limitations et arrêts de traitements actifs en réanimation : un autre point de vue. Réanim Urgences. 2000;9:3-7.
28. Hardy P. Renoncement thérapeutique, abstention thérapeutique, acharnement thérapeutique. Introduction. In: sous la direction d'Emmanuel Hirsch, ed. Espace éthique éléments pour un débat - Travaux 1995-1996. Paris: Douin; 1997. p. 541.
29. Lundberg G. It's over Debbie and the euthanasia debate. JAMA. 1988, 259:2142-3.
30. Verspieren P. Face à celui qui meurt : euthanasie, acharnement thérapeutique, accompagnement (nouvelle édition revue, corrigée, augmentée) edn. Paris: Desclée de Brouwer; 1999.
31. Sicard D. Hippocrate et le scanner (entretiens avec Gérard Haddad). Paris: Desclée de Brouwer; 1999.
32. Gomez M. L'euthanasie, une fausse solution. La lettre de l'Espace éthique AP-HP automne-hiver 1999/2000, 9-10-11(Fins de vie et pratique soignantes):100.
33. Melltorp G, Nilstun T. The difference between withholding and withdrawing life-sustaining treatment. Intensive Care Med. 1997;23:1264-7.
34. Standards for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiac care (ECC): V. Medicolegal considerations and recommendations. JAMA. 1974;227(suppl):864-6.

35. Truog RD. Do-Not-Resuscitate orders during anesthesia and surgery. Anesthesiology. 1991;74:606-8.
36. Jonas H. Le droit de mourir. Paris: Rivages Poche; 1996.
37. Sykes N, Thorns A. The use of opioids and sedatives at the end of life. Lancet Oncol. 2003;4:312-8.
38. Académie suisse des sciences médicales. Prise en charge des patients en fin de vie. 2004.
39. Singer PA, Martin DK, Kelner M. Quality end-of-life care: patients' perspectives. JAMA. 1999;281:163-8.
40. Singer P, Martin D, Kelner M. Euthanasia and end-of-life care, in reply. JAMA. 1999;281:1488.
41. Kahn A. Je suis réticent à tout acte irréversible. L'humanité 2000: Ve 3 mars 2000.
42. Cordier A. Éthique et professions de Santé. Rapport au ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées. Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/cordier/sommaire.htm: 64 pp. 2003.
43. CCNE. Avis sur la formation à l'éthique médicale, avis n° 84. Disponible sur http://www.ccne-ethique.fr. 2004.
44. Corke C, Stow P, et al. How doctors discuss major interventions with high risk patients: an observational study. BMJ. 2004.
45. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Information des patients. Recommandations destinées aux médecins. disponible sur http://www.anaes.fr. 2000.
46. Abel J, Dennison S, et al. Breaking bad news--development of a hospital-based training workshop. Lancet Oncol. 2001;2: 380-4.
47. Suzanne D. Réflexions sur l'annonce d'un décès et le deuil des familles en réanimation. Praticien en anesthésie-réanimation. 2004;8:5-7.
48. Hallenbeck J. Palliative care in the final days of life. They were expecting it at any time. JAMA. 2005;293:2265-71.
49. Silverman ME, Murray TJ, et al. Eds. The quotable Osler. Philadelphia: ACP, American College of Physicians. 2003.
50. Quéré F. L'homme maître de l'homme. Paris: Bayard; 2001.

Urgences

Chapitres 98 à 109

INTOXICATIONS AIGUËS : DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE ET PRISE EN CHARGE

Bruno MÉGARBANE

Les intoxications aiguës, accidentelles ou volontaires, représentent l'un des motifs les plus fréquents d'admission aux urgences et en réanimation. Les principales expositions déclarées aux centres antipoisons américains sont les suivantes [1] : analgésiques (11,80 %), produits cosmétiques (7,75 %), produits ménagers (7,4 %), sédatifs (5,84 %), antidépresseurs (3,58 %), cardiotropes (3,32 %) et pesticides (3,21 %). En France, 19 des 20 principes médicamenteux les plus souvent incriminés dans des intoxications déclarées au centre antipoison de Paris sont des produits psychotropes [2].

Une intoxication peut être grave en raison : 1) de la sévérité des symptômes présentés (coma, convulsions, détresse respiratoire, hypoventilation alvéolaire, insuffisance circulatoire ou troubles du rythme ou de conduction cardiaque) ; 2) de la nécessité d'une surveillance rapprochée, suite à une exposition à une quantité importante d'un toxique ; 3) d'un terrain sous-jacent reflétant une plus grande vulnérabilité (comorbidités lourdes, âge très avancé ou, au contraire, nouveau-né).

Les intoxications graves doivent être systématiquement admises en réanimation. En 2006, un texte de recommandations formalisés d'experts sur les intoxications médicamenteuses graves en réanimation a été publié par la Société de réanimation de langue française [3].

La prise en charge comprend des mesures de traitement symptomatique, la mise en route d'une décontamination digestive ou de mesures d'épuration du toxique et l'administration éventuelle d'une antidote. Le diagnostic positif s'appuie sur l'identification du toxique. Le résultat des examens cliniques et biologiques doit toujours être considéré comme prééminent par rapport à celui des examens toxicologiques. Chaque fois qu'un toxique est à même de perturber gravement le milieu intérieur, l'analyse biologique prime sur l'analyse toxicologique. Les analyses toxicologiques aideront le clinicien au cours de la démarche diagnostique, de l'évaluation du pronostic et de ses choix thérapeutiques [3].

Le propos de ce chapitre n'est pas d'être exhaustif, mais de décrire les points importants de la conduite face aux intoxications les plus fréquentes.

Démarche diagnostique face à la suspicion d'intoxication

Dès l'admission du patient, il convient d'individualiser trois situations cliniques distinctes [4].

1) Le patient a été exposé volontairement ou accidentellement à un toxique, mais son examen clinique est encore normal. En urgence, la certitude de l'intoxication n'est pas nécessaire, la seule suspicion d'intoxication suffit au raisonnement. Celui-ci est basé sur la détermination de la nature des toxiques, de la dose et du temps écoulé depuis l'exposition. L'appel au centre antipoison (notamment pour les toxiques chimiques) permet de définir les points d'impact du toxique, les paramètres à surveiller et l'intensité des troubles potentiels qui guident alors l'admission en réanimation.

2) L'examen clinique montre la présence de symptômes et l'exposition à un toxique défini est fortement suspectée. La démarche commence par la recherche et le traitement des défaillances vitales. Ici, l'adage « Traite le patient avant de traiter le poison » prend totalement son sens. Il faut connaître les situations avec risque vital immédiat afin d'en faire rapidement le diagnostic et de corriger les défaillances. Par la suite, il conviendra de préciser les circonstances de l'exposition et de caractériser les symptômes présentés.

3) Le patient présente des symptômes pour lesquels une étiologie toxique est suspectée, mais sans orientation claire initiale. Si l'interrogatoire du patient ou de son entourage sont impossibles, alors seuls un examen clinique soigneux et une analyse critique des examens biologiques apportent des informations pour orienter le diagnostic.

Quelle que soit la situation précédente, le diagnostic en toxicologie médicale est donc essentiellement basé sur l'anamnèse et l'approche clinique. L'examen clinique doit être systématique, rigoureux et évalué de façon dynamique. Il associe la réalisation systématique d'un électrocardiogramme en cas de gravité observée ou suspectée. Lorsqu'un prélèvement sanguin est demandé, le bilan biologique simple (ionogramme sanguin, créatininémie, glycémie, calcémie, numération sanguine, bilan hépatique et gaz du sang artériel) prime sur l'analyse toxicologique. L'évaluation du pronostic tient compte des caractéristiques du toxique, de la quantité à laquelle le sujet a été exposé (par exemple, de la dose supposée ingérée pour une ingestion médicamenteuse), de la formulation (libération prolongée), du terrain, du délai entre l'exposition et la prise en charge, de l'apparition retardée possible de symptômes (métabolisme activateur du toxique) et de la survenue de complications.

Préciser les circonstances de la découverte

L'interrogatoire du patient ou de son entourage est une étape essentielle de la démarche diagnostique. Elle permet d'identifier les circonstances de la découverte de l'intoxiqué. Ainsi, la présence d'un chauffe-eau vétuste à domicile ou la découverte du patient

dans un garage avec le moteur allumé d'une voiture sont évocatrices d'une intoxication par le monoxyde de carbone ou les gaz d'échappements de voiture, respectivement. À l'inverse, la découverte dans la rue d'un patient écarte a priori toute intoxication au monoxyde de carbone. Déterminer les antécédents dépressifs ou de tentatives de suicide préalables permet de s'orienter vers une étiologie toxique ; de même, connaître les comorbidités permet d'identifier un patient vulnérable. La profession du patient peut lui permettre un accès facilité à certains toxiques médicamenteux (curares, insuline, potassium, barbituriques rapides pour les médecins et paramédicaux) ou chimiques (cyanure ou mercure pour un chimiste, solvants pour un ouvrier d'industrie...). La lecture de l'ordonnance du patient est un préalable indispensable : les patients s'intoxiquent avec les produits à leur disposition et généralement avec leur propre traitement ou les médicaments présents dans la pharmacie familiale.

Faire un examen clinique complet

Examen général

Après avoir précisé les circonstances de découverte du sujet intoxiqué, il convient de procéder à un examen clinique détaillé. La présence de traces d'injections oriente vers une overdose aux opioïdes, à l'insuline voire à la cocaïne. Certains toxiques donnent une haleine particulière facile à identifier : éthanol, éther, alcool isopropylique (odeur d'acétone), trichloréthylène ou pesticides organophosphorés (odeur d'essence), arsenic (odeur aillée), cyanure (odeur d'amandes amères), hydrogène sulfuré (odeur d'œuf pourri), fumées d'incendie (odeur de brûlé)... La coloration rosée vive de la peau est retrouvée au cours des intoxications au cyanure et plus rarement au CO. Une « jaunisse » peut être en rapport avec une cholestase, manifestation retardée de l'ingestion d'un produit hépatotoxique (paracétamol ou amanite phalloïde, par exemple). Un flush cutané oriente vers un syndrome antabuse (né de l'ingestion d'alcool et de disulfiram) ou d'une histaminolibération massive (syndrome scombroïde après un repas de poissons). Une coloration bleutée de la peau avec un sang marron-chocolat lors du prélèvement sanguin évoque une méthémoglobinémie (inhalation de poppers ou ingestion de dapsone, de chlorates ou d'aniline, voire de métoclopramide chez le nouveau-né) : le tableau est généralement d'ailleurs bien toléré à l'opposé d'une vraie cyanose liée à une hypoxémie massive. Une coloration rouge des urines se voit à la suite de la prise de rifampicine ; une coloration marron foncée évoque la prise d'un toxique à l'origine d'une rhabdomyolyse, d'une hémolyse intravasculaire voire d'une méthémoglobinémie massive associée. Une alopécie peut se voir dans les suites d'une exposition à des radiations ionisantes, une chimiothérapie, de la colchicine, de l'arsenic ou du thallium. D'ailleurs l'association d'une gastro-entérite, d'une neuropathie périphérique et d'une alopécie est pathognomonique d'une exposition une semaine plus tôt à ces deux derniers toxiques. Un syndrome cholériforme doit faire évoquer une intoxication par la colchicine.

État respiratoire

L'existence d'une bradypnée voire d'une apnée oriente d'emblée vers un toxique capable d'interagir avec les centres respiratoires comme un opioïde, un barbiturique voire du cyanure ou de l'hydrogène sulfuré. L'ingestion d'une benzodiazépine (BZD) ou d'une molécule apparentée n'explique généralement pas une baisse de la fréquence respiratoire. Une respiration rapide oriente en présence de signes d'hypoxémie (cyanose ou baisse de la SpO_2) vers un encombrement bronchique ou une pneumonie d'inhalation (polypnée superficielle) et en l'absence de désaturation, vers un toxique psychostimulant (amphétamines, cocaïne) ou vers une acidose métabolique associée (respiration ample de Kussmaul).

État circulatoire

La mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque est complétée secondairement par un électrocardiogramme (ECG). L'association d'une hypotension et d'une tachycardie laisse généralement craindre une insuffisance circulatoire ou un trouble du rythme ventriculaire ou supraventriculaire mal toléré. Une hypotension plus une bradycardie orientent vers un trouble conductif à la suite de l'ingestion d'un bêtabloquant (mais une bradycardie sinusale est possible ici), d'un inhibiteur calcique, d'un bloqueur sodique ou d'un digitalique (la bradycardie est alors généralement isolée). Une hypoxémie profonde (dépression respiratoire) ou une hypoxie tissulaire (intoxication au cyanure) peuvent aussi induire une bradycardie et une hypotension. L'association d'une tachycardie et d'une hypertension oriente vers une stimulation α-sympathique (cocaïne, amphétamines, phényléphédrine, inhibiteurs de la monoamine oxydase). L'association d'une hypertension et d'une bradycardie évoque une vasoconstriction massive (sympathomimétiques, $\alpha 2$-agonistes centraux), mais peut aussi résulter d'une complication neurologique centrale à la suite d'une poussée hypertensive (hémorragie cérébrale liée à la prise de cocaïne).

Température corporelle

Certains toxiques peuvent perturber la température centrale. Une hypothermie résulte généralement d'un coma prolongé, y compris au domicile. En cas de vasodilatation extrême, il peut se produire une perte thermique surajoutée par voie cutanée. L'hyperthermie peut résulter de l'excès de production de chaleur liée à la rigidité musculaire (syndrome malin des neuroleptiques), aux convulsions, à une agitation extrême (antihistaminiques) ou à la vasoconstriction excessive (cocaïne). D'autres mécanismes sont possibles : déphosphorylation oxydative (aspirine et phénols), inhibition de la sudation (anticholinergiques) voire effet direct (incendie). Généralement, la fièvre est à rapporter à la survenue d'une pneumonie d'inhalation, à confirmer sur la radiographie thoracique.

Examen neurologique

L'origine toxique d'un coma est évoquée devant l'absence de signes focaux. L'étude des cinq paramètres suivants permet l'orientation : motricité spontanée (calme ou agitation), tonus (hypo- ou hypertonie), réflexes ostéotendineux (hypo- ou hyper-réflexie), réflexes cutanés plantaires (RCP, indifférents ou présence d'un signe de Babinski) et pupilles (mydriase ou myosis). La présentation calme (« patient sédaté ») oriente vers la prise de tranquillisants ou d'hypnotiques ; à l'inverse, une présentation agitée (trémulations, convulsions) oriente vers la prise de psychostimulants ou d'hypoglycémiants. Un syndrome de myorelaxation (hypotonie, hyporéflexie et RCP indifférents) oriente vers la prise d'hypnotiques, de tranquillisants ou d'éthanol ; à l'inverse un syndrome pyramidal (hypertonie, hyperréflexie et RCP en extension) vers la prise d'antidépresseurs, de phénothiazines pipérazinées ou d'hypoglycémiants ; et un syndrome extrapyramidal vers la prise de neuroleptiques et notamment de benzamides substituées ou de butyrophénone.

Evidemment, des variantes peuvent exister : ainsi, un coma lié à une ingestion massive de méprobamate (Mépronizine® ou Equanil® dont le retrait du commerce est programmé) est généralement hypotonique mais peut être hypertonique dans 10 % des cas. Les pupilles en myosis serré orientent vers la prise d'un morphinomimétique ou d'un anticholinestérasique (insecticide organophosphoré ou carbamate) ; à l'inverse, les pupilles en mydriase bilatérale et peu réactives à la lumière orientent vers la prise d'un antidépresseur tricylcique ou inhibiteur de recapture de la sérotonine (IRS), d'une phénothiazine antihistaminique, d'un sympathomimétique ou de cocaïne. Une ophtalmoplégie ou un strabisme peuvent se rencontrer à la suite d'une intoxication par la carbamazépine ou par un antidépresseur tricyclique. Un trouble visuel oriente vers une intoxication par la quinine, l'éthambutol, la ciclosporine mais surtout à une intoxication vue tardivement par le méthanol (à l'origine d'une cécité irréversible). De multiples toxiques peuvent occasionner des convulsions, y compris les antiépileptiques eux-mêmes (Tableau 98-I). Enfin, un état de mort apparente avec tracé isoélectrique à l'électro-encéphalogramme doit faire éliminer une intoxication aiguë massive par un barbiturique, une BZD, un carbamate ou de la chloralose, surtout en présence d'une hypothermie associée.

Définir un toxidrome

La recherche de l'ensemble des symptômes cliniques, biologiques et/ou ECG évocateur d'une pathologie toxique, permet de définir un toxidrome ou syndrome toxique [5]. Ces symptômes sont la conséquence directe de l'action toxicodynamique des xénobiotiques. Un toxidrome représente le tableau caractéristique et typique d'une intoxication ; il n'est cependant jamais spécifique d'une étiologie toxique. Ainsi, une poly-intoxication ou des complications non spécifiques peuvent modifier le tableau clinique par rapport à la forme typique (Figure 98-1). De plus, une même classe médicamenteuse ou un même produit peut induire un ou plusieurs toxidromes. Cette approche est indispensable pour poser le diagnostic positif mais aussi écarter un possible diagnostic différentiel, notamment chez un patient non interrogeable, en raison d'un trouble de conscience, d'une agitation extrême, d'un syndrome confusionnel ou d'une insuffisance respiratoire ou circulatoire majeure.

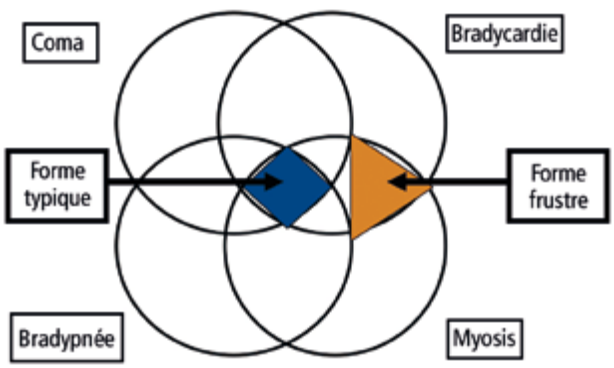


Figure 98-1 Les toxidromes sont définis pour les formes typiques suite à une exposition à un seul toxique. En pratique, les formes frustres sont plus fréquentes en cas de poly-intoxication.

À la suite de l'ingestion d'un psychotrope, la détermination du score de Glasgow est essentielle pour apprécier la profondeur d'un coma présumé toxique et pour suivre son évolution. Il apporte une aide à la décision d'intubation, qui ne doit pas, cependant, reposer sur ce seul score. Ainsi, celui-ci n'est pas adapté à l'évaluation d'une encéphalopathie toxique, car pouvant sous-estimer la gravité de l'intoxication dans cette situation (présence d'une agitation extrême ou de troubles de déglutition à bas bruit).

Suite à l'ingestion d'un cardiotoxique, le risque principal est la survenue d'un état de choc ou d'un trouble du rythme ou de la conduction cardiaque. Le regroupement des signes cliniques et ECG est déterminant pour l'orientation diagnostique : fréquence cardiaque, différentielle systolodiastolique, élargissement des complexes QRS, allongement du segment QT... La connaissance précise du mécanisme en cause dans l'insuffisance circulatoire (hypovolémie, vasodilatation ou altération de la contractilité) est alors fondamentale pour le traitement adapté. Elle justifie la réalisation d'explorations hémodynamiques invasives ou non. Cette

Tableau 98-I Toxiques fréquemment rencontrés à l'origine de convulsions.

Médicaments
Antidépresseurs tri- ou tétracycliques
Antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine
Lithium
Anti-histaminiques
Antitussifs pipérazinés ou non
Chloralose
Hypoglycémies toxiques
Isoniazide
Minaprine
Chloroquine
Bases xanthiques : théophylline
Salicylés (chez l'enfant)
Atropine (chez l'enfant)
Sevrages en psychotropes (benzodiazépines, éthanol, barbituriques)
Substances non médicamenteuses
Cocaïne
Amphétamines
Monoxyde de carbone
Organophosphorés
Carbamates anticholinestérasiques
Organochlorés
Métaldéhyde
Camphre et dérivés terpéniques (exemple : menthol)
Éthylène glycol
Fluorures et oxalates
Intoxication à l'eau des potomanes

Principaux toxidromes

Syndrome de myorelaxation

Il s'agit d'un coma calme, hypotonique, hyporéflexique voire une simple somnolence, auxquels peuvent s'associer une hypotension artérielle ou une dépression respiratoire. Les étiologies les plus probables sont un surdosage en BZD, imidazopyridines (zolpidem, zopiclone), barbituriques, méprobamate, phénothiazine sédative, phénytoïne, valproate de sodium ou éthanol. L'administration de flumazénil peut servir de test pharmacodynamique, chez un patient en myorelaxation, en l'absence d'antécédents convulsifs, de co-ingestion d'un psychotrope proconvulsivant (et notamment d'un antidépresseur), de signes atropiniques, d'anomalies ECG ou de complications du coma (désaturation par inhalation pulmonaire). Celle-ci s'effectue sous surveillance clinique et selon un schéma en titration : dose initiale de 0,3 mg en 1 minute, suivie de doses additionnelles de 0,1 mg par minute jusqu'à une dose cumulative de 1-2 mg [3]. L'absence de réponse clinique au-delà de 2 mg remet en cause le diagnostic d'intoxication pure aux BZD ou apparentés. L'utilisation rationnelle de flumazénil en respectant le toxidrome évite toute complication liée à cet antidote et peut permettre, dans certains cas, d'éviter une intubation trachéale [6].

Syndrome opioïde

Il associe la triade pathognomonique suivante :

1) un coma calme, hypotonique, hyporéflexique voire une simple sédation ;

2) une bradypnée (définie par une fréquence respiratoire < 12/min) voire une apnée ;

3) un myosis serré bilatéral en tête d'épingle [7].

S'y associent souvent une bradycardie sinusale et une hypotension. Si le trouble de vigilance n'est pas profond, la bradypnée est inductible et la fréquence respiratoire s'accélère lorsqu'on stimule le sujet par la voix. Ce toxidrome fait suite à une overdose par un morphinomimétique, sans qu'il soit possible devant un tel tableau de préciser lequel il s'agit. D'ailleurs, le test de dépistage urinaire d'urgence identifie les opiacés naturels (morphine, 6-mono-acétylmorphine [le métabolite principal de l'héroïne], codéine, pholcodine ou codothélyne) mais ignore les opioïdes de synthèse (buprénorphine, méthadone, dextropropoxyphène, tramadol), qui nécessitent alors la réalisation de tests d'identification spécifique.

Ainsi, la buprénorphine, agoniste-antagoniste aux effets plafonnés aux doses recommandées, peut être responsable de véritables intoxications avec coma et dépression respiratoire centrale, sans différences significatives en termes de sévérité des symptômes avec les autres opioïdes agonistes purs [8]. La survenue de telles intoxications a été associée au mésusage de buprénorphine (injection intraveineuse de comprimés pillés) ou à son association à un psychotrope et notamment aux BZD [9].

Le risque évolutif des overdoses par opioïdes est l'arrêt respiratoire, prévenu par l'administration de naloxone, à faire en titration chez les sujets dépendants (injection intraveineuse lente de 0,1 par 0,1 mg, à répéter toutes les 2-3 minutes), en prenant pour objectif thérapeutique une augmentation de la fréquence respiratoire supérieure à 15/min, sans chercher le réveil complet du sujet intoxiqué. La réversion des signes de dépression neurologique et respiratoire constitue d'ailleurs un test pharmacodynamique et confirme le diagnostic. En cas d'overdose à la buprénorphine, la réponse à la naloxone est débattue dans la littérature : dans notre expérience, aucune réversion n'a été observée avec les posologies utilisées en routine (0,4 à 0,8 mg), en raison de la forte affinité de cet opioïde pour le récepteur mu [3]. L'absence de réveil complet après administration de naloxone doit faire rechercher une co-intoxication par un autre psychotrope voire l'installation de lésions cérébrales anoxiques, en cas de prise en charge tardive.

Syndrome anticholinergique

Il doit être évoqué devant :

1) une encéphalopathie, associant une confusion, des hallucinations, un délire, une dysarthrie, des tremblements, une agitation, des convulsions (fréquentes), voire un coma (peu profond) ;

2) et des signes atropiniques, associant une tachycardie sinusale, une mydriase bilatérale, une sécheresse des muqueuses, une rétention aiguë d'urine (globe vésical) et/ou un ralentissement des bruits hydroaériques.

La rétention d'urine peut être à l'origine d'une exacerbation de l'agitation chez un malade encéphalopathe. Le coma est habituellement peu profond, sans signes de localisation et s'associe à des signes pyramidaux et une agitation. Un coma profond d'installation rapide (< 6 heures) est péjoratif [10]. Il est généralement résolutif en quelques heures ; sa prolongation au-delà de 48 heures doit faire rechercher une complication (anoxie) ou la co-ingestion d'autres psychotropes. Les convulsions (incidence : 6 à 11 % avec les antidépresseurs, l'une des étiologies principales des convulsions toxiques) sont précoces, généralisées et exceptionnelles au-delà de 24 heures [11]. Elles sont multiples (50 %) et parfois brèves (30 à 60 secondes). Une incoordination motrice peut exister avec des myoclonies aux stimulations. Leur survenue est corrélée à l'élargissement des QRS et peut conduire à une détérioration hémodynamique (Tableau 98-II) [12]. Certains antidépresseurs (dosulépine, amoxapine, maprotiline) sont particulièrement convulsivants.

L'identification du toxidrome anticholinergique doit faire rechercher l'ingestion d'antidépresseurs polycycliques, de certains neuroleptiques, de certains antihistaminiques H1, d'antiparkinsoniens, ou de solanacées (datura). Elle contre-indique l'administration de flumazénil, au risque de provoquer des convulsions. L'association à des troubles hémodynamiques ou des modifications ECG oriente vers une intoxication par antidépresseur tricyclique.

Tableau 98-II Évaluation du risque de complications neurologique (convulsions) et cardiovasculaire (arythmie ventriculaire) au cours d'une intoxication par un antidépresseur tricyclique à partir de la largeur des complexes QRS mesuré sur l'électrocardiogramme (d'après [12]).

Durée du QRS	*Risque de convulsions*	*Risque d'arythmie ventriculaire (ms)*
< 100	Négligeable	Négligeable
100-160	Modéré	Négligeable
> 160	Élevé	Élevé

Syndrome cholinergique

Il est surtout lié à une intoxication par un insecticide anticholinestérasique, de structure carbamate ou organophosphorée. Ces derniers représentent une large famille de composés chimiques développés, à partir des années 1940, comme arme chimique puis pesticide. Ils sont largement utilisés dans le monde en agriculture et en médecine vétérinaire et sont donc à l'origine de fréquentes intoxications, accidentelles (par erreur de déconditionnement) ou volontaires (par ingestion à but suicidaire). Il s'agit d'un problème essentiel de santé publique à l'échelle planétaire. Ainsi, selon l'Organisation mondiale de la santé, il est rapporté environ trois millions de cas d'intoxication sévère et plus de 220 000 décès chaque année, notamment dans les pays en voie de développement [13]. Au Sri Lanka, par exemple, le nombre de décès liés à ces intoxications pourrait représenter le double de celui dû aux maladies infectieuses. À l'inverse, dans les pays occidentaux, ces intoxications sont devenues rares, les insecticides organophosphorés ayant été progressivement remplacés par d'autres familles moins toxiques, comme les pyréthrinoïdes.

Le syndrome cholinergique associe les éléments suivants :

1) un syndrome muscarinique responsable d'une bradycardie et d'une hypotension ; d'un myosis serré cause de troubles visuels et de douleurs oculaires ; d'une rhinorrhée, hypersialorrhée bronchorrhée et bronchospasme pouvant mimer un œdème aigu du poumon ; et d'une augmentation du péristaltisme abdominal avec douleurs, météorisme, défécation et miction involontaires ;

2) un syndrome nicotinique associant une asthénie, des fasciculations avec crampes musculaires, des mouvements involontaires et une paralysie qui peut atteindre les muscles respiratoires. Dans les ganglions paravertébraux, l'action nicotinique s'oppose aux effets muscariniques, entraînant tachycardie, hypertension et élévation des catécholamines circulantes, responsable d'une hyperglycémie, d'une hypokaliémie, d'une hypophosphorémie et d'une acidose lactique ;

3) un syndrome central à l'origine d'un état confusionnel, d'une ataxie, voire d'un coma convulsif. L'action sur les centres respiratoires aggrave l'insuffisance respiratoire aiguë et celle sur les centres vasomoteurs et cardiorégulateurs le tableau hémodynamique.

L'intoxication typique aux organophosphorés évolue en trois temps, précoce, intermédiaire et tardif. Le temps précoce associe les trois syndromes à des degrés divers, en fonction de la molécule toxique et du mode d'exposition. Après une ingestion, apparaissent d'abord des signes digestifs. Lors d'une exposition par épandage, les manifestations oculaires et centrales (céphalées) apparaissent plus rapidement. Ainsi, lors de l'attentat du métro de Tokyo au gaz sarin, un myosis était observé chez 99 % des victimes symptomatiques [14]. À l'inverse, le tableau cholinergique lié à un insecticide carbamate dure moins de 24 heures et ne se traduit jamais par des signes nicotiniques. Au syndrome cholinergique lié à l'insecticide quel qu'il soit, il faut rajouter des troubles en rapport avec le solvant pétrolier : troubles digestifs, troubles de la vigilance mais surtout pneumonie d'inhalation, cause supplémentaire d'hypoxie.

Ainsi, dans sa forme typique, le diagnostic ne pose pas de problèmes en raison de la richesse sémiologique du tableau clinique. Dans les formes frustes, le diagnostic est plus difficile, surtout lorsque la symptomatologie est à prédominance digestive. Le diagnostic peut alors se baser sur la mesure de l'activité des butyrylcholinestérases (ou pseudocholinestérases) plasmatiques. Bien que sensible et disponible en urgence, la mesure de cette activité n'est pas spécifique, car pouvant diminuer en cas de grossesse, d'anémie ou d'insuffisance hépatocellulaire. En cas de doute, il faut recourir à un laboratoire spécialisé pour la mesure de l'activité des acétylcholinestérases exprimées à la surface des globules rouges.

L'identification de signes muscariniques significatifs doit faire administrer en urgence de l'atropine à forte dose en intraveineux (2 à 4 mg d'emblée, en répétant l'injection de 2 mg toutes les 10 minutes). C'est un antagoniste compétitif de l'acétylcholine et donc un antidote toxicodynamique du syndrome muscarinique, agissant en quelques minutes au niveau des récepteurs cholinergiques. L'objectif thérapeutique est l'obtention d'un tarissement des sécrétions et la levée du bronchospame. Il n'est pas nécessaire d'aboutir à une mydriase, qui doit être plutôt considérée comme un signe de surdosage.

Syndrome adrénergique

Il associe :

1) des signes neurovégétatifs, avec une agitation psychomotrice, une mydriase bilatérale, des sueurs, des tremblements et/ou des convulsions ;

2) des signes cardiovasculaires, avec une tachycardie, une hypertension artérielle (pour les toxiques alpha-stimulants) ou une hypotension (pour les toxiques bêta 2-stimulants), des palpitations et/ou une douleur thoracique ;

3) des signes ECG avec une tachycardie sinusale voire une arythmie ventriculaire ;

4) des signes métaboliques avec une hyperglycémie, une acidose lactique, une hypokaliémie de transfert, une hyperleucocytose et/ou une hypophosphorémie.

Ce toxidrome peut être rencontré à la suite d'une intoxication par la cocaïne, les amphétamines, le LSD ou diéthylamide de l'acide lysergique, l'éphédrine ou la caféine (toxiques α-stimulants) ainsi que par la théophylline ou le salbutamol (toxiques bêta 2-stimulants). Une overdose par la cocaïne peut se compliquer d'infarctus du myocarde (par vasospame coronaire) et d'accident vasculaire cérébral ischémique (par vasoconstriction des vaisseaux cérébraux) ou hémorragique (par poussée d'hypertension artérielle). Chez un patient présentant une poussée hypertensive aux urgences, avec identification d'un toxidrome adrénergique laissant suspecter une prise de cocaïne, il est alors prudent de ne pas utiliser de bêtabloquant pur à l'origine d'un risque de majoration du spasme coronaire [15] mais de préférer un alphabêtabloquant comme le labétolol.

Syndrome sérotoninergique

Le tableau clinique associe [16] :

1) des troubles neurologiques avec une agitation, une confusion, des hallucinations, des myoclonies, des tremblements, un syndrome pyramidal, des convulsions, un coma ;

2) des troubles neurovégétatifs à type de mydriase, sueurs, tachycardie, tachypnée, hyperthermie, frissons, hypotension artérielle, diarrhées, arrêt respiratoire ;

3) des anomalies biologiques telles une hyperglycémie, une hyperleucocytose, une hypokaliémie, une hypocalcémie, une coagulation intravasculaire disséminée, une acidose lactique et une rhabdomyolyse.

Les critères diagnostiques cliniques ont été définis par Sternbach (Tableau 98-III) [17]. Le diagnostic impose en premier lieu d'éliminer une étiologie métabolique, infectieuse ou un sevrage et de différencier ce tableau toxique d'un autre toxi-drome (Tableau 98-IV). Les myoclonies sont généralement au premier plan et sont à rechercher en priorité, comme l'indique le diagramme de Hunter (Figure 98-2), ce qui permet de gagner en spécificité lors de la démarche diagnostique [18].

Le syndrome sérotoninergique, de plus en plus fréquent mais sous-estimé en raison de la banalité des signes observés, peut engager le pronostic vital. Il correspond soit à un effet indésirable d'un médicament prosérotoninergique pris à dose pharmacologique et favorisé par une interaction médicamenteuse, soit il résulte d'une overdose. Il traduit l'augmentation de l'activité sérotoninergique cérébrale induite par de telles substances comme les IRS, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, le lithium, les antidépresseurs tricycliques, l'ecstasy et le L-tryptophane. Les récepteurs 5-HT1A, voire 5-HT2 y semblent impliqués. L'identification d'un tel toxidrome impose alors l'arrêt du médicament en cause (lors d'une interaction médicamenteuse) ou une prise en charge symptomatique adaptée pour éviter l'apparition d'une hyperthermie maligne, source de complications mutiviscérales et de décès. Dans les formes sévères, il convient de recourir au refroidissement externe, à l'assistance respiratoire voire à la curarisation. Aucun traitement spécifique n'a fait la preuve de son efficacité sur le syndrome sérotoninergique dans un essai randomisé. L'intérêt de la cyproheptadine (Périactine®) voire du dantrolène (Dantrium®) a été suggéré.

Syndrome malin des neuroleptiques

Il s'agit d'un un effet indésirable de la prise de neuroleptiques et plus rarement d'une conséquence d'une overdose. Ce syndrome doit être évoqué devant un tableau associant une hyperthermie supérieure à 38 °C, une confusion, un trouble de la conscience, une hypertonie généralisée avec hyperréflexie ostéotendineuse des membres, une rigidité des muscles axiaux, des sueurs, une instabilité hémodynamique ainsi qu'une rhabdomyolyse. La fièvre peut dépasser 43 °C et menacer le pronostic vital. Le délai d'apparition des signes va de quelques heures à 7 jours pour les neuroleptiques d'action immédiate et de 2 à 4 semaines pour les formes retards. Ce tableau doit être distingué d'une hyperthermie maligne liée à un syndrome sérotoninergique (comme à la suite de la consommation d'ecstasy) ou à un produit anesthésique halogéné (*voir* Tableau 98-IV). L'identification de ce toxidrome impose alors un traitement symptomatique urgent avec réhydratation massive et refroidissement. Le dantrolène (Dantrium®) et la bromocriptine (Parlodel®) ont été proposés comme thérapeutiques spécifiques.

Syndrome de sevrage des psychotropes

Un syndrome de sevrage doit être évoqué chez un consommateur dépendant d'un produit stupéfiant en manque et chez tout sujet traité au long cours par un médicament psychotrope et ayant interrompu brutalement son traitement. Les psychotropes à l'origine

Tableau 98-III Syndrome sérotoninergique (d'après [17]).

Anamnèse Introduction ou augmentation récente des doses d'un agent « prosérotoninergique », en l'absence d'introduction ou modification récente de la posologie d'un neuroleptique
Signes cliniques : présence d'au moins trois des signes suivants • Fonctions supérieures : confusion (50 %) ; agitation (35 %) ; coma (30 %) ; anxiété (15 %) ; hypomanie (15 %) ; convulsions (12 %) ; céphalées ; insomnie ; hallucinations ; vertiges • Système autonome : fièvre (45 %) ; sueurs abondantes (45 %) ; tachycardie sinusale (35 %) ; hypertension (35 %) ; mydriase (25 %) ; polypnée (20 %) ; hypotension (15 %) ; frissons ; nausées ; flush ; diarrhée ; hypersalivation • Système neuromusculaire : myoclonies (60 %) ; hyperréflexie (50 %) ; rigidité musculaire (50 %) ; hyperactivité (50 %) ; tremblements (45 %) ; incoordination motrice (40 %) ; clonus (20 %) ; signe de Babinski bilatéral (15 %) ; nystagmus ; trismus ; claquement de dents ; opistothonos ; paresthésies
Diagnostic différentiel Le diagnostic différentiel doit écarter une infection, un trouble métabolique, une pathologie neurologiques ou un autre syndrome toxique

Tableau 98-IV Diagnostic différentiel avant d'affirmer l'origine sérotoninergique du tableau clinique.

	Syndrome sérotoninergique	*Syndrome anticholinergique*	*Syndrome malin NL*	*Hyperthermie maligne*
Toxique	Prosérotoninergique	Anticholinergique	Agoniste dopaminergique	Anesthésique inhalé
Délai	< 12 heures	< 12 heures	1 à 3 jours	30 minutes - 24 heures
Signes vitaux	+++	+	+++	++++
Pupilles	Mydriase	Mydriase	N	N
Muqueuses	Sialorrhée	Sécheresse	Sialorrhée	N
Peau	Diaphorèse	Érythème sec	Diaphorèse	Diaphorèse
Bruits digestifs	↑	↓	N ou ↓	↓
Tonus	↑, membres inférieurs	↑, N	↑↑	*Rigor mortis*
ROT	Hyperréflexie	N	Bradyréflexie	Hyporéflexie
Vigilance	Coma, agitation	N	Stupeur, mutisme, coma	Agitation

N : nul ; ROT : réflexe ostéotendineux.

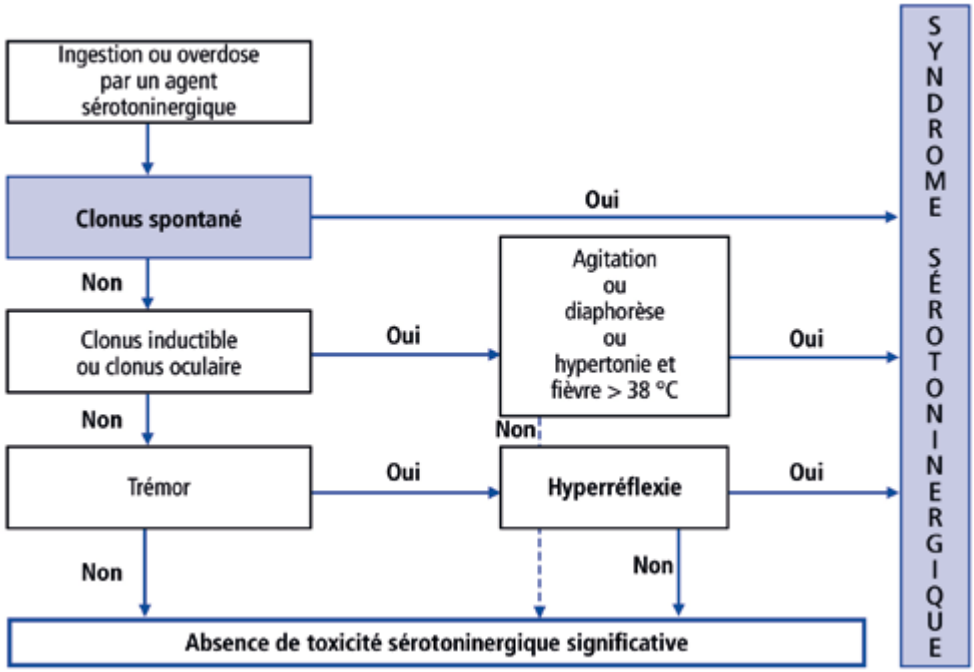


Figure 98-2 Diagramme de Hunter pour aider au diagnostic d'un syndrome sérotoninergique.

d'un sevrage sont surtout les BZD, les opiacés, le méprobamate et l'éthanol. Le tableau s'installe dans un délai de 6 à 24 heures après le sevrage, et jusqu'à 5 jours pour les BZD. Le mécanisme d'action s'explique, selon le produit en cause, par une dysrégulation des systèmes GABAergique inhibiteur et glutamate excitateur ou par une hyperstimulation adrénergique et sérotoninergique [5,19]. L'utilisation des antidotes pharmacodynamiques (flumazénil ou naloxone) peut précipiter un sevrage aigu et justifie dès lors une administration titrée et parfaitement monitorée.

Le tableau associe une inversion du rythme nycthéméral, une insomnie, des céphalée, hallucinations visuelles ou auditives, une agitation et une agressivité et peut conduire aux convulsions voire au coma. Des signes neurovégétatifs sont possibles, comme une diarrhée, une mydriase, une hyperthermie, des sueurs, une chair de poule, une tachycardie et des crampes. Le traitement comporte la réintroduction du médicament interrompu ou l'introduction d'un substitutif ou d'une sédation.

Effet stabilisant de membrane

L'effet stabilisant de membrane, appelé « effet quinidine-like » correspond à l'inhibition du canal sodique responsable du courant sodique entrant dans la cellule en phase 0 du potentiel d'action. Cette propriété contribue à l'action pharmacologique de certaines molécules, tels les agents anesthésiques ou anti-arythmiques alors que, pour d'autres molécules, elle n'apparaît qu'aux doses toxiques (Tableau 98-V).

L'intoxication avec effet stabilisant de membrane est à l'origine d'une surmortalité et donne un tableau clinique associant des troubles cardiovasculaires, neurologiques, respiratoires, et métaboliques [20, 21]. Les troubles cardiaques se manifestent précocement sur l'ECG par un aplatissement des ondes T, un allongement de l'espace QT (sauf pour les anti-arythmiques de classe IC), puis un élargissement des complexes QRS (à rechercher au mieux sur la dérivation DII), signant le blocage de la conduction intraventriculaire (Tableau 98-VI et Figure 98-3). Le risque principal à redouter est la survenue d'une arythmie ventriculaire, qui augmente de façon parallèle à l'élargissement des QRS (*voir* Tableau 98-II) [12]. Pour des QRS inférieurs ou égaux à 100 ms,

Tableau 98-V Toxiques avec effet stabilisant de membrane et cardiotoxiques sans effet stabilisant de membrane.

Classes pharmacologiques	*Produits*
Toxiques avec effet stabilisant de membrane	
Anti-arythmiques de la classe I de Vaughan Williams	Quinidine, lidocaïne, phénytoïne, mexilétine, cibenzoline, tocaïnide, procaïnamide, disopyramide, flécaïnide, propafénone, …
Bêtabloquants	Propranolol, acébutolol, nadoxolol, pindolol, penbutolol, labétalol, métoprolol, oxprénolol
Antidépresseurs polycycliques	Amitriptyline, imipramine, clomipramine, dosulépine, maprotiline
Anti-épileptique	Carbamazépine
Neuroleptiques	Phénothiazines
Antalgiques	Dextropropoxyphène
Antipaludéens	Chloroquine, quinine
Récréatifs	Cocaïne
Toxiques sans effet stabilisant de membrane	
Inhibiteurs calciques d'action cardiaque prédominante	Nifédipine, nicardipine, vérapamil, diltiazem, nimodipine, amlodipine, nitrendipine, bépridil perhexiline
Autres cardiotropes	Méprobamate, colchicine, bêtabloquants sans effet stabilisant de membrane, certains antihistaminiques H1, Organophosphorés, aconit, if, syndrome scombroïde…

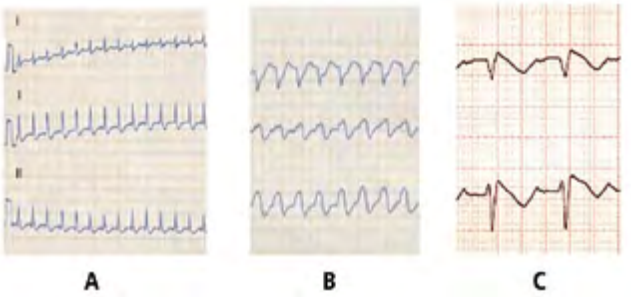


Figure 98-3 Aspects électrocardiographiques d'une intoxication par antidépresseurs tricycliques : tachycardie sinusale liée à l'effet anticholinergique (A), effet stabilisant de membrane avec élargissement des QRS (B) et « syndrome de Brugada » avec élévation du point J et segment ST descendant ou concave vers le haut en hamac (C).

Tableau 98-VI Principaux signes à l'électrocardiogramme de l'effet stabilisant de membrane.

Le signe le plus précoce est un aplatissement diffus des ondes T
Un allongement du QT avec $QT/QT_c > 1$ est très spécifique et relativement précoce
Un élargissement de la durée du QRS (à mesurer dans la dérivation D2)
Autres signes : – déviation axiale droite des QRS – aspect de syndrome de Brugada – élargissement de l'espace PR – allongement de l'onde P

QT_c = QT corrigé.

le risque est absent ; pour des QRS entre 100-160 ms, il est faible (10 %) ; pour des QRS supérieurs ou égaux 160 ms, les troubles du rythme ventriculaire sont fréquents (50 %). Certains auteurs ont proposé d'autres indices ECG pour prédire ce risque, telle la déviation axiale droite des 40 dernières millisecondes (T40-ms) du QRS supérieur ou égal à 120 ° ou l'amplitude de l'onde R (≥ 3 mm) en aVR et le rapport R/S en aVR. Un article récent propose une façon simple de calculer le T40-ms [22].

Des aspects régressifs de syndrome de Brugada ont aussi été décrits à l'ECG, notamment avec les antidépresseurs tricycliques (incidence 15 %) voire la cocaïne ou les anti-arythmiques de classe I, sans qu'une valeur plus péjorative leur ait été associée [23,24]. Aux anomalies ECG peut s'associer un état de choc de mécanisme cardiogénique, mais parfois également avec une composante de vasoplégie artérielle. Un coma volontiers convulsif peut résulter d'un effet toxique spécifique cérébral, mais aussi de l'hypoperfusion cérébrale secondaire à l'état hémodynamique. La dépression respiratoire liée au coma est modérée. Les intoxications graves par les bêtabloquants lipophiles peuvent induire une apnée centrale. Le dextropropoxyphène peut provoquer une dépression respiratoire centrale avec bradypnée, par stimulation des récepteurs mu opiacés. L'hypoxie et l'acidose aggravent l'effet stabilisant de membrane sur le cœur. Dans les formes graves, un syndrome de détresse respiratoire aiguë apparaît de façon retardée en l'absence d'inhalation et peut se compliquer, comme pour la nivaquine, d'hémorragie intra-alvéolaire. À l'hypoxie et l'acidose respiratoire s'associent une acidose métabolique lactique, secondaire au collapsus ou aux convulsions répétées ainsi qu'une hypokaliémie de transfert précoce et transitoire. L'hypokaliémie est particulièrement marquée dans les intoxications graves par la chloroquine. Une hypoglycémie a été rapportée lors d'intoxications par le disopyramide.

L'identification d'un effet stabilisant de membrane sur l'ECG impose l'administration d'un sel de sodium hypertonique (bicarbonate ou lactate molaire de sodium), avec comme objectif l'affinement des QRS sur l'ECG pour réduire le risque d'arythmie ventriculaire [25].

Acidose métabolique à trou anionique augmenté

En présence d'une anamnèse et d'un tableau clinique compatibles, l'hypothèse d'une intoxication doit être évoquée devant toute acidose métabolique à trou anionique élevé {([Na^+] + [K^+]) – ([HCO_3^-] + [Cl^-]), N : 12-16 mEq/L} (Tableau 98-VII). L'association d'une hyperpnée, de troubles neurosensoriels (dont des acouphènes ou une hypoacousie), d'une déshydratation, d'une hyperthermie et de sueurs doit faire rechercher une

Tableau 98-VII Orientation devant une acidose métabolique à trou anionique augmenté.

Acidose métabolique à trou anionique ($[(Na^+ + K^+) – (Cl^- – HCO_3^-)] > 17$ mEq/L) augmenté	
L'augmentation des lactates explique le trou anionique	*L'augmentation des lactates n'explique pas le trou anionique*
Mécanismes non toxiques Collapsus cardiovasculaire Sepsis sévère Convulsions généralisées et répétées Insuffisance hépatocellulaire Ischémie tissulaire grave (mésentérique)	**Mécanismes non toxiques** Insuffisance rénale (rétention d'acides fixes) Acidocétose (diabète, jeûne, éthylisme chronique)
Mécanismes toxiques Metformine et autres biguanides Cardiotoxiques (état de choc) Paracétamol (insuffisance hépatocellulaire) Cyanure Théophylline et autres adrénergiques Propylène glycol Monoxyde de carbone (élévation modérée) Effets secondaires des traitements antirétroviraux	**Mécanismes toxiques** Salicylés Éthylène glycol (métabolisé en acide glycolique) Méthanol (métabolisé en acide formique) Paraldéhyde (métabolisé en acétate)

intoxication par l'aspirine et ses dérivés. Le patient ayant ingéré un alcool toxique est peu symptomatique dans les 12 premières heures suivant l'ingestion. Par la suite, apparaissent une hyperpnée et des signes de toxicité lésionnelles d'organe : troubles visuels pour le méthanol et insuffisance rénale pour l'éthylène glycol [26]. La mesure du trou osmolaire (différence entre osmolarité mesurée par méthode du delta cryoscopique et osmolarité calculée : 1,86 ([Na^+] + [urémie] + [glycémie]) / 0,93, en mmol/L, N : 10-15 mosmol/kg témoigne de la présence d'osmoles de faible poids moléculaire et en forte concentration. Un trou osmolaire supérieur ou égal à 25 mosmol/kg chez un patient en acidose métabolique avec un trou anionique augmenté supérieur ou égal à 17 mEq/L est évocateur d'un intoxication par alcool ou glycol, sans pour autant en être spécifique (Tableau 98-VIII). Le trou osmolaire est le plus souvent nul à la phase tardive de l'intoxication, alors même que l'acidose métabolique est la plus profonde [27]. À l'inverse, l'absence de trou anionique ne doit jamais écarter une intoxication vue précocement. Le diagnostic positif est au final apporté par le dosage spécifique du glycol ou de l'alcool toxique dans le plasma et/ou les urines en chromatographie en phase gazeuse, ou liquide de haute performance ou par une méthode enzymatique.

En raison de son potentiel lésionnel, dès la suspicion d'une intoxication plausible par un alcool toxique devant une acidose métabolique à trou anionique élevé non expliqué par l'élévation des lactates, il convient d'administrer une dose de charge de fomépizole (15 mg/kg en intraveineux ou per os), un inhibiteur compétitif de l'alcool déshydrogénase, afin de bloquer le métabolisme éventuel de l'alcool et arrêter la production de ses métabolites toxiques [26]. L'administration de l'antidote ne doit pas attendre la confirmation analytique du diagnostic.

Place de l'analyse toxicologique

L'analyse toxicologique est un complément de l'approche clinique pour la prise en charge des intoxications aiguës [3]. Les détections manquent de spécificité et de sensibilité, ce qui rend leur interprétation difficile. Les dosages doivent être réalisés lorsqu'ils ont une valeur pronostique ou thérapeutique ainsi que pour apporter un diagnostic de certitude (intérêt médicolégal). Ils sont indispensables pour la recherche clinique. Le choix de la méthode dépend de la stratégie souhaitée et doit tenir compte des contraintes techniques et économiques à l'échelle d'un hôpital. Voici dix principes essentiels à respecter pour tirer le meilleur profit de l'analyse toxicologique :

1) la prise en charge d'une intoxication est essentiellement symptomatique et repose avant tout sur l'approche clinique. Le bilan biologique prime toujours sur l'analyse toxicologique ;

2) chaque fois qu'un toxique est à même de perturber le milieu intérieur, la mesure de l'amplitude de l'effet est plus utile pour la prise en charge du patient intoxiqué que la mesure du toxique lui-même ;

3) l'analyse toxicologique a pour objectif d'identifier et/ou de doser le toxique afin de confirmer ou non l'hypothèse toxique, d'évaluer la gravité de l'intoxication ou de surveiller l'efficacité du traitement. Le dialogue entre le clinicien et le biologiste est très fortement souhaitable ;

4) en urgence, les examens toxicologiques n'ont d'intérêt que s'ils sont spécifiques et s'ils peuvent être rendus avec le bilan biologique de routine ;

5) les analyses doivent être effectuées de préférence dans le sang, milieu biologique dans lequel la concentration d'une substance est le mieux corrélée à sa toxicité ;

6) l'analyse toxicologique des urines peut apporter des informations sur la consommation de xénobiotiques dans les 24 à 48 heures précédant le recueil ou en cas de substance à élimination sanguine rapide en raison d'une demi-vie brève et/ou d'une forte fixation tissulaire ;

7) des prélèvements à visée conservatoire (plasmathèque et urothèque) à l'admission sont utiles pour une analyse toxicologique ultérieure, lorsque le tableau est atypique ou d'intérêt ;

8) le dépistage sanguin par immunochimie des médicaments et stupéfiants n'a pas de place pour la prise en charge en urgence du patient. Il n'existe aucune corrélation entre la quantité de toxique et l'importance de la positivité du test qui ne reflète que la réactivité de la molécule recherchée (faible réactivité du test de dépistage aux BZD avec le lorazépam et le clonazépam) ;

9) le dosage sanguin est indiqué pour les toxiques s'il a une incidence sur la prise en charge. C'est le cas par exemple de l'acide valproïque, de la carbamazépine, du fer, de la digoxine, du lithium, du paracétamol, du phénobarbital, des salicylés et de la théophylline. Pour toute suspicion d'intoxication par le paracétamol ou en l'absence de données précises concernant les toxiques ingérés, un dosage sanguin de paracétamol doit être effectué ;

10) la recherche large par chromatographie de toxiques sanguins ou urinaires peut être d'intérêt devant des troubles neurologiques inexpliqués en l'absence d'orientation avec l'anamnèse.

Tableau 98-VIII Diagnostic différentiel devant une augmentation du trou osmolaire (> 25 mosmol/kg) et/ou du trou anionique (> 17 mEq/L).

Diagnostic	*Trou osmolaire*	*Trou anionique*
Éthanol	Augmenté	Normal
Éthylène glycol	Augmenté	Augmenté
Méthanol	Augmenté	Augmenté
Isopropanol	Augmenté	Normal
Autres alcools toxiques	Augmenté	Rarement augmenté
Acidose lactique	Normal	Augmenté
Acidocétose	Faiblement augmenté	Augmenté
Insuffisance rénale aiguë	Normal	Faiblement augmenté

Mesures de prise en charge générale et symptomatique

Décontamination digestive : indications actuelles et limites

La décontamination digestive doit être pratiquée en l'absence de contre-indications : trouble de la conscience, instabilité hémodynamique, ingestion de corrosifs, de composés volatils ou moussants. Chez un patient comateux, elle ne peut être faite sans intubation préalable.

Le lavage gastrique semble désormais délaissé, aux dépens du charbon activé. Les indications respectives de ces mesures de décontamination digestive ont été déterminées par une conférence de consensus américano-européenne [28, 29], qui a pris acte du fait qu'il n'est toujours pas démontré que ces méthodes améliorent le pronostic des intoxications médicamenteuses. Le lavage gastrique ne doit être effectué que dans l'heure suivant l'intoxication, en l'absence d'indication du charbon activé. L'administration d'une *dose unique* de charbon activé (25-50 g chez l'adulte et 1 g/kg chez l'enfant, sans dépasser 50 g) est recommandée chez les patients ayant ingéré un produit à dose toxique, dans l'heure qui suit l'ingestion. Passé ce délai, son efficacité n'est pas reconnue. De plus, il n'y a pas de preuve que son administration améliore le pronostic des intoxications aiguës. Un essai randomisé récent effectué au Sri-Lanka n'a pas démontré de bénéfice du charbon activé en dose unique ou répétée, quel que soit son délai d'administration sur le devenir des patients intoxiqués [30] : néanmoins, il s'agissait de toxiques non médicamenteux essentiellement, des produits chimiques et de plantes. Le charbon activé adsorbe tous les xénobiotiques à l'exclusion des alcools (éthanol, méthanol et éthylène glycol), du lithium, des sels de fer et des métaux lourds. Dans ces cas, le lavage gastrique reste le mode de décontamination préférentiel. Les vomissements provoqués par le sirop d'ipéca sont dangereux, inefficaces et doivent donc être définitivement abandonnés.

Méthodes d'épuration des toxiques

La diurèse alcaline permet de diminuer la réabsorption des acides faibles, par l'augmentation de la fraction non ionisée dans l'urine tubulaire. Elle est indiquée dans l'intoxication aux salicylés avec une augmentation de la clairance de 10 à 100 mL/min [31]. Elle peut être discutée pour les intoxications aux barbituriques lents, au méthotrexate et aux herbicides dichlorophénoxy.

L'administration de doses répétées de charbon activé est recommandée dans les cas d'intoxications suivantes : carbamazépine, dapsone, phénobarbital, quinine, quinidine ou théophylline. Elle permet d'augmenter l'élimination de ces toxiques, mais le bénéfice clinique n'en a jamais clairement été démontré. Pour les intoxications par amitriptyline, dextropropoxyphène, digitalique, disopyramide, nadolol, phénylbutazone, phénytoïne, sotalol, les données actuelles ne permettent pas de trancher sur l'intérêt du charbon activé à doses répétées. En revanche, pour l'intoxication aux salicylés, les données sont discordantes et insuffisantes pour recommander les doses répétées.

De nombreuses techniques d'épuration extrarénale sont disponibles : hémodialyse, hémofiltration, hémofiltration sur colonne adsorbante (le plus souvent sur charbon), dialyse avec albumine... Elles peuvent être discutées en cas d'altération de la fonction rénale et/ou chez un patient incapable de supporter une surcharge volémique importante. L'hémodialyse reste la technique de référence mais a vu ses indications se réduire en toxicologie depuis le développement de nouveaux antidotes (tel le fomépizole) et la meilleure compréhension des mécanismes toxiques. Un toxique doit présenter un certain nombre de propriétés physicochimiques pour être dialysable : faible poids moléculaire (< 600 d), forte hydrosolubilité, fixation faible aux protéines plasmatiques (< 60 %) et faible volume de distribution (< 1 L/kg). L'hémodialyse doit accroître la clairance d'élimination spontanée du toxique et permettre d'envisager un bénéfice en termes de prévention ou de réduction de la gravité ou de la durée de l'intoxication. Elle n'est indiquée ou discutée que pour des intoxications sévères avec présence du toxique en forte concentration dans le plasma, comme :

– pour une intoxication au méthanol, si acidose métabolique sévère (avec un pH ≤ 7,20, des bicarbonates ≤ 5 mmol/L), troubles visuels, coma, formates supérieurs ou égaux à 0,2 g/L voire méthanol plasmatique supérieur ou égal à 0,5 g/L (en raison de la nécessité alors d'administrer l'antidote de façon prolongée) [32] ;

– pour une intoxication à l'éthylène glycol, si acidose métabolique sévère ou insuffisance rénale aiguë ;

– pour une intoxication au lithium, en cas de lithémie élevée (de l'ordre de 3,5 mmol/L pour une intoxication aiguë chez un sujet préalablement traité), associée à des signes neurologiques voire cardiovasculaires sévères et une insuffisance rénale ;

– pour une intoxication par l'acide acétylsalicylique, en présence d'un tableau clinique grave avec une salicylémie supérieure ou égale à 1 g/L, une insuffisance rénale ou une acidose métabolique sévère ;

– pour un surdosage à la metformine, en présence d'une acidose profonde, d'une hyperlactatémie supérieure à 5 mmol/L avec cinétique rapidement croissante et menaçante, une insuffisance rénale aiguë voire une défaillance multiviscérale [33] ;

– pour certaines intoxications rares : acide borique, bromures, procaïnamide, glyphosate en présence d'insuffisance rénale, autres glycols tel le butylglycol ou autres alcools toxiques tel l'alcool isopropylique.

L'hémoperfusion, largement utilisée dans les années 1970, est désormais très controversée. Ses indications restent à définir.

Antidotes et classification

Un antidote est un médicament dont le mécanisme d'action, d'ordre cinétique ou dynamique, avec le toxique est connu et dont l'administration à un sujet intoxiqué entraîne un réel bénéfice clinique [34]. L'utilisation des antidotes reste encore limitée et réservée à certains toxiques (Tableau 98-IX). L'antidote peut être utile dans le diagnostic étiologique (flumazénil ou naloxone). Il est indispensable pour le traitement d'une intoxication potentiellement grave avec un toxique lésionnel (comme le paracétamol). Il peut améliorer le pronostic fonctionnel d'une intoxication en optimisant la thérapeutique symptomatique. La classification suivante tient compte du mode d'action des antidotes :

- antidotes à l'origine d'une modification de la toxicocinétique par :

– réduction de la biodisponibilité : bleu de Prusse pour le thallium, sels de calcium pour les fluorures (antirouilles) ;

– redistribution extracellulaire du toxique : anticorps antidigoxine ;

– inhibition de la métabolisation du toxique en métabolites toxiques : fomépizole pour le méthanol et l'éthylène glycol ;

– accélération de mécanismes de détoxication : thiosulfate de sodium pour le cyanure, N-acétylcystéine pour le paracétamol ;

– accélération de l'élimination du toxique sous forme inchangée : chélateurs des métaux lourds ;

- antidotes à l'origine d'une modification de la toxicodynamie par :

– compétition spécifique avec le toxique sur son récepteur : naloxone pour les opiacés, flumazénil pour les BZD ;

– réactivation d'un récepteur enzymatique : les oximes pour les organophosphorés ;

Tableau 98-IX Antidotes des principales intoxications.

Nom de l'antidote	*Indication pour l'intoxication*
Bleu de méthylène	Méthémoglobinisants
Calcium	Acide fluorhydrique, acide oxalique
L-carnithine (Levocarnil®)	Acide valproïque
Déféroxamine (Desferal®)	Fer
Dimercaprol (BAL®)	Arsenic, mercure
DMSA (acide dimercaptosuccinique)	Arsenic, mercure, plomb
D-pénicillamine (Trolovol®)	Cuivre, mercure organique
EDTA (calcitétracémate disodique)	Plomb
Ethanol (Curethyl A®)	Méthanol, éthylène glycol
Fab anti-digoxine	Digitaliques
Flumazénil (Anexate®)	Benzodiazépines
Folinate de calcium	Antifoliques (méthotrexate)
Glucagon	Hypoglycémiants, bêtabloquants
Glucose 30 % puis 5-10 %	Hypoglycémiants (insuline, sulfamides)
Hydroxocobalamine (Cyanokit®)	Cyanures
Bicarbonates molaires de sodium	Toxiques avec effet stabilisant de membrane
4-méthylpyrazole (Fomépizole)	Éthylène glycol, méthanol
N-acétylcystéine	Paracétamol
Naloxone (Narcan®)	Opiacés et opioïdes
Octréotide	Sulfamides hypoglycémiants
Pralidoxime (Contrathion®)	Organophosphorés
Pyridoxine (vitamine B6)	Isoniazide et dérivés de l'hydrazine
Thiosulfate de sodium	Cyanures
Vitamine K	Antivitaminique K

– effet by-pass du récepteur membranaire : glucagon pour les bêtabloquants ;

– correction des effets périphériques du toxique : glucose pour les hypoglycémiants.

Traitements symptomatiques

L'amélioration considérable du pronostic de nombre d'intoxications est liée à l'application des principes de la réanimation médicale aux intoxications. C'est ainsi que la mortalité des intoxications par les psychotropes est passée de 30 % à moins de 2 % avec l'avènement de l'intubation et de la ventilation artificielle. L'admission en réanimation des patients intoxiqués doit tenir compte non seulement de la présence de manifestations de défaillance vitale (signes de gravité) mais également de l'existence de facteurs prédictifs de survenue de complications (facteurs de mauvais pronostic), qui sont d'ailleurs le plus souvent spécifiques à chaque toxique.

Un traitement symptomatique bien conduit est en effet le plus souvent suffisant pour traiter une intoxication. Les indications de la ventilation assistée sont très nombreuses en toxicologie. Elles ne sont plus seulement limitées aux états comateux. Le rôle thérapeutique de l'assistance respiratoire lors des intoxications graves par des toxiques cadiotropes chez des malades conscients a été amplement démontré, comme pour les intoxications par la chloroquine [35].

Le mécanisme de l'état de choc toxique relève souvent de plusieurs mécanismes, ce qui explique la nécessité de recourir au monitorage hémodynamique. Au cours de ces états, il existe toujours un certain degré d'hypovolémie et la réanimation doit toujours débuter par un remplissage vasculaire. Chez un sujet jeune à cœur sain, celui-ci est souvent de l'ordre de 1000 à 1500 mL de cristalloïde ou de colloïde. La prescription d'un médicament inotrope ou vaso-actif dépend alors du mécanisme du collapsus. Rappelons que la ventilation assistée devrait toujours être associée au soutien inotrope lors d'un état de choc sévère. Il ne faut également ne jamais oublier de rechercher une étiologie non toxique au collapsus. Ainsi au cours de l'évolution d'un coma toxique, peuvent survenir : précocement, une hypothermie profonde, une rhabdomyolyse sévère, voire un choc septique secondaire à une pneumopathie d'inhalation. Plus tardivement, il faut aussi savoir évoquer une embolie pulmonaire, une infection nosocomiale grave et plus rarement une hémorragie digestive non extériorisée.

Le traitement des états de mal convulsifs toxiques repose sur l'administration de médicaments anti-épileptiques, l'intubation et la ventilation assistée. Les convulsions toxiques répétées sont habituellement sans gravité lorsqu'elles surviennent chez un patient intubé, alors même qu'elles engagent rapidement le pronostic vital en l'absence de ce traitement.

Enfin, la réanimation métabolique a également une place importante. L'administration de glucosé hypertonique prévient les lésions cérébrales induites par l'hypoglycémie lors des surdosages à l'insuline. De même, il faut corriger les troubles hydro-électrolytiques majeurs qui peuvent survenir suite à une intoxication par des diurétiques.

Traitements d'exception : assistance circulatoire des chocs cardiogéniques toxiques

Malgré les progrès de la réanimation, la défaillance circulatoire d'origine toxique reste une cause importante de décès. La cardiotoxicité s'exprime à la découverte ou au cours de l'évolution d'une intoxication, par la survenue inopinée d'un collapsus, d'un bloc de conduction intraventriculaire ou auriculoventriculaire, d'une asystole, d'une tachycardie ou d'une fibrillation ventriculaire. Les traitements symptomatiques et antidotiques sont heureusement suffisants dans la plupart des cas.

Néanmoins, une arythmie ventriculaire, un arrêt cardiaque brutal ou un état de choc réfractaire peuvent entraîner le décès malgré la mise en place de mesures agressives de réanimation, le recours aux catécholamines et l'utilisation d'antidotes. L'entraînement électrosystolique ne peut être proposé que si la fonction inotrope du cœur est conservée. Par ailleurs, l'intérêt du ballonnet de contrepulsion intra-aortique paraît très limité dans ces circonstances.

L'assistance circulatoire périphérique se positionne comme la technique porteuse d'espoir pour traiter les patients en défaillance cardiaque sévère d'origine toxique, même si celle-ci s'est accompagné d'un arrêt cardiaque prolongé [25]. Le niveau de preuve de son efficacité reste encore faible, basé sur des petites

séries et des cas cliniques. Il est essentiel d'orienter rapidement les patients intoxiqués en fonction des toxiques et des doses ingérées (Tableau 98-X) vers un centre capable d'offrir cette technique, avant la survenue de troubles circulatoires irréversibles.

Une fois mise en place, l'assistance circulatoire permet de se substituer au cœur défaillant, afin de minimiser le travail myocardique et d'améliorer la perfusion d'organe, en maintenant l'élimination rénale ou biliaire du toxique. Des facteurs prédictifs de choc réfractaire ont été proposés, mais ne sont pas encore consensuels [25]. Néanmoins, la cannulation fémorale fait de l'assistance circulatoire périphérique une technique invasive non dénuée de risques significatifs. Cette technique doit rester l'apanage d'équipes médicochirurgicales multidisciplinaires entraînées.

Tableau 98-X Doses ingérées devant faire craindre des troubles cardiovasculaires graves susceptibles de nécessiter une assistance circulatoire périphérique.

Acébutolol	> 1,5 g
Ajmaline	> 2 g
Amitriptyline	> 2 g
Aprindine	> 1 g
Carbamazépine	> 10 g
Chloroquine	> 4 g
Cibenzoline	> 2 g
Clomipramine	> 2 g
Dextropropoxyphène	> 0,5 g
Disopyramide	> 2,5 g
Dosulépine	> 1,25 g
Encaïnide	> 3 g
Flécaïnide	> 1,5 g
Imipramine	> 2 g
Lidocaïne	> 1 g
Maprotiline	> 3 g
Mexilétine	> 4 g
Prajmaline	> 0,5 g
Procaïnamide	> 5 g
Propafénone	> 2 g
Propranolol	> 2 g
Quinidine	> 2,5 g
Quinine	> 1,5 g
Thioridazine	> 1,5 g
Tocaïnide	Inconnue

Conduite à tenir devant les principales intoxications

Benzodiazépines

Les BZD sont utilisées pour leurs propriétés anxiolytiques, sédatives, anticonvulsivantes et myorelaxantes. C'est la première cause d'intoxication médicamenteuse aiguë, à l'origine d'un coma calme hypotonique, rarement très profond mais pouvant s'accompagner de complications respiratoires (*voir* paragraphe « Syndrome de myorelaxation »). Toutes les BZD potentialisent très fortement les effets dépresseurs du système nerveux central des autres psychotropes y compris l'alcool. Chez les sujets âgés, l'intoxication aiguë peut être responsable d'un coma peu profond mais accompagné d'une intense myorésolution, avec risque de surinfection bronchopulmonaire et de difficultés de sevrage du ventilateur. Une agitation, des hallucinations sont fréquentes avec le lorazépam au réveil du coma ou à la phase initiale surtout chez l'enfant. Une bradycardie sinusale a été décrite au cours d'intoxications par le flunitrazépam et le loflazépate d'éthyle.

L'extrême diversité des principes actifs ne permet pas de dosage spécifique en pratique courante. Les BZD peuvent être détectées dans le sang ou les urines. Celles, actives à faibles concentrations, peuvent être à l'origine d'authentiques intoxications alors que les test de dépistage ne révèle que la présence de traces (oxazépam, triazolam).

L'utilisation du flumazénil, antagoniste spécifique des BZD, est indiquée au cours des intoxications non compliquées pures ou prédominantes [3]. Elle est contre-indiquée en cas de complications nécessitant une ventilation assistée et surtout en cas d'ingestion simultanée de produits convulsivants (notamment antidépresseurs tri- ou tétracycliques). Il faut surveiller de façon attentive les patients présentant un trouble de vigilance mais qui ne sont pas intubés. La ventilation assistée est habituellement de courte durée sauf chez certains sujets âgés et lors de des associations à d'autres psychotropes.

Méprobamate

Suite au retrait du marché en 2012 de cette molécule, les intoxications jadis très fréquentes devraient radicalement se réduire. Les intoxications sévères surviennent pour des doses ingérées de l'ordre de 15-20 g chez l'adulte, avec un coma dont l'intensité est fonction de la dose ingérée. Il s'agit d'un coma calme, hypotonique et prolongé (*voir* paragraphe,« Syndrome de myorelaxation »). Il peut exister cependant des phases d'hypertonie avec syndrome pyramidal. Il s'accompagne de dépression respiratoire et d'hypothermie et peut se compliquer de pneumonie d'inhalation et de rhabdomyolyse. La survenue d'une insuffisance circulatoire aiguë fait la gravité de cette intoxication. À faible dose, il s'agit d'une hypovolémie vraie ou relative, alors qu'à fortes doses, il s'agit d'un choc cardiogénique. Il existe de plus au cours des intoxications massives une vasodilatation artérielle. Il est donc nécessaire de recourir à une étude hémodynamique en cas de collapsus réfractaire au remplissage et aux faibles doses de catécholamines.

Bien que l'absorption digestive du méprobamate soit rapide aux doses thérapeutiques, elle est souvent ralentie aux doses massives, avec formation de conglomérat de comprimés dans l'estomac, expliquant l'allongement de la demi-vie du méprobamate (18 heures versus 10 heures). Le dosage est colorimétrique par reconnaissance de la fonction carbamate primaire, expliquant que le fébarbamate ne soit pas bien détecté. Les concentrations thérapeutiques sont de l'ordre de 100 à 200 µmol/L. Les troubles de conscience peuvent survenir à partir de 250 µmol/L et les troubles hémodynamiques au-delà de 450 µmol/L. Ces seuils traduisent un index thérapeutique faible, mais sont fonction de la présence éventuelle d'autres toxiques et de l'accoutumance du patient.

Le traitement des intoxications au méprobamate est d'abord symptomatique. La décontamination digestive peut être indiquée, même de façon retardée chez un patient intubé, si il est toujours en phase d'absorption avec ascension des concentrations. L'efficacité de l'épuration extrarénale n'est pas démontrée. Le traitement du collapsus comprend le remplissage vasculaire si hypovolémie et le recours aux catécholamines, sous surveillance des paramètres hémodynamiques si incompétence myocardique ou vasoplégie.

Barbituriques

Le tableau clinique d'intoxication barbiturique dépend de la rapidité d'action du produit ingéré, qui est fonction de sa liposolubilité. Les barbituriques rapides (sécobarbital, pentobarbital) représentaient autrefois un cause majeure de mort toxique préhospitalière, par dépression respiratoire. Le retrait de ces spécialités utilisées comme somnifère a permis de réduire la mortalité de l'intoxication aiguë.

Le coma induit par le phénobarbital est souvent précédé par une période pseudo-ébrieuse. Il est calme, hypotonique avec abolition des réflexes ostéotendineux (*voir* paragraphe « Syndrome de myorelaxation »). L'électro-encéphalogramme montre des grandes ondes lentes non réactives séparées, dans les formes graves, par des périodes de silence électrique. L'hypothermie est souvent présente et sa profondeur doit être prise en compte dans l'évaluation pronostique. Des complications y sont associées : lésions cutanées aux points de pression, rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë, embolie pulmonaire et pneumonie d'inhalation. Il existe une bonne corrélation entre la profondeur du coma et la barbitémie. Un coma profond aréactif s'observe pour une barbitémie de l'ordre de 400 µmol/L chez un sujet non traité.

Le traitement est d'abord symptomatique : intubation, ventilation mécanique, réchauffement progressif si hypothermie, remplissage vasculaire si hypotension, prévention des complications du décubitus... Le charbon activé en doses répétées diminue de façon significative la demi-vie d'élimination du phénobarbital par dialysance gastro-intestinale. La diurèse alcaline augmente légèrement la clairance du phénobarbital, mais son intérêt est débattu. L'épuration extrarénale n'est indiquée qu'en cas d'intoxication massive : l'hémodialyse augmente la clairance de 25 à 50 mL/min et l'hémoperfusion sur charbon à 60 mL/min.

Antidépresseurs tricycliques

Bien qu'en baisse en raison de la prescription désormais plus large des antidépresseurs non tricycliques, ces intoxications n'ont pas disparu. Certains antidépresseurs y sont apparentés par leur toxicité cardiaque, comme la maprotiline (Ludiomil®) ou la miansérine (Athymil®) qui ont une structure tétracyclique. Le tableau neurologique est variable et associe trouble de conscience, crises convulsives, myoclonies et syndrome pyramidal. Le tableau d'encéphalopathie s'accompagne de signes anticholinergiques (*voir* paragraphe « Syndrome anticholinergique »). Le réveil progressif des patients est le plus souvent marqué par une phase de confusion et d'agitation avec propos incohérents. La gravité de l'intoxication est liée à l'intensité des troubles cardiovasculaires. Il peut s'agir, pour les faibles doses, d'une tachycardie sinusale liéé aux effets anticholinergiques. Pour des doses supérieures ou égales à 1,5 g, des troubles de conduction liés à la cardiotoxicité des tricycliques par effet stabilisant de membrane peuvent apparaître (*voir* paragraphe « Effet stabilisant de membrane »). Il peut s'y associer une action inotrope négative, responsable d'hypotension, d'insuffisance circulatoire pouvant conduire à l'arrêt cardiaque. Les critères de mauvais pronostic sont la présence de troubles de la conscience, d'une dépression respiratoire, de convulsions, d'un élargissement du QRS supérieur ou égal à 100 ms et d'une hypotension. Les tests de dépistage immuno-enzymatique restent peu spécifiques et nécessitent une confirmation par un dosage en chromatographie.

Le traitement est d'abord symptomatique associé à une décontamination gastro-intestinale, en respectant ses contre-indications. Les convulsions sont généralement contrôlées par les BZD mais nécessitent l'intubation du patient. L'apport massif de sels de sodium (bicarbonates de sodium molaire : 250 mL + 2 g de KCl, en perfusion sur 30 minutes, qui peut être renouvelé sans dépasser 750 mL) est utile pour faire régresser les troubles de conduction intraventriculaire, dans les cas les plus sévères, comportant un retentissement hémodynamique. En cas de choc, il faut recourir aux catécholamines adaptées au monitorage hémodynamique voire à l'assistance circulatoire si le choc est réfractaire aux traitements pharmacologiques. Le bénéfice de la perfusion IV d'émulsions lipidiques a été suggéré dans quelques cas d'intoxication aux imipraminiques [36].

Inhibiteurs de la recapture présynaptique de la sérotonine

Avec un index thérapeutique bien meilleur que les antidépresseurs tricycliques, cette famille d'antidépresseurs est surtout à l'origine de syndrome sérotoninergique (*voir* paragraphe « Syndrome sérotoninergique ») et de convulsions. La cardiotoxicité est limitée à l'allongement du QT avec risque de torsades de pointe (citalopram, notamment) et exceptionnellement troubles conductifs intraventriculaires (venlafaxine à très fortes doses). Devant une fièvre, il faut se poser la question de son origine sérotoninergique éventuelle et ne pas l'attribuer facilement à une inhalation pulmonaire, car il existe alors un risque d'évolution vers la défaillance d'organes et un traitement spécifique peut se révéler utile.

Le traitement est symptomatique et peut comporter des BZD. En cas d'hyperthermie menaçante, de coma associé à une hypertonie et notamment à un trismus, une curarisation après sédation et ventilation contrôlée peut se justifier. Plusieurs antidotes ont été proposés pour traiter le syndrome sérotoninergique grave dont le propranolol, la chlorpromazine et le dantrolène, sans preuves formelles d'efficacité ; mais c'est la cyproheptadine qui semble la plus efficace.

Lithium

Le lithium est utilisé dans le traitement de la psychose maniaco-dépressive. Son élimination rénale est parallèle à celle du sodium et donc diminuée et à l'origine de surdosages, par le régime hyposodé, la déshydratation, l'hypovolémie, l'insuffisance cardiaque et

rénale, l'action de médicaments tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les diurétiques thiazidiques et les neuroleptiques. La gravité du tableau clinique dépend du type d'intoxication : intoxication aiguë, surdosage ou intoxication sur un traitement chronique, car elle est dépendante de la distribution (lente et retardée) du lithium vers le compartiment intracellulaire cérébral. Les concentrations sériques thérapeutiques sont comprises entre 0,8 et 1,2 mmol/L. Il n'existe cependant pas de très bonne corrélation entre la sévérité de l'intoxication et la concentration plasmatique.

Les principaux symptômes sont neurologiques : désorientation, somnolence, dysarthrie, tremblements, myoclonies, convulsions, hypertonie, encéphalopathie et signes pyramidaux. Les patients présentent fréquemment une diarrhée, source de déshydratation. De rares cas de troubles de conduction auriculoventriculaire ou intraventriculaire ont été rapportés. L'hypotension est souvent en relation avec une hypovolémie. L'insuffisance rénale est souvent fonctionnelle, mais il existe un risque de diabète insipide néphrogénique. Le traitement est symptomatique : intubation ventilation mécanique si encéphalopathie ou convulsions répétées, réhydratation si insuffisance rénale fonctionnelle... La diurèse saline favorise l'élimination rénale du lithium et l'indication de l'hémodialyse est discutée selon des critères cliniques (coma, convulsions) et cinétiques (prolongation de la demi-vie par une insuffisance rénale), en présence de concentrations élevées de lithium (environ 3,5 mmol/L pour une intoxication aiguë sur chronique) [3].

Neuroleptiques

Le tableau clinique du surdosage est fonction des propriétés prédominantes de la molécule. Les anti-histaminiques donnent un tableau anticholinergique, pouvant comporter agitation, mydriase, rougeur du visage, tremblement des extrémités, myoclonies, sécheresse buccale, tachycardie, rétention d'urine, et peuvent entraîner un coma et des convulsions. Les antiparkinsoniens sont à l'origine d'un syndrome extrapyramidal et de convulsions. Les neuroleptiques à chaîne aliphatique provoquent un coma calme, hypotonique, souvent prolongé, qui s'accompagne de myosis serré, de vasoplégie avec hypotension (effet alphabloquant) et d'hypothermie. Les neuroleptiques pipérazinées entraînent des comas hypertoniques, avec un risque de troubles de conduction auriculo- ou intraventriculaire par effet stabilisant de membrane, comme pour la thioridazine (Melleril®). Il faut distinguer le syndrome malin des neuroleptiques qui survient au cours des traitements prolongés. Il associe fièvre élevée, hypertonie, insuffisance rénale aiguë, et plus tardivement troubles de la conscience et collapsus. L'hypertonie s'accompagne d'une rhabdomyolyse dont témoigne l'élévation des CPK et de la kaliémie et peut mettre rapidement en jeu le pronostic vital.

La méthode de dépistage des phénothiazines dans les urines est colorimétrique. En raison de leur métabolisme extensif, de la diversité et de la parenté structurale des phénothiazines, il n'existe pas de méthode de dosage spécifique. Possédant une structure tricyclique, les phénothiazines croisent fortement avec les anticorps utilisés pour la détection des antidépresseurs tricycliques.

Le traitement est symptomatique associé à une décontamination intestinale précoce en respectant ses contre-indications. L'association d'un collapsus et de troubles de conduction intraventriculaire nécessite l'administration de bicarbonate de sodium hypertonique. Le traitement du syndrome malin des neuroleptiques repose sur la correction des troubles hydro-électrolytiques et pour l'hypertonie, le dantrolène (1 mg/kg IV, jusqu'à une dose totale cumulée de 10 mg/kg) voire la bromocriptine.

Acide valproïque

Les symptômes sont neurologiques (confusion, somnolence, encéphalopathie, crises convulsives) pouvant aller jusqu'au coma pour des doses supérieures ou égales à 20 mg/kg. En cas de coma profond avec anomalies des réflexes du tronc cérébral, une imagerie est nécessaire en raison du risque d'œdème cérébral. Des dysnatrémies sont possibles. Une hyperlactatémie peut s'observer, indépendamment des convulsions ou d'un état de choc. La physiopathologie est complexe et est liée à un blocage du transport de la L-carnitine dans la mitochondrie. En l'absence de L-carnitine, il existe une déviation du métabolisme de l'acide valproïque vers une oxydation avec production de dérivés hépatotoxiques et d'une hyperammoniémie. Une insuffisance hépatique avec stéatose microvésiculaire est exceptionnelle. Une hyperammoniémie peut s'observer mais son implication dans la survenue de l'encéphalopathie n'a jamais été établie. Il n'existe pas de très bonne corrélation entre les concentrations plasmatiques et l'intensité des signes neurologiques ; néanmoins toutes les formes graves avec atteinte métabolique n'ont été observées que pour des concentrations plasmatiques supérieures à 850 mg/L. Le traitement est symptomatique, associé à une décontamination gastro-intestinale, en respectant ses contre-indications. En cas d'hyperlactatémie, d'atteinte métabolique, d'œdème cérébral, voie de concentrations plasmatiques d'acide valproïque supérieure à 850 mg/L, il est justifié d'administrer l'antidote, la L-carnitine, même si son bénéfice n'a jamais été établi de façon définitive dans un essai contrôlé. La posologie est la suivante : 100 mg/kg/j en perfusion de 4 à 8 heures pendant 1 à 3 jours.

Carbamazépine

La carbamazépine est apparentée aux antidépresseurs tricycliques et les signes cliniques de l'intoxication aiguë y ressemblent. Les effets cardiovasculaires sont inconstants, mais peuvent traduire un effet stabilisant de membrane (*voir* paragraphe « Effet stabilisant de membrane »). Les signes neurologiques sont un coma de profondeur variable, des convulsions, des mouvements choréoathéotosiques ou dystoniques, une ataxie et un nystagmus. En raison de sa structure tricyclique, la carbamazépine croise fortement avec les tests de dépistage des antidépresseurs tricycliques. Il n'existe pas de très bonne corrélation entre gravité clinique de l'intoxication et concentration plasmatique. Le traitement est symptomatique, associé à une décontamination gastro-intestinale, en respectant ses contre-indications. Chez un patient intubé et ventilé, l'administration répétée de charbon activé est utile comme moyen d'épuration en raison du cycle entéro-hépatique de la carbamazépine.

Opioïdes

L'intoxication aiguë aux opiacés est en général due à un surdosage ou au mésusage chez un toxicomane. Elle peut aussi résulter d'un surdosage avec un risque particulier chez l'insuffisant respiratoire

chronique ou l'insuffisant hépatique. Le tableau typique associe coma, bradypnée (fréquence respiratoire < 12/min.) et myosis serré en tête d'épingle (*voir* paragraphe « Syndrome opioïde »). La cyanose traduit l'intensité de l'hypoxie. Un œdème aigu lésionnel du poumon est possible, mais de mécanisme mal élucidé. Les pneumonies d'inhalation sont très fréquentes. L'existence d'une complication respiratoire doit être suspectée chaque fois qu'il existe une polypnée ou que persiste une cyanose sous oxygène. Les opiacés naturels sont détectés dans les urines par un dépistage immuno-enzymatique de routine. L'identification définitive de l'opioïde en cause nécessite une méthode spécifique chromatographique. Les intoxications aiguës par le dextropropoxyphène, désormais retiré du marché, peuvent se compliquer, outre des manifestations précédentes, d'un coma convulsif, d'une dépression respiratoire intense, d'un choc cardiogénique avec troubles de l'excitabilité cardiaque (bigéminisme, fibrillation ventriculaire) ou de la conduction par effet stabilisant de membrane (bloc intraventriculaire ou auriculoventriculaire) et d'hypoglycémie. Les intoxications par le tramadol, en augmentation depuis le retrait du dextropropoxyphène, peuvent également être responsables de convulsions, de syndrome sérotoninergique, et exceptionnellement, à doses massives, d'un effet stabilisant de membrane avec état de choc et arythmie ventriculaire.

L'antidote est la naloxone, un antagoniste pur des récepteurs mu opiacés. La durée d'action de la naloxone est courte (30 minutes environ), en comparaison aux morphinomimétiques (morphine : 4 heures, méthadone : 25 heures), exposant au risque d'apnée secondaire. À l'inverse, l'injection de trop fortes doses de naloxone peut être responsable d'un syndrome de sevrage brutal. L'absence de réveil du patient doit faire suspecter une prise associée de psychotropes ou un coma postanoxique. Les manifestations d'intoxication à la buprénorphine ne sont pas réversées par les faibles doses de naloxone en raison de sa forte affinité pour ses récepteurs [8].

Cocaïne et ecstasy

L'intoxication aiguë par la cocaïne associe des signes neurologiques et cardiovasculaires, avec un risque élevée de décès subit. On peut observer un syndrome adrénergique (*voir* paragraphe « Syndrome adrénergique »), un infarctus du myocarde lié à une vasoconstriction coronaire, un accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique lors d'une poussée d'hypertension artérielle, une dissection aortique, un œdème pulmonaire lésionnel, des crises convulsives, une agitation, un délire de type psychotique, un coma, une hyperthermie et une rhabdomyolyse. Le risque de mort subite est majorée par la consommation simultanée d'éthanol et de cocaïne qui aboutit à la formation hépatique du cocaéthylène, avec un fort potentiel d'inhibition des canaux sodiques.

Le traitement est symptomatique. On préférera le labétolol (Trandate®) pour ses propriétés alpha- et bêtabloquantes aux autres bêtabloquants qui peuvent aggraver la vasoconstriction coronaire et induire une hypertension paradoxale due à une stimulation alpha-adrénergique prédominante. Les états d'agitation sont traités des benzodiazépines. Il faut exclure la présence de sachets de cocaïne dans l'intestin (*bodypackers*) dont l'élimination peut nécessiter des laxatifs (huile de paraffine) voire une laparotomie en cas de suspicion de rupture ou de syndrome occlusif. La confirmation d'une intoxication est obtenue par la recherche de métabolites urinaires, les dosages sanguins n'offrant pas d'intérêt, en raison de la demi-vie courte.

L'ecstasy ou 3,4-méthylène-dioxyméthamphétamine (MDMA) est un dérivé des amphétamines utilisés dans les *rave parties*. Elle peut être responsable d'une perte d'appétit, de bouche sèche, d'une tachycardie, d'une tension des machoires, de sueurs et moiteur des mains, de troubles de la concentration, d'une insomnie, ... Des décès ont été rapportés, sans relation apparente avec un surdosage. Le tableau clinique est celui d'une hyperthermie maligne associée à des convulsions, une rhabdomyolyse, une coagulopathie, une insuffisance rénale aiguë et une hépatite cytolytique. Ces troubles surviennent chez des sujets jeunes sans antécédents à la suite d'une danse soutenue. La physiopathologie fait intervenir un syndrome sérotoninergique avec hyperproduction de chaleur et impossibilité de l'éliminer (comme un coup de chaleur). Le traitement est symptomatique avec sédation et refroidissement externe. Le MDMA peut être dosé dans le sang et les urines.

Aspirine

Au cours de l'intoxication aiguë, les manifestations neurosensorielles (bourdonnements d'oreille, vision trouble, vertiges et hypoacousie) précèdent les troubles de conscience chez l'adulte. Chez l'enfant, en revanche, les troubles de conscience, les convulsions ou les signes d'hypertension intracrânienne sont plus fréquents et sont en rapport avec l'acidose et la concentration tissulaire plus grande en salicylés. L'hyperpnée traduit la stimulation directe des centres respiratoires et induit une alcalose respiratoire avec fuite urinaire des bicarbonates. Des troubles digestifs avec épigastralgies, nausées, vomissements sont possibles. Dans les formes les plus graves, un œdème pulmonaire lésionnel peut apparaître. À la phase précoce de l'intoxication, existe une alcalose respiratoire par stimulation directe des centres respiratoires, puis apparaît une acidose métabolique qui peut être intense chez l'enfant. Elle est secondaire à la fuite rénale de bicarbonates durant la phase d'alcalose respiratoire, à l'hypercatabolisme, à l'inhibition de certaines enzymes du cycle de Krebs entraînant une hyperlactacidémie, une hyperpyruricémie, une cétonurie et à la rétention d'acides due à l'insuffisance rénale. Une hyperglycémie, des anomalies de la crase sanguine sont constantes. La déshydratation se manifeste par une hypernatrémie avec élévation de l'osmolarité plasmatique.

Le dépistage des salicylés dans les urines qui doivent être alcalines, se fait par une réaction colorée au perchlorure de fer (Phenistix®), qui permet également un dosage rapide en spectrophotométrie. Le dosage sanguin s'effectue par chromatographie ou par méthode immunologique. Les facteurs de mauvais pronostic sont une dose supposée ingérée élevée, un âge inférieur ou égal à 5 ans, une concentration plasmatique de salicylés supérieure ou égale à 6,25 mmol/L à la 6e heure après l'ingestion (sur le diagramme de Done), la présence de troubles de conscience et l'intensité de l'acidose métabolique.

En cas de surdosage massif, l'absorption peut être prolongée sur plusieurs heures, surtout en cas d'ingestion postprandiale. La réabsorption tubulaire est diminuée par alcalinisation des urines. La correction du déficit en base est assurée par l'apport de sérum bicarbonaté à 14 ‰, sous la surveillance répétée de l'ionogramme sanguin. On y associe des mesures symptomatiques (hydratation,

ventilation mécanique si troubles de conscience ou convulsions...). L'épuration rénale des salicylés est assurée par la diurèse alcaline maintenant un pH urinaire au-delà de 8 [31]. L'épuration extrarénale ne se discute que pour des salicylémies supérieures ou égales à 1000 mg/L (6,25 mmol/L) chez l'adulte ou supérieures ou égales à 500 mg/L (3,12 mmol/L) chez l'enfant, en présence d'une acidose importante non corrigible et de troubles neurologiques ou d'une insuffisance rénale.

Paracétamol

La gravité de l'intoxication par le paracétamol est liée au possible risque de survenue retardée d'une hépatite cytolytique dont la sévérité est dépendante de la dose ingérée [14]. Ce risque existe à partir de 200 mg/kg, soit 10-15 g chez l'adulte et augmente en cas d'induction enzymatique du cytochrome P450 2E1, d'alcoolisme chronique ou de déplétion en glutathion (dénutrition, antirétroviraux...). Le métabolisme activateur sous l'influence d'une mono-oxygénase à cytochrome P450 aboutit à la production d'un métabolite potentiellement toxique, la N-acétyl-benzoquinoneimine. Aux doses toxiques, la capacité de détoxication est dépassée induisant l'apparition de radicaux libres responsables d'une nécrose des hépatocytes. La N-acétylcystéine permet d'accroître la synthèse de glutathion en fournissant des groupements sulfhydryles et en neutralisant les radicaux libres.

À la phase précoce, le patient est asymptomatique ou présente des manifestations digestives peu intenses. La conscience est en règle générale normale. Cette symptomatologie faussement rassurante ne préjuge pas d'une évolution secondaire défavorable. C'est à ce stade, asymptomatique, que l'administration de l'antidote, la N-acétylcystéine, doit intervenir, sans attendre les résultats des analyses toxicologiques. Les deux facteurs pronostiques sont la dose supposée ingérée et la paracétamolémie. Le dosage doit être fait en urgence devant toute suspicion d'intoxication car il a une valeur à la fois diagnostique et pronostique. Il est interprété selon le délai écoulé depuis l'ingestion sur le nomogramme de Rumack-Matthew. Celui-ci n'est utilisable qu'à partir de la 4^{e} heure après la date d'ingestion supposée et ne tient pas compte de facteurs de sensibilité individuelle. Il ne peut être utilisé lorsque l'heure d'ingestion n'est pas connue, ce qui est le cas des intoxications polymédicamenteuses avec coma. La prudence consiste alors à administrer une cure complète de N-acétylcystéine. Le schéma de prescription pour la voie veineuse est le suivant : dose de charge de 150 mg/kg dilué dans 500 mL de sérum glucosé à 5 % en 60 minutes, suivi de 50 mg/kg (même dilution) en 4 heures puis de 100 mg/kg (même dilution) en 16 heures. La voie orale est parfaitement efficace, peu coûteuse, facilitée par un jus de fruit mais limitée par les vomissements : elle est rarement utilisée en France. En cas d'intoxication massive, il paraît légitime de poursuivre l'administration à la dose de 300 mg/kg/j en perfusion continue jusqu'à disparition du paracétamol du plasma. Les effets secondaires sont rares, à type d'urticaire ou de bronchospasme, dont la survenue est favorisée par l'administration rapide de la dose de charge.

En l'absence de traitement efficace, les symptômes apparaissent 16 à 24 heures après l'ingestion : vomissements, épigastralgies, anorexie, hépatite cytolytique, signes d'insuffisance hépatocellulaire (asterixis, encéphalopathie hépatique), chute du taux de prothrombine et du facteur V. Le pic de transaminases se situe vers le 3^{e} jour, sans valeur pronostique. Les formes sévères d'intoxication peuvent s'accompagner d'une acidose lactique, d'une hyperamylasémie et d'une insuffisance rénale par tubulopathie. Une hyperlactatémie supérieure à 3,5 mmol/L malgré un remplissage adapté est prédictif d'une évolution vers l'insuffisance hépatique grave. En cas d'hépatite fulminante (encéphalopathie, TP < 30 % avec facteur V < 30 %, acidose lactique, insuffisance rénale), un contact avec un centre de transplantation hépatique doit être pris précocement [3]. Les facteurs de pronostic défavorable (critères du King's Hospital) sont un pH artériel inférieur à 7,30, un facteur V inférieur à 5 %, une créatininémie supérieure ou égale à 300 µmol/L, et une encéphalopathie hépatique de grade III ou IV. L'évolution vers une insuffisance hépatocellulaire doit faire discuter l'indication d'une transplantation hépatique, même si la régénération hépatique totale est le plus souvent de règle en quelques semaines. Des techniques de support hépatique (Mars®, Elad®) peuvent être mises en œuvre en attendant la transplantation.

Digitaliques

L'intoxication aiguë aux digitaliques résulte aujourd'hui essentiellement d'un surdosage en digoxine chez un sujet âgé en insuffisance rénale que d'une ingestion massive à but suicidaire. Les manifestations initiales sont l'apparition quasi-constante de troubles digestifs (80 %), avec nausées, vomissements, voire plus rarement diarrhée et douleurs abdominales. Les signes neurosensoriels et notamment visuels (vision floue, photophobie, dyschromatopsie, scotomes scintillants) sont précoces mais inconstants. Des complications neuropsychiatriques ont été rapportées, surtout chez le sujet âgé : confusion mentale, céphalée, asthénie, myalgies, agitation, angoisse précoce voire véritable accès de délire aigu de type psychotique. Les anomalies cardiovasculaires apparaissent à partir de la 6^{e} heure. La pression artérielle est longtemps conservée, en raison d'un tonus sympathique vasoconstricteur. Les troubles ECG sont liés à l'inhibition de l'ATPase membranaire, avec augmentation de l'automaticité des fibres de Purkinje, baisse de la vitesse de conduction et de la période réfractaire effective des cellules atriales et ventriculaires et déplétion potassique intracellulaire. Il s'agit de troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, de troubles de l'automatisme (ESV bigéminées, polymorphes voire bidirectionnelles, rythme jonctionnel accéléré, foyers ectopiques ou phénomènes de réentrée) et de troubles de la repolarisation (ondes T aplaties voire négatives, abaissement du point J avec sous-décalage du segment ST sous la forme d'une cupule à concavité supérieure, raccourcissement du segment QT...). Les décès surviennent dans les suites de fibrillation ventriculaire (65 % des cas), d'asystole prolongée (25 %) ou d'insuffisance circulatoire sévère (10 %). L'hyperkaliémie est un signe constant d'intoxication grave. Elle doit néanmoins être interprétée aussi selon la fonction rénale. Les facteurs pronostiques reconnus pour l'intoxication aux digitaliques sont : un âge supérieur ou égal à 55 ans, le sexe masculin, une cardiopathie préexistante, la survenue d'un bloc auriculoventriculaire quels que soient son degré et l'existence d'une hyperkaliémie (≥ 4,5 mmol/L).

Le diagnostic doit être évoqué chez tout sujet âgé traité par digoxine et consultant pour des troubles cardiaques. La confirmation se fait par la mesure de la concentration plasmatique

du digitalique, selon une méthode immunologique spécifique, sensible et réalisable en moins d'une heure. Le résultat ne doit cependant pas retarder la mise en route de l'immunothérapie, si l'indication est posée. Les concentrations toxiques de digoxine sont supérieures ou égales à 2,5 nmol/L (1,95 ng/mL) et celles de digitoxine sont supérieures ou égales à 30 nmol/L (23 ng/mL).

Le traitement par les fragments Fab d'anticorps spécifiques antidigoxine s'est substitué à l'entraînement électrosystolique, modifiant le pronostic de l'intoxication [37]. Le patient intoxiqué doit être hospitalisé en réanimation avec monitorage cardiaque continu. Une décontamination gastro-intestinale peut être effectuée en cas d'ingestion massive chez un patient vu dans les 2 heures suivant l'ingestion, en respectant les contre-indications. La digitoxine peut justifier de doses répétées de charbon, cependant, son effet émétisant rend souvent difficile la tolérance d'une telle mesure. Toutes les anomalies ioniques doivent être corrigées avec prudence. L'hyperkaliémie ne répond pas aux mesures médicales habituelles : sa correction ne modifie pas le pronostic de l'intoxication et ne peut être obtenue qu'avec les Fab. En cas de bradycardie, il faut administrer rapidement de l'atropine (1 mg en IV, en le répétant si nécessaire). L'objectif est de maintenir une activité suffisante pour éviter l'asystole ou la survenue de troubles du rythme ventriculaire d'échappement. Les anti-arythmiques sont en général inefficaces voire dangereux. Les inotropes doivent être évités.

Le principe de l'immunotoxicothérapie est la redistribution du toxique loin de ses cibles à l'aide de fragments Fab d'anticorps spécifiques, suivi d'une neutralisation dans le compartiment sanguin puis d'une élimination des complexes Fab-toxiques. La correction de l'hyperkaliémie et des anomalies ECG est obtenue en 1 à 4 heures. Les indications du traitement de neutralisation équimolaire ou du traitement prophylactique semi-molaire sont bien définies (Tableau 98-XI). Le calcul de la quantité Q de flacons de Fab à administrer se fait à partir de la concentration plasmatique ou de la dose supposée ingérée de digitalique. Le traitement est coûteux mais l'intérêt bénéfice/coût pour la prise en charge médicale globale est favorable. Les effets secondaires sont rares, et notamment les réactions d'hypersensibilité (environ 0,8 % des cas), survenant plus fréquemment en cas d'atopie sous-jacente. Après une neutralisation semi-molaire, la récurrence des signes d'intoxication ou redigitalisation spontanée est possible après 1-4 jours, particulièrement pour la digitoxine. Elle est annoncée par la réapparition des nausées et des vomissements et peut conduire à des arythmies qui nécessitent l'administration de la dose complémentaire.

Tableau 98-XI Indications des Fab antidigoxine pour les intoxications aiguës aux digitaliques.

Indications de neutralisation curative ou équimolaire
Si présence d'un seul des facteurs suivants
Arythmies ventriculaires (fibrillation ou tachycardie ventriculaire)
Bradycardie sévère ≤ 40/min résistante à l'atropine
Kaliémie ≥ 5,5 mmol/L
Infarctus mésentérique
Choc cardiogénique
Indications de neutralisation prohpylactique ou semi-molaire
Si présence de 3 des facteurs suivants
Sexe masculin
Antécédents cardiovasculaires
Âge ≥ 55 ans
Bloc auriculoventriculaire quel qu'en soit le degré
Bradycardie ≤ 50/min résistante à l'atropine
Kaliémie ≥ 5,0 mmol/L

Le nombre de flacons d'antidote est fonction de la quantité de digitalique à neutraliser, estimée par :

• La dose supposée ingérée de digitalique :

$Q = QSI \cdot F$ Avec : **Q** : quantité estimée de digitalique présente dans l'organisme (en mg) ; **QSI** : quantité supposée ingérée (en mg) ; **F** : biodisponibilité : 0,6 pour la digoxine et 1 pour la digitoxine

• La concentration plasmatique du digitalique :

$Q = DG \cdot VD \cdot P \cdot 10^{-3}$ Avec : **DG** : concentration plasmatique en digitalique (en ng/mL) * ; **VD** : volume de distribution du digitalique : 5,61 L/kg pour la digoxine et 0,56 L/kg pour la digitoxine ; **P** : poids du patient (en kg)

* Facteurs de conversion : DG (nmol/L) × 0,765 = DG (ng/mL) pour la digitoxine ; (nmol/L) × 0,781 = DG (ng/mL) pour la digoxine.

Bêtabloquants

Les bêtabloquants sont des antagonistes spécifiques des catécholamines au niveau des récepteurs bêta-adrénergiques. Certains bêtabloquants ont une activité sympathomimétique intrinsèque (acébutolol, alprénolol, oxprénolol, penbutolol, pindolol, practolol), d'autres ont un effet stabilisant de membrane (propranolol, acébutolol, alprénolol, oxprénolol, bétaxolol, labétalol). De nombreux bêtabloquants ont une grande liposolubilité (propranolol, métaprolol, labétalol, alprénolol) et donc des effets sur le système nerveux central et sur le métabolisme hépatique. Les bêtabloquants cardiosélectifs (practolol, bétaxolol, métoprolol, acébutolol, aténolol) perdent cette sélectivité à forte dose.

L'intoxication peut être asymptomatique, mais généralement ce sont les symptômes cardiovasculaires qui dominent le tableau. L'ECG montre le plus souvent une bradycardie sinusale à QRS fins. Mais il peut exister un bloc sino-auriculaire ou auriculoventriculaire. Les troubles de la conduction intraventriculaire (QRS larges) sont possibles en cas d'effet stabilisant de membrane (*voir* paragraphe « Effet stabilisant de membrane »). Un allongement du segment QT avec risque de torsades de pointe est observé avec le sotalol. L'hypotension artérielle voire le collapsus résultent d'une baisse de la contractilité myocardique. Dans le cas du labétalol s'y ajoute une vasodilatation artérielle en raison de son effet alphabloquant. Un coma, des convulsions, une dépression respiratoire, une hypoglycémie, une hyperkaliémie ont également été rapportés, en dehors de collapsus.

Le traitement de l'intoxication sera adapté à la gravité des troubles cardiovasculaires [25]. La surveillance de la pression artérielle et de l'ECG est suffisante chez les patients asymptomatiques. L'absence d'accélération de la fréquence cardiaque sous atropine (0,5 mg) confirme le blocage des récepteurs adrénergiques. En cas d'intoxication par le sotalol, il convient d'accélérer la fréquence cardiaque par l'isoprénaline en raison du risque de torsade de

pointe. En cas d'hypotension, le remplissage doit être prudent. Si la bradycardie n'est pas très marquée, la dobutamine est préférée à l'isoprénaline. L'adrénaline est le traitement de choix s'il s'agit d'une prise de labétalol. Le glucagon en par voie veineuse directe (5 à 10 mg) puis en continu (2 à 5 mg/h) est efficace sur la pression artérielle mais son effet chronotrope est plus modéré. En cas de bradycardie réfractaire ou de troubles importants de la conduction auriculoventriculaire sans atteinte de la fonction inotrope, la mise en place d'un entraînement électrosystolique peut être nécessaire. Le bénéfice de la perfusion IV d'émulsions lipidiques a été suggéré dans quelques cas cliniques d'intoxication au propranolol [36]. En cas de choc réfractaire aux catécholamines, il faut rapidement discuter une assistance circulatoire.

Inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques sont des anti-arythmiques de classe 4 de Vaughan-Williams, aux propriétés anti-angineuses, anti-hypertensives et anti-arythmiques et inotropes négatives. Certains ont un tropisme vasculaire prédominant (nifédipine, nicardipine, prénylamine, perhexilline) et d'autres un tropisme cardiaque (diltiazem, verapamil, bepridil). Au cours d'une intoxication aiguë, ils tendent à perdre leur spécificité d'action et ont une demi-vie augmentée (à environ 48 heures).

Les manifestations cliniques sont neurologiques (asthénie, confusion et convulsions), digestives (nausées, vomissements et hypoglycémie) et surtout cardiovasculaires (hypotension, troubles du rythme et de la conduction). Le collapsus résulte d'un ralentissement de la fréquence cardiaque associée à une baisse de la contractilité myocardique, d'une vasodilatation artérielle et d'une hypovolémie vraie ou relative. Une étude hémodynamique peut être utile à la compréhension des différents mécanismes associés responsables de l'état de choc et pour l'adaptation du traitement.

La décontamination digestive se fait en respectant ses contre-indications. Le remplissage prudent peut être nécessaire. L'isoprénaline est utilisée lors des bradycardies, l'adrénaline devant l'association bradycardie-hypotension et la noradrénaline pour le traitement des intoxications par les vasodilatateurs artériels prédominant. L'effet du calcium intraveineux est inconstant, il mérite d'être essayé en cas de collapsus. L'insuline euglycémique (1 UI/kg IV bolus suivi de 0,5 à 1 UI/kg/h avec perfusion de glucosé hypertonique) a été proposée avec des cas d'amélioration spectaculaire, mais son efficacité n'est pas constante [38]. Des thérapeutiques spécifiques font actuellement l'objet d'évaluation. Le bénéfice de la perfusion IV d'émulsions lipidiques a été suggéré dans quelques cas cliniques [36]. En cas de choc réfractaire aux catécholamines, il faut rapidement discuter une assistance circulatoire.

Chloroquine

La gravité de cette intoxication est liée aux conséquences circulatoires de l'effet stabilisant de membrane de la chloroquine. Le tableau initial est souvent faussement rassurant car un arrêt cardiocirculatoire peut survenir de façon précoce et brutale. L'évaluation de la dose ingérée est fiable car le patient est souvent conscient. Une dose supérieure ou égale à 5 g est mortelle en l'absence de traitement. Les troubles neurosensoriels (baisse de l'acuité visuelle, vision floue, acouphènes, vertiges) ont valeur d'alarme. Les vomissements sont fréquents : précoces, ils peuvent diminuer la quantité de chloroquine réellement absorbée ; tardifs, ils exposent au risque d'inhalation. L'ECG montre des troubles de la repolarisation (aplatissement précoce des ondes T), un allongement du segment QT, un élargissement de la durée de QRS (*voir* paragraphe « Effet stabilisant de membrane »). Les troubles du rythme s'expriment sous forme de torsades de pointe, de tachycardie ventriculaire, de fibrillation ventriculaire voire d'asystole. L'hypotension est liée à l'effet inotrope négatif et vasodilatateur artériel de la chloroquine. Les formes graves s'accompagnent d'hypoxie secondaire à un œdème pulmonaire lésionnel d'apparition retardée. L'hypokaliémie, parfois très profonde, est liée à un mécanisme de transfert et doit donc être respectée pour éviter les conséquences d'une hyperkaliémie, lors de l'élimination de la chloroquine. Trois paramètres permettent d'évaluer la gravité d'une intoxication à l'admission : la dose supposée ingérée (≥ 4 g), la baisse de la pression artérielle systolique (≤ 100 mmHg), et l'élargissement des QRS (> 0,10 s) [35]. Il existe une relation initiale assez étroite entre la concentration mesurée sur sang total et la gravité de l'intoxication [39]. On peut considérer que les troubles cardiaques graves sont fréquents au-dessus de 12 µmol/L, et, que sans traitement, le décès est constant au-dessus de 25 µmol/L.

Le traitement des formes sévères doit débuter le plus précocement possible dès la phase pré-hospitalière et associe perfusion d'adrénaline IV à la dose de 0,25 µg/kg/min augmentée par paliers de 0,25 µg/kg/min, diazépam à la dose de 2 mg/kg IV en 30 minutes puis de 2 mg/kg en 24 heures, intubation et ventilation assistée [35]. Les bicarbonates de sodium molaire peuvent permettre de réduire un élargissement des complexes QRS. La persistance d'un collapsus sous adrénaline impose de pratiquer une étude hémodynamique qui montre le plus souvent une correction insuffisante de la baisse des résistances systémiques. En cas de choc réfractaire aux catécholamines, il faut rapidement discuter une assistance circulatoire.

Agents hypoglycémiants

Le surdosage accidentel ou volontaire en insuline, biguanides ou sulfamides hypoglycémiants est responsable d'accidents hypoglycémiques graves. La correction tardive de l'hypoglycémie peut entraîner le décès ou la survenue de lésions cérébrales définitives. L'administration de quantités importantes de glucose hypertonique est souvent requise pour les intoxications graves à l'insuline, nécessitant souvent la pose d'un cathéter central. Elle doit être prolongée, pour éviter les hypoglycémies retardées. Les sulfamides hypoglycémiants peuvent provoquer, en plus de l'hypoglycémie, une insuffisance rénale organique. En cas d'hypoglycémie répondant mal au resucrage, il convient d'administrer de l'octréotide (50 µg en sous-cutané, à répéter 2 à 3 fois par jour selon la glycémie) [40]. La metformine est responsable d'un tableau clinique associant acidose lactique et défaillance d'organes. Pour cette intoxication, il faut recourir, en plus des traitements symptomatiques et de l'alcalinisation, à une épuration extrarénale rapide et prolongée (environ 16 heures), en cas d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperlactatémie menaçante et croissante [33].

Éthylène glycol

L'éthylène glycol (EG) est utilisé comme antigel (liquide de refroidissement pour automobiles, circuits de réfrigération, chauffage central), comme adjuvant de préparations exposés

au gel (lave-vitres, produits phytosanitaires) ou comme solvant industriel et intermédiaire de synthèse chimique. Il s'agit d'un liquide visqueux incolore et de saveur sucrée. Les intoxications aiguës sont liées le plus souvent à une ingestion accidentelle (suite au déconditionnement de produits commerciaux), voire à une tentative de suicide ou une malveillance (substitut de boisson). L'EG est métabolisé dans le foie par l'alcool déshydrogénase (ADH) en glycolaldéhyde, puis par l'aldéhyde déshydrogénase en acide glycolique responsable de l'acidose métabolique et en acide oxalique qui précipite dans les tubules rénaux sous forme d'oxalate de calcium provoquant insuffisance rénale et hypocalcémie de déplétion.

Après un intervalle libre pouvant atteindre 6 à 12 heures, les troubles digestifs et neurologiques sont au premier plan : nausées, vomissements, ébriété, somnolence puis coma et convulsions. La biologie met en évidence une acidose métabolique à trou anionique élevé non expliqué par les lactates (*voir* paragraphe « Acidose métabolique à trou anionique augmenté »). Elle est responsable d'une polypnée de Kussmaul. Dans les 12 heures suivantes, apparaissent des symptômes cardiorespiratoires avec tachycardie, polypnée, œdème pulmonaire et état de choc pour les formes sévères. Le décès survient des suites d'une défaillance multiviscérale. Après la 24e heure, et en l'absence de traitement, apparaît une insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire.

Le diagnostic est suspecté devant l'existence d'une acidose métabolique à trou anionique élevée avec précocement un trou osmolaire. Il est confirmé par le dosage plasmatique d'EG. Le dosage des métabolites n'est pas de routine. La présence de cristaux biréfringeants d'oxalate de calcium dans les urines est un bon élément d'orientation.

Le traitement évacuateur par lavage gastrique n'a d'intérêt que s'il est institué dans l'heure suivant l'ingestion. Le charbon activé n'est pas actif. L'apport hydrique doit être important pour compenser la polyurie osmotique et maintenir la clairance rénale de l'EG. La perfusion de bicarbonate est nécessaire en cas d'acidose métabolique profonde. Le gluconate de calcium ne doit être utilisé qu'en cas d'hypocalcémie symptomatique, au risque de majorer la précipitation des cristaux d'oxalate de calcium. Le fomépizole (4 méthylpyrazole), inhibiteur compétitif de l'ADH, est l'antidote de 1e ligne [41], à préférer à l'éthanol, substrat compétitif de l'ADH, dont le maniement est difficile et les effets secondaires (ébriété, trouble de conscience et hypoglycémie) significatifs. La dose de charge est de 15 mg/kg suivie d'une dose d'entretien de 10 mg/kg toutes les 12 heures. Il peut s'administrer en IV ou en po. La durée du traitement est fonction des concentrations plasmatiques d'EG. Les effets secondaires sont rares et peu graves : nausées, vertiges, céphalées, réactions allergiques et éosinophilie, douleur au site d'injection et élévation transitoire des transaminases. L'hémodialyse est réservée aux cas d'intoxications graves avec insuffisance rénale aiguë [32].

Méthanol

Le méthanol est un alcool organique utilisé comme solvant, carburant (alcool à brûler) ou matière première (antigel) dans de nombreuses industries. Les intoxications aiguës peuvent se voir dans les suites d'ingestion à but suicidaire, par erreur chez l'alcoolique chronique en manque ou avec de l'alcool frelaté (intoxications collectives). Le méthanol est métabolisé dans le foie par l'ADH en formaldéhyde puis, par l'aldéhyde déshydrogénase, en acide formique. L'atteinte ophtalmologique est secondaire aux lésions cellulaires neurosensorielles et rétiniennes provoquées par les formates.

Après une période de latence de 12 à 24 heures, apparaissent des signes neurodigestifs (céphalées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie et faiblesse voire des troubles de la conscience) accompagnés d'une hyperventilation. Secondairement survient une atteinte ophtalmologique avec œdème papillaire, atteinte de la vision des couleurs et baisse de l'acuité visuelle qui évolue vers une cécité définitive. Les cas graves non traités risquent de provoquer un coma, une pancréatite aiguë et une défaillance cardiocirculatoire menant au décès. Le diagnostic est suspecté devant l'existence d'une acidose métabolique à trou anionique élevé avec trou osmolaire (*voir* paragraphe « Acidose métabolique à trou anionique augmenté »). Il est confirmé par le dosage plasmatique de méthanol.

Le traitement doit être institué le plus rapidement possible pour limiter l'atteinte de la vision. Le lavage gastrique n'est efficace que si le patient est vu dans l'heure. Le charbon activé est inutile. La perfusion de bicarbonate est nécessaire en cas d'acidose majeure. L'acide folinique (50 mg toutes les 6 heures en IV) pourrait limiter les lésions rétiniennes. Le fomépizole (4 méthylpyrazole), inhibiteur compétitif de l'ADH, est l'antidote de première ligne [41]. L'hémodialyse est réservée aux cas d'intoxications graves, selon les indications classiques suivantes : acidose métabolique majeure non corrigée par l'alcalinisation, présence de troubles visuels ou d'insuffisance rénale aiguë et, pour certains, méthanolémie supérieure ou égale à 0,5 g/L [32].

Paraquat

Le paraquat ou 1,1 diméthyl 4,4' bipyridylium est un herbicide largement utilisé. La dose létale minimale est de l'ordre de 35 mg/kg, ce qui correspond à environ 2 gorgées de produit dosé à 100 g/L. Après ingestion, le paraquat subit des réactions de réduction qui provoquent d'une part, la transformation d'O_2 moléculaire en anion superoxyde, à l'origine de lésions cellulaires par peroxydation des lipides membranaires et d'une déplétion en NADPH nécessaire au métabolisme oxydatif cellulaire. La cible du paraquat est le pneumocyte dont la destruction conduit à une alvéolite aiguë puis à une fibrose extensive.

Il existe trois phases au cours de l'intoxication aiguë au paraquat. Une phase initiale de lésions caustiques qui se traduit par des douleurs pharyngées, abdominales et une intolérance digestive. La réalisation d'une fibroscopie œsogastroduodénale précoce peut retrouver une œsophagite et une gastrite diffuse de mauvaise valeur pronostique. Suit une phase de cytolyse hépatique et d'insuffisance rénale aiguë à partir de la 12e heure, puis la phase de fibrose pulmonaire progressive entre le 4e et 10e jour, aboutissant progressivement au décès, des suites d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Chez les rares survivants, les lésions pulmonaires sont responsables d'une insuffisance respiratoire chronique restrictive. Dans les cas graves, le décès fait suite à une insuffisance circulatoire aiguë.

De nombreux facteurs pronostiques cliniques ont été décrits. L'ingestion et à un moindre degré la pénétration par des excoriations cutanées entraînent les lésions les plus sévères. Les formes suicidaires sont plus graves que les formes accidentelles, en raison de la plus grande quantité de produit ingéré. La dose supposée

ingérée influence le pronostic et la durée de l'évolution. L'état de réplétion gastrique influence le pronostic : l'ingestion à estomac vide est défavorable, alors que l'ingestion suivie d'un repas réduit la quantité biodisponible de paraquat. L'existence de manifestations cliniques précoces, telles que les troubles digestifs caustiques, les lésions endoscopiques gastriques précoces, l'insuffisance rénale aiguë organique et la cytolyse hépatique sont très péjoratifs. La concentration plasmatique de paraquat apporte un élément d'évaluation décisif. Le nomogramme de Proudfoot permet de séparer en fonction de la concentration plasmatique de paraquat mesurée par rapport à la date d'ingestion, les formes constamment mortelles des formes moins sévères.

La décontamination digestive complète est de mise, pour réduire au maximum la quantité absorbée. L'épuration extrarénale peut être indiquée pour des formes graves vues précocement. Aucun traitement pharmacologique n'a fait la preuve à ce jour d'une efficacité clairement démontrée. Néanmoins, l'association de cyclophosphamide et de corticoïdes à fortes doses a montré un bénéfice sur la survie dans les formes de gravité intermédiaire, dans plusieurs essais contrôlés [42] ; mais son bénéfice reste encore débattu. L'oxygène doit être introduit le plus tardivement possible pour réduire la production d'espèces réactives de l'oxygène. En cas de syndrome de détresse respiratoire aigu, l'inhalation de monoxyde d'azote (NO) a permis d'obtenir une stabilisation et des cas de survie. La transplantation pulmonaire s'est soldée en général par un échec dû à la longue rétention cellulaire du paraquat. Les seuls cas de succès ont été obtenus avec une transplantation unipulmonaire retardée, pour éviter la récidive de la fibrose sur le poumon greffé. La transplantation doit être considérée comme un traitement des séquelles de l'intoxication et non pas de l'intoxication elle-même.

Monoxyde de carbone (CO)

Le CO est un gaz incolore, inodore et provient de la combustion incomplète du carbone. Les accidents domestiques (chauffe-eau, appareil de chauffage à gaz, échappement de voiture, ...) sont la principale source d'intoxication aiguë. L'exposition professionnelle voire le tabagisme passif représentent des sources d'intoxication chronique. Après inhalation de fumées d'incendie, l'intoxication au CO s'associe à de nombreux autres toxiques, dont le cyanure. Le CO se fixe à l'hémoglobine avec une affinité 200-250 fois plus importante que l'oxygène, pour former la carboxyhémoglobine (HbCO) et diffuse vers les tissus pour se fixer aux hémoprotéines cellulaires.

Les signes cliniques au cours de l'intoxication aiguë sont variés, non spécifiques. Ils seraient sans corrélation avec la durée d'exposition et le dosage de l'HbCO. Le diagnostic doit donc être assez largement évoqué devant toutes manifestations cliniques inexpliquées, telles une asthénie, des céphalées, des troubles visuels, des vomissements, une confusion mentale ou des troubles de comportement d'apparition récente, une perte de connaissance, une dyspnée, une tachycardie, un coma hypertonique avec irritation pyramidale ou des crises convulsives. Les formes graves peuvent se compliquer d'emblée d'une ischémie myocardique, d'un œdème pulmonaire, d'un collapsus circulatoire, d'une rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aiguë voire d'une mort subite. La couleur cochenille et la présence de phlyctènes sur la peau peuvent orienter vers le diagnostic. Les gaz du sang artériel montre initialement une alcalose respiratoire, avec une PaO_2 normale, une baisse de la saturation mesurée mais non calculée (abaques) en O_2, alors que l'hypoxémie et l'acidose métabolique avec élévation modérée des lactates sont tardifs. Un syndrome postintervallaire peut apparaître 2 à 40 jours après l'exposition. Il associe différents troubles neuropsychiatriques (confusion, démence, syndrome parkinsonien, troubles du comportement, de l'humeur, de la marche et de la mémoire), et peut comporter des lésions de la substance blanche et des noyaux gris centraux. Il est corrélé à la profondeur et à la durée du coma initial.

Les facteurs de mauvais pronostic sont l'âge (enfants ou sujets ≥ 60 ans), la présence d'antécédents cardiovasculaires ou respiratoires et la survenue d'une perte de connaissance même transitoire. L'intoxication est toujours grave chez la femme enceinte. Le dosage de l'HbCO se fait par spectrophotométrie (N < 1 % chez le non-fumeur et < 10 % chez le fumeur) et celui du CO par chromatographie en phase gazeuse, par spectrophotométrie infrarouge ou par colorimétrie. La teneur en CO de l'atmosphère au site d'intoxication supposé peut être mesurée par les secouristes.

L'oxygénothérapie augmente la délivrance tissulaire d'oxygène et la vitesse d'élimination d'HbCO (demi-vie de 300 minutes en air ambiant, de 90 minutes sous O_2 à 1 ATA et 20 minutes à 3 ATA). L'oxygénothérapie normobare doit être instaurée le plus tôt possible et être poursuivie pendant 12 heures. Les indications de l'oxygénothérapie hyperbare (au moins 2,5 ATA) sont toujours controversées mais semblent établies pour la femme enceinte et l'enfant, même en l'absence de symptômes, et dans les cas de perte de connaissance initiale ou de persistance de signes neurologiques. Les modalités d'administration de l'OHB (nombre de séance, durée, pressions d'O_2) restent également discutées.

Conclusion

Les intoxications aiguës sont la cause la plus importante d'admission aux urgences et en réanimation. Les complications vitales sont parfois présentes dès l'admission. L'orientation étiologique nécessite de conduire un interrogatoire précis pour connaître l'anamnèse, d'effectuer un examen clinique approfondi, un ECG et le cas échéant de demander une analyse biologique de routine, à la recherche d'un toxidrome. Les décisions thérapeutiques d'urgence sont basées sur l'orientation clinique initiale. La prise en charge des intoxications est essentiellement basée sur les trai-tements symptomatiques et le cas échéant sur les antidotes. Elle ne doit jamais être retardée par la réalisation d'examens com-plémentaires ni d'un traitement évacuateur et/ou épurateur. La survenue d'un collapsus ou d'un état de choc est une complication redoutable. La connaissance du mécanisme en cause est fon-damentale pour un traitement adapté. Elle justifie, dans les cas les plus sévères, la réalisation d'explorations hémodynamiques invasives ou non. En cas de choc réfractaire aux thérapeutiques pharmacologiques ou d'arrêt circulatoire persistant, le recours à une assistance circulatoire doit être discuté.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH,

2. Villa A, Cochet A, Guyodo G. Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006. Rev Prat. 2008;58:825-31.
3. Mégarbane B, Donetti L, T. Blanc T, Chéron G, Jacobs F, groupe d'experts de la SRLF. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. Réanimation. 2006;15:332-42.
4. Mégarbane B, Baud F. Intoxications aiguës médicamenteuses. Encyclopédie médicochirurgicale, toxicologie pathologie professionnelle. Paris: Éditions scientifiques et médicales, Elsevier SAS, 2000.
5. Hachelaf M, Capellier G, Danel V. Les toxidromes. Réanimation. 2006;15:364-9.
6. Gueye PN, Hoffman JR, Taboulet P, Vicaut E, Baud FJ. Empiric use of flumazenil in comatose patients: limited applicability of criteria to define low risk. Ann Emerg Med. 1996;27:730-5.
7. Hoffman JR, Schriger DL, Luo JS. The empiric use of naloxone in patients with altered mental status: a reappraisal. Ann Emerg Med. 1991;20:246-52.
8. Mégarbane B, Buisine A, Jacobs F, Résière D, Chevillard L, Vicaut E, et al. Prospective comparative assessment of buprenorphine overdose with heroin and methadone: clinical characteristics and response to antidotal treatment. J Subst Abuse Treat. 2010;38:403-7.
9. Kintz P. Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. Forensic Sci Int. 2001;12:65-9.
10. Hulten BA, Adams R, Askenasi R, Dallos V, Dawling S, Volans G, et al. Predicting severity of tricyclic antidepressant overdose. J Toxicol Clin Toxicol. 1992;30:161-70.
11. Taboulet P, Michard F, Muszynski J, Galliot-Guilley M, Bismuth C. Cardiovascular repercussions of seizures during cyclic antidepressant poisioning. J Toxicol Clin Toxicol. 1995;33:205-11.
12. Boehnert MT, Lovejoy FH. Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. N Engl J Med. 1985;313:474-9.
13. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. Lancet. 2008;371:597-607.
14. Nozaki H, Hori S, Shinozawa Y, Fujishima S, Takuma K, Kimura H, et al. Relationship between pupil size and acetylcholinesterase activity in patients exposed to sarin vapor. Intensive Care Med. 1997;23:1005-7.
15. Hoffman RS. Treatment of patients with cocaine-induced arrhythmias: bringing the bench to the bedside. Br J Clin Pharmacol. 2010;69:448-57.
16. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med. 2005;352:1112-20.
17. Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry. 1991;148:705-13.
18. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. Med J Aust. 2007;187:361-5.
19. Marie N. Mécanismes moléculaires de la tolérance aux opiacés et aux cannabinoïdes. Réanimation. 2009;18:626-32.
20. Seger DL. A critical reconsideration of the clinical effects and treatment recommendations for sodium channel blocking drug cardiotoxicity. Toxicol Rev. 2006;25:283-96.
21. Kolecki PF, Curry SC. Poisoning by sodium channel blocking agents. Crit Care Clin. 1997;13:829-48.
22. Sanaei-Zadeh H, Zamani N, Shahmohammadi F. Methods for the measurement of the terminal 40-millisecond (T40-ms) frontal plane axis in tricyclic antidepressant poisoning. Resuscitation. 2011;82:1255-6.
23. Goldgran-Toledano D, Sideris G, Kevorkian JP. Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada syndrome. N Engl J Med. 2002;346:1591-2.
24. Monteban-Kooistra WE, van den Berg MP, Tulleken JE, Ligtenberg JJ, Meertens JH, Zijlstra JG. Brugada electrocardiographic pattern elicited by cyclic antidepressants overdose. Intensive Care Med. 2006;32:281-5.
25. Mégarbane B, Deye N, Baud FJ. Assistance circulatoire périphérique au cours des intoxications aiguës par cardiotropes. Réanimation. 2009;18:428-38.
26. Mégarbane B, Brahmi N, Baud F. Intoxication aiguë par les glycols et alcools toxiques : diagnostic et traitement. Réanimation. 2001;10:426-34.
27. Hovda KE, Hunderi OH, Rudberg N, Froyshov S, Jacobsen D. Anion and osmolal gaps in the diagnosis of methanol poisoning: clinical study in. 28 patients. Intensive Care Med. 2004;30:1842-6.
28. American academy of clinical toxicolgy, European association of poisons centres and clinical toxicologists. Position statement: gastric lavage. J Toxicol Clin Toxicol. 1997;35: 711-9.
29. American academy of clinical toxicolgy, European association of poisons centres and clinical toxicologists. Position statement: single-dose activated charcoal. J Toxicol Clin Toxicol. 1997;35: 721-41.
30. Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, Senarathna L, Mohamed F, Dissanayake W, et al. Ox-Col Poisoning Study collaborators. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. Lancet. 2008;371:579-87.
31. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position Paper on urine alkalinization. J Toxicol Clin Toxicol. 2004 ;42:1-26.
32. Mégarbane B, Borron SW, Baud FJ. Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. Intensive Care Med. 2005 ;31:189-95.
33. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. Crit Care Med. 2009 ;37:2191-6.
34. Baud FJ. Pharmacokinetic - pharmacodynamic relationships. How are they useful in human toxicology ? Toxicol Lett. 1998;102-103:643-8.
35. Riou B, Barriot P, Rimailho A, Baud FJ. Treatment of severe chloroquine poisoning. N Engl J Med. 1988;318:1-6.
36. Cave G, Harvey M, Graudins A. Intravenous lipid emulsion as antidote: a summary of published human experience. Emerg Med Australas. 2011;23:123-41.
37. Lapostolle F, Borron SW, Verdier C, Taboulet P, Guerrier G, Adnet F, et al. Digoxin-specific Fab fragments as single first-line therapy in digitalis poisoning. Crit Care Med. 2008 ;36:3014-8.
38. Mégarbane B, Karyo S, Baud FJ. The role of insulin and glucose (hyperinsulinaemia/euglycaemia) therapy in acute calcium channel antagonist and betablocker poisoning. Toxicol Rev. 2004 ;23:215-22.
39. Mégarbane B, Bloch V, Hirt D, Debray M, Résiére D, Deye N, et al. Blood concentrations are better predictors of chioroquine poisoning severity than plasma concentrations: a prospective study with modeling of the concentration/effect relationships. Clin Toxicol (Phila). 2010;48:904-15.
40. Lheureux PE, Zahir S, Penaloza A, Gris M. Bench-to-bedside review: antidotal treatment of sulfonylurea-induced hypoglycaemia with octreotide. Crit Care. 2005;9:543-9.
41. Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. N Engl J Med. 2009;360:2216-23.
42. Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, You C. Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis. Cochrane

99 INTOXICATION PAR MONOXYDE DE CARBONE

Daniel MATHIEU et Monique MATHIEU-NOLF

Le monoxyde de carbone (CO) est un gaz inodore, incolore, se dégageant de toute combustion de matière carbonée en présence d'une quantité insuffisante d'oxygène. Bien qu'elle soit connue de longue date, l'intoxication par CO reste une intoxication fréquente, grave et trop souvent méconnue. Elle demeure toujours la première cause d'intoxication accidentelle et la première cause de mortalité par intoxication, toutes causes confondues [1, 2, 3].

Épidémiologie

Fréquence

La fréquence de survenue des intoxications au CO a longtemps été un motif de discussion. En France a été mis en place un système national de surveillance des intoxications au CO basé sur le signalement des cas, notamment par les services d'urgences [4]. Bien que non dépourvu de limites, il vise à suivre l'évolution du nombre de cas et l'efficacité des programmes de prévention. Ainsi, depuis 2006, on constate une certaine diminution du nombre de cas annuels passant d'environ 5500 cas en 2006 à un peu moins de 4000 en 2010 alors que le nombre de décès reste stable autour de 100 cas annuels. Il existe cependant d'importantes disparités régionales, les régions Nord – Pas-de-Calais et Île-de-France ayant les plus forts taux d'incidence.

Sources

Les sources de dégagement de CO sont nombreuses : dans les bâtiments, appareils à gaz (chauffage et chauffe-eau), poêle à charbon et autres appareils de chauffage à combustion, moteur à explosion (échappement de voiture mais aussi de groupes électrogène), lors des incendies et explosions ou dans l'industrie : haut fourneau, soudure.

Circonstances

Les circonstances sont, en France, essentiellement accidentelles, domestiques mais aussi professionnelles et lors d'incendie. Les intoxications volontaires (par gaz d'échappement de voiture) sont actuellement en augmentation.

Enfin, l'intoxication par le monoxyde de carbone peut se présenter sous quelques aspects particuliers auxquels le médecin urgentiste doit être préparé.

Intoxication collective

La survenue d'une intoxication dans un lieu accueillant du public peut parfois impliquer plusieurs dizaines, voire centaines de victimes. La plupart d'entres elles ne sont touchées que de façon minime ou sont simplement victimes de manifestations liées à la psychose collective qui s'installe. Le principal problème est celui du triage sur place pour ne transporter à l'hôpital que les patients réellement intoxiqués. La mesure de la concentration de CO dans l'air expiré et, de façon plus récente, la mesure de la carboxyhémoglobinémie par voie transcutanée sont les méthodes de choix pour le diagnostic dans cette situation.

Survenue « d'épidémies » d'intoxications

Plusieurs régions de France ont vu survenir ces dernières années, de véritables « épidémies » d'intoxications au CO avec l'apparition de cas en grand nombre survenant dans de multiples endroits et dans une période de temps court (48 à 72 heures), saturant les capacités d'intervention des services de secours et les possibilités d'accueil hospitalier.

La survenue d'épidémies correspond à des facteurs climatiques particuliers (brouillard, manque de vent, période de redoux après une période froide...) ou à des problème d'approvisionnement énergétique (rupture de lignes électriques à haute tension). Cependant, les conditions climatiques ne sont que révélatrices des installations à risque. Dans tous les cas, la source de CO était un moyen de chauffage mal entretenu ou un moyen de production électrique mal utilisé [5].

Intoxications au CO récidivantes

Devant tout patient victime d'une intoxication au CO, des mesures de prévention vis-à-vis de l'élimination de la source du CO doivent être prises. Ces mesures sont, en général, prises dès l'hospitalisation par des entretiens menés avec le patient ou sa famille avant sa sortie de l'hôpital, suivis d'une enquête technique sur place.

En dépit de ces mesures, certains patients vont présenter dans l'année une nouvelle intoxication au CO (environ 5 % dans notre expérience) [5]. Ceci montre qu'une partie de la population victime d'intoxication au CO ne veut ou ne peut pas prendre les mesures nécessaires. Il faut donc qu'à côté des mesures d'éducation sanitaire, d'autres mesures de prévention soient prises : régle-mentation, aide financière, suivi social...

Physiopathologie

Le CO pénètre dans l'organisme par voie respiratoire et exerce ses actions toxiques en se fixant sur le noyau hème des protéines [6, 7].

Fixation sur l'hémoglobine

Le CO a une affinité pour le noyau hème de l'hémoglobine 250 fois supérieures à celle de l'oxygène. Sa fixation produit la carboxyhémoglobine, impropre au transport de l'oxygène. Il en résulte une baisse du contenu sanguin en oxygène induisant une hypoxie tissulaire (mais la PaO_2 reste normale sauf en cas de problèmes respiratoires associés).

Fixation sur les autres hémoprotéines

Le CO se fixe aussi sur les autres hémoprotéines en particulier la myoglobine (mécanisme évoqué pour expliquer en partie la baisse du débit cardiaque) [8] et le cytochrome a_3, enzyme appartenant au site terminal des chaînes respiratoires mitochrondriales (mécanisme évoqué pour expliquer le dysfonctionnement cellulaire en particulier neuronal, même en l'absence de baisse des pressions tissulaires d'oxygène) [9, 10].

Phase de ré-oxygénation

Des lésions très proches de celles du syndrome d'ischémie reperfusion ont été mises en évidence [11]. Le fait que les chaînes respiratoires intramitochondriales restent bloquées tant que les complexes CO-cytochrome a_3 ne sont pas dissociés, explique que, lors de la phase de ré-oxygénation, l'oxygène ne pouvant suivre sa voie métabolique normale, des radicaux libres oxygénés se forment en excès et peuvent induire une pathologie propre à cette phase de ré-oxygénation [12, 13]. Ce stress oxydatif induit des lésions cellulaires avec modification de l'immunogénicité cellulaire induisant des lésions histologiques d'origine immune [14] et enclenchement du processus apoptotique [15]. L'agression radicalaire enclenche également un processus des lésions endothéliales avec augmentation de la production de peroxynitrite [16] et activation des polynucléaires neutrophiles responsable de lésions microcirculatoires cérébrales [17]. L'ensemble de ces mécanismes explique l'existence de manifestations neurologiques persistantes ou d'apparition retardée.

Principe du traitement

Le principe du traitement consiste en déplacer le CO de ses sites de fixation en donnant de grande quantité d'oxygène (sous forme normo- ou hyperbare) [6].

La dissociation de la carboxy-hémoglobine se fait d'une façon exponentielle et avec une demi-vie de 230 à 320 minutes en air ambiant, très accélérée par l'oxygène puisque la demi-vie de l'HbCO est de 90 minutes en oxygène pur à 1 ATA, de 35 minutes en oxygène pur à 2 ATA et de 22 minutes en oxygène pur à 3 ATA. La vitesse de dissociation des autres hémoprotéines est plus lente car directement dépendante de la quantité d'oxygène délivrée aux tissus et ne peut commencer que lorsque la délivrance tissulaire d'oxygène devient satisfaisante, c'est-à-dire que la dissociation de la carboxy-hémoglobine est largement entamée. Ceci explique le retard de la détoxication des autres hémoprotéines par rapport à l'hémoglobine.

L'oxygénothérapie hyperbare (OHB), par l'augmentation de la quantité d'oxygène dissous, restitue immédiatement une délivrance périphérique d'oxygène normale, ce qui a pour conséquences premièrement, de lever l'hypoxie d'origine hypoxémique et deuxièmement, de permettre à la dissociation des complexes hémoprotéine-CO de commencer immédiatement. De ce fait, le cytochrome a_3 reprend une forme fonctionnelle permettant aux chaînes respiratoires mitochondriales de retrouver leur capacité de réduction tétravalente de l'oxygène. La production de radicaux libres oxygénés diminue, permettant une meilleure récupération des fonctions cellulaires et une diminution des lésions de la phase de ré-oxygénation [9, 18]. Plusieurs études devaient apporter la confirmation expérimentale de ces mécanismes [3].

Présentation clinique

Phase de début

La phase de début est difficile à identifier. Elle comprend : des céphalées, des nausées, des vomissements, des sensations ébrieuses, des troubles sensoriels (vision trouble, acouphène…) aboutissant, en cas de non-reconnaissance, à une perte de conscience brève.

Il faut donc penser systématiquement à l'oxyde de carbone et le doser dans le sang ainsi que dans l'air de la pièce concernée, puis prendre des mesures préventives.

Si ces mesures ne sont pas prises, l'asthénie s'aggrave, **avec impotence musculaire**, et laisse place à une obnubilation puis au coma.

Coma oxycarboné

Précédé des signes de début (interrogatoire de l'entourage), il s'agit d'un coma de profondeur variable selon la concentration de CO et la durée d'exposition mais surtout s'accompagnant d'une hypertonie et d'un syndrome pyramidal diffus et symétrique. Il n'y a pas de signe de focalisation. Des convulsions sont possibles (surtout chez l'enfant).

La priorité doit être donnée à la reconnaissance de complications immédiates potentiellement létales :

– *complications respiratoires* : œdème aigu pulmonaire, pneumopathie ;

– *complications cardiocirculatoires* : collapsus tensionnel, troubles du rythme, insuffisance coronarienne. L'ECG est indispensable ;

– *complications musculaires* : rhabdomyolyse avec risque d'hyperkaliémie et insuffisance rénale aiguë.

Devant ce tableau de coma hypertonique, seuls deux autres diagnostics peuvent être évoqués en urgence : l'hémorragie méningée (mais pas de syndrome méningé vrai), le coma hypoglycémique (glycémie capillaire normale).

Formes cliniques

Il existe de nombreux modes de présentation trompeurs qu'il faudra rattacher à l'intoxication au CO :

– *neurologique* : migraine, convulsions, perte de connaissance, accidents vasculaires cérébraux ;

– *psychiatrique* : confusion, délire, ébriété ;
– *cardiaque* : angor, OAP ;
– *digestif* : intoxication alimentaire (1/3 des erreurs diagnostiques).

Diagnostic

Il repose sur l'association d'un tableau clinique compatible, de l'existence d'une source de CO et d'un dosage élevé de CO dans le sang [19].

Le dosage du CO peut se faire dans du sang veineux ou capillaire et n'impose pas une ponction artérielle qui n'est justifiée que si l'état du patient nécessite la mesure des gaz du sang. Le dosage direct du CO n'est pas adapté à l'urgence et est approché par la mesure de la carboxyhémoglobine qui se fait de façon usuelle par spectrophotométrie. Il existe un taux physiologique d'HbCO entre 0,3 et 0,5 % et une certaine variation entre 1 et 2 % due à la pollution urbaine. Le principal facteur de variation est l'habitude tabagique et certains gros fumeurs peuvent avoir des taux de l'ordre de 10 %. Ainsi, le diagnostic d'intoxication au CO peut être affirmé quand le taux d'HbCO dépasse 10 % chez les non-fumeurs, 15 % chez les fumeurs. Des taux d'HbCO inférieurs n'éliminent en rien le diagnostic mais doivent être interprétés en fonction du délai qui sépare l'intoxication du prélèvement sanguin, de l'administration d'oxygène et des habitudes tabagiques [20]. Enfin, il faut préciser que la plupart des appareils actuels d'oxymétrie de pouls ne peuvent faire la différence entre HbO_2 et HbCO et ne peuvent donc servir au diagnostic. Récemment est apparu un appareil capable d'apprécier le taux d'HbCO par voie transcutanée. Bien que très intéressant, son utilisation est encore actuellement limitée par l'existence d'« aberrations » survenant pour certaines mesures que des progrès techniques et l'éducation des utilisateurs devraient faire disparaître.

La mesure de carboxyhémoglobine peut également être remplacée dans certaines circonstances (intoxications collectives ou douteuses) et sous certaines réserves (sujet conscient, capable de maîtriser sa respiration) par la mesure de la concentration de CO dans l'air expiré. Un taux de CO dans l'air expiré de 50 ppm correspond à environ 6 % d'HbCO et 80 ppm à 10 %.

La mesure de la concentration du CO dans l'atmosphère est également susceptible d'apporter des arguments positifs pour le diagnostic. Normalement, le taux de CO doit être inférieur à 30 ppm. Un taux de 50 ppm est considéré comme anormal, même si la survenue d'une intoxication dépend également de la durée d'exposition et de la ventilation/minute du patient. Des taux très élevés (1000 ppm et plus) peuvent entraîner un décès immédiat, ce qui explique que des sauveteurs puissent être également intoxiqués (intérêt du port systématique d'un CO testeur).

Complications

En dehors de sa gravité immédiate, l'intoxication au CO peut provoquer des complications secondaires. Apparaissant volontiers après une phase d'amélioration (d'où le nom de syndrome postintervallaire), surviennent 1 à 3 semaines après l'exposition initiale des troubles neuropsychiatriques : confusion, détérioration intellectuelle, troubles de la mémoire, plus rarement un syndrome extrapyramidal de type parkinsonien. Différentes anomalies cérébrales ont été retrouvées par les techniques d'imagerie : tomodensitométrie, résonance magnétique nucléaire et tomographie d'émission de positons. Les régions les plus touchées sont le globus pallidus et la substance blanche.

Dans la littérature, la fréquence de ces manifestations retardées est estimée entre 15 et 40 % [21]. Il n'y a pas actuellement de signe clinique ou biologique capable de prédire leur apparition mais l'âge supérieur à 60 ans, l'existence d'un trouble de conscience au cours de l'intoxication semblent être des facteurs de risque [22]. Certaines caractéristiques génotypiques du patient interviennent aussi [23]. L'utilisation de tests psychométriques permet de déceler des altérations plus discrètes des fonctions cérébrales supérieures et pourrait permettre d'affiner les indications thérapeutiques [24].

Cas particuliers

Intoxication de la femme enceinte

Elle mérite d'être individualisée à cause du risque pour le fœtus : mort fœtale, séquelles cérébrales (anencéphalie) essentiellement [25]. La sévérité de l'atteinte fœtale ne peut être appréciée sur l'état de la mère [26], rendant l'indication d'OHB systématique.

Intoxication au CO au cours des incendies

Il est actuellement bien reconnu qu'une majorité des décès survenant au cours d'un incendie n'est pas due à l'étendue des brûlures, mais à une asphyxie. La composition des fumées est complexe, variable selon les matériaux se consumant mais comprend toujours du monoxyde de carbone et souvent des vapeurs d'acide cyanhydrique [27].

À côté des lésions des voies respiratoires (brûlure, obstruction par des poussières, des débris nécrotiques, etc.), il convient donc de rechercher systématiquement une intoxication au CO chez ces patients d'autant plus qu'il y a eu perte de connaissance ou que l'examen retrouve des anomalies neurologiques. La décision de traitement par OHB ou ONB repose sur les mêmes critères que pour les autres types d'intoxication au CO. L'administration d'antidote en cas d'intoxication cyanhydrique associée (cyanocobalamine) doit se faire sur le site de l'accident et ne doit pas retarder l'OHB si elle est indiquée.

La détermination de la concentration de CO dans l'air expiré permet, chez des victimes conscientes, de sélectionner celles qui nécessitent un traitement par oxygène.

Traitement

Il a fait l'objet d'une mise au point du Conseil supérieur d'hygiène publique de France [19] (Tableau 99-I).

Prise en charge sur place

La prise en charge immédiate d'un patient intoxiqué au CO consiste d'abord à l'évacuer de l'atmosphère toxique sans que les sauveteurs ne soient eux-mêmes exposés au monoxyde de carbone. Sa condition circulatoire et respiratoire doit être évaluée rapidement et les éventuelles mesures de réanimation initiées immédiatement si nécessaire.

Tableau 99-I Prise en charge d'un patient intoxiqué au CO [5].

Évaluation
Signes vitaux : condition cardiorespiratoire
État neurologique : – conscience – réponse motrice à la stimulation – réflectivité
Examen clinique : – recherche de complication (ECG, radiographie de thorax…) – recherche d'un traumatisme ou d'une intoxication associés – recherche d'une maladie sous-jacente
Examen de laboratoire : – carboxyhémoglobine – gaz du sang si nécessaire
Diagnostic
Circonstances de l'intoxication
Tableau clinique compatible
Carboxyhémoglobine > 10 %
Optionnel : – dosage de CO dans l'air expiré – dosage de CO dans l'atmosphère
Traitement
Mesures thérapeutiques en urgence : – éviction immédiate de l'atmosphère toxique – réanimation cardiorespiratoire si nécessaire – oxygène par masque nasal ou ventilation contrôlée – arrêter la source de CO, aérer le local, rechercher d'autres victimes
Traitement symptomatique (selon l'état du patient) : – ventilation contrôlée avec $FiO_2 = 1$ – remplissage vasculaire selon la PVC – drogue inotrope si nécessaire
Oxygénothérapie : – oxygénothérapie hyperbare : - si le patient présente une symptomatologie patente - s'il s'agit d'une femme enceinte – oxygénothérapie normobare : au masque à haute concentration, à fort débit (12 à 15 L/min chez l'adulte) pendant 12 heures
Prévention de la récidive
Éducation du patient et de son entourage vis-à-vis des risques liés au CO. Enquête technique sur place.

L'évaluation clinique doit comprendre un examen neurologique avec appréciation de l'état de conscience, motricité, réflexes et tonus, complété par un examen physique général à la recherche de complications, d'un traumatisme ou une intoxication associée, d'une maladie antérieure.

De l'oxygène à fort débit doit être administré le plus rapidement possible. Sur les lieux de l'intoxication, l'oxygène doit être administré par un masque facial à haute concentration appliqué de façon étanche et à fort débit (12 à 15 L/min chez l'adulte). Le recours à l'intubation trachéale et à la ventilation contrôlée en FiO_2 égale à 1 est indiqué dès qu'il y a un doute sur la perméabilité des voies aériennes ou l'efficacité de la ventilation.

Le patient doit être évacué à l'hôpital, toujours sous oxygène, non sans que les sauveteurs aient pris le soin de vérifier l'absence d'autres victimes dans le même local, arrêter la source de CO et aérer le local.

À l'hôpital

Après l'admission à l'hôpital, le traitement symptomatique sera poursuivi. Sauf point d'appel particulier, les seuls examens complémentaires à faire sont un ECG et la mesure de l'HbCO.

Une décision vis-à-vis du traitement par oxygène – oxygène hyperbare ou normobare – doit être prise rapidement. Elle conditionne l'orientation ultérieure du patient.

Oxygénothérapie hyperbare

En France, il est admis que les indications de l'OHB doivent être larges, l'intoxication au CO tirant sa gravité non seulement de ses manifestations aiguës mais aussi de ses séquelles à long terme [19]. L'OHB corrige l'anoxie tissulaire, augmente la vitesse de dissociation de l'HbCO et des autres carboxyhémoprotéines, prévient l'apparition des lésions de la phase de ré-oxygénation. En dépit des controverses [3, 28], son efficacité clinique a été montrée par une étude randomisée, contrôlée et en double aveugle [29].

C'est ainsi que, basée sur les données de la littérature, la Conférence européenne de consensus sur les indications de l'OHB a recommandé le recours à l'oxygénothérapie hyperbare dans les sous-groupes de patients présentant un coma persistant, ayant présenté une perte de conscience ou chez lesquels l'examen neurologique montre un signe objectif (hyperéflectivité ostéotendineuse, hypertonie, signe de Babinski...). Enfin, compte tenu du risque fœtal, l'OHB est indiquée chez toute femme enceinte intoxiquée au CO quel que soit son état clinique [30]. Ces critères sont par ailleurs très proches de ceux recommandés en Amérique du Nord.

Les modalités de l'OHB doivent être adaptées à la situation clinique du patient. Habituellement, une séance de 90 minutes à 2,5 ATA en oxygène pur suffit. La séance d'OHB peut être répétée s'il persiste un trouble de conscience ou un signe clinique objectif. Il ne semble pas utile de poursuivre au-delà de 5 séances.

Oxygénothérapie normobare

Les patients ne se plaignant que de troubles subjectifs doivent être placés sous oxygénothérapie normobare au masque, à fort débit et pendant au moins 12 heures.

À la sortie du patient

L'intoxication au CO étant en majorité accidentelle, une prévention de la récidive doit être mise en place dès le séjour hospitalier. Ces mesures préventives doivent être prises à trois niveaux :

– *au niveau du patient* (ou de son entourage dans le cas d'enfant ou de personne incapable majeur), pour lui donner les éléments d'information sur la gravité d'intoxication, son mode de survenue, les premiers signes permettant de la dépister et les moyens de l'éviter. Cette information orale doit être complétée par la remise de brochures écrites ;

– *au niveau de la source de CO* : une enquête technique doit être déclenchée. Cette enquête peut être réalisée par un ingénieur Sanitaire et doit porter sur l'identification de tous les facteurs étant intervenus dans la survenue de cette intoxication. Elle permet également de déclencher les services sociaux si leur aide est nécessaire ;

– *au niveau des autorités sanitaires* : le signalement auprès du centre antipoison régional et des autorités sanitaires des cas d'intoxication au CO, de leurs circonstances et de leurs conséquences

devrait permettre une meilleure appréciation des données épidémiologiques et des conséquences humaines de l'intoxication au CO. Il s'agit là d'une étape indispensable pour que les autorités sanitaires prennent conscience de l'importance du phénomène et de la nécessité d'adapter les dispositifs préventifs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Prockop L, Chichkova R. Carbon monoxide intoxication: an updated review. J Neurol Sci. 2007;262:122-30.
2. Raub J, Mathieu-Nolf M, Hampson N, Thom S. Carbon monoxide poisoning – a public health perspective. Toxicology. 2000;145:1-14.
3. Weaver L. Clinical practice, carbon monoxide poisoning. N Engl J Med. 2009;360:1217-25.
4. Institut national de veille sanitaire. Intoxications au monoxyde de carbone : données épidémiologiques de surveillance http://www.invs.sante.fr/surveillance/co/donnee_epidemio.htm. Mise en ligne le 8 novembre 2010, dernier accès le 19 septembre 2011.
5. Mathieu-Nolf M, Mathieu D. Clinical experience in treating carbon monoxide poisoning in France. In: Penney D, eds. Carbon monoxide toxicity. Boca Raton (USA): CRC Press; 2000. p. 291-310.
6. Coburn R, Forman H, Fishman A. Carbon monoxide toxicity. In: Handbook of physiology of the respiratory system, vol. 4: gas exchange. American physiological society, Bethesda; 1987. p. 439-56.
7. Luomanmaki K, Coburn R. Effects of metabolism and distribution of carbon monoxide on blood and body stores. Am J Physiol. 1969;217:354-63.
8. King C, Dodd S, Cain S. Oxygen delivery to contracting muscle during hypoxic or CO hypoxia. J Appl Physiol. 1987;63:726-32.
9. Brown S, Piantadosi C. Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia. J Clin Invest. 1992;89:666-72.
10. Miro O, Casademont J, Barrientos A, Urbano-Marquez A, Cardellach F. Mitochondrial cytochrome c oxidase inhibition during acute carbon monoxide poisoning. Pharmacol Toxicol. 1998;82:199-202.
11. Kavakli H, Erel O, Delice O, Gormez G, Isikoglu S, Tanriverdi F. Oxidate stress increases in carbon monoxide poisoning patients. Hum Exp Toxicol. 2011;30:160-4.
12. Piantadosi C, Tatro L, Zhang J. Hydroxyl radical production in the brain after CO hypoxia in rats. Free Radic Biol Med. 1995;18:603-9.
13. Thom S. Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. J Appl Physiol. 1990;68:997-1003.
14. Thom S, Bhopale V, Fisher D, Zhang J, Gimotty P. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101:13660-5.
15. Piantadosi C, Zhang J, Levin E, Folz R, Schmechel D. Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. Exp Neurol. 1997;147:103-14.
16. Han S, Bhopale V, Thom S. Xanthine oxidoreductase and neurological sequelae of carbon monoxide poisoning. Toxicol Lett. 2007;170:11-5.
17. Thom S, Bhopale V, Han S, Clark J, HardyK. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:1239-48.
18. Thom S. Functional inhibition of leucocyte β2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1993;123:248-56.
19. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Repérer et traiter les intoxications oxycarbonnées. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/r_mv_180305_intoxications.pdf. Mise en ligne le 18 octobre 2008, dernier accès le 19 septembre 2011.
20. Hampson N, Hauff N. Carboxyhemoglobin levels in carbon monoxide poisoning: do they correlate with the clinical picture? Am J Emerg Med. 2008;26:665-9.
21. Choi S. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. Arch Neurol. 1983;40:433-5.
22. Weaver L, Valentine K, Hopkins R. Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:491-7.
23. Hopkins R, Weaver L, Valentine K, Mower C, Churchill S, Carlquist J. Apolipoprotein E genotype and response of carbon monoxide poisoning to hyperbaric oxygen treatment. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:1001-6.
24. Hopkins R, Woon F. Neuroimaging, cognitive, and neurobehavioral outcomes following carbon monoxide poisoning. Behav Cogn Neurosci Rev. 2006;5:141-55.
25. Cramer C. Fetal death due to accidental maternal carbon monoxide poisoning. J Toxicol Clin Toxicol. 1982;19:297-301.
26. Longo L. The biological effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus, and newborn infant. Am J Obstet Gynecol. 1977;129:69-103.
27. Kealey G. Carbon monoxide toxicity. J Burn Care Res. 2009;30:146-7.
28. Buckley N, Juurlink D, Isbister G, Bennett M, Lavonas E. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. Cochrane Database Syst Rev. 2011:CD002041.
29. Weaver L. Hopkins R, Chan K. Churchill S, Elliott C, Clemmer T et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. N Engl J Med. 2002;347:1057-67.
30. Mathieu D. Recommendations of the jury of the 7th ECHM consensus conference. In: Marroni A, Mathieu D, Wattel F. ECHM collection. Flagstaff (USA): Best Publishing Company; 2008. p. XV-XXIX.

NOYADES 100

Vincent BOUNES et Jean-Louis DUCASSÉ

La noyade se définit comme une « état résultant d'une insuffisance respiratoire provoquée par la submersion ou l'immersion en milieu liquide » [1]. C'est un accident relativement fréquent puisque selon l'Organisation mondiale de la santé, ce sont près de 500 000 morts par an, soit 30 000 en Europe, et 90 000 visites dans les services d'urgences par an pour le continent. En France, l'Institut national de veille sanitaire recense 1652 noyades en 2009 dont 669 (40 %) suivies de décès [2]. La prise en charge du noyé va nécessiter des manœuvres réanimatoires d'urgence sur les lieux mêmes de l'accident mais malgré tout, le pronostic reste sombre du fait de l'association dans les cas graves de lésions hypoxiques cérébrales et d'un syndrome de détresse respiratoire aigu.

Physiopathologie et classification

Définitions

En 2003, l'*International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR) a proposé, selon le style d'Utstein, une définition simple de la noyade : « état résultant d'une insuffisance respiratoire provoquée par la submersion ou l'immersion en milieu liquide » [3]. Cette définition reste inchangée quel que soit le devenir de la victime, et implique la présence d'une immersion (action de plonger le corps dans l'eau) et d'une submersion (où les voies aériennes elles-mêmes sont plongées dans le liquide). Les termes de noyade active, passive ou silencieuse ont été remplacés par noyade avec ou sans témoins. Enfin, un noyé est une personne décédée d'une noyade.

Circonstances de la noyade

Il s'agit classiquement de la 4e cause de décès accidentel [1] après les accidents de la voie publique, les homicides et les suicides. La population concernée est préférentiellement de sexe masculin, avec un pic avant 6 ans, et une réascension du taux de noyés après 45 ans. La mer est le premier lieu de survenue de noyades, mais c'est en eau douce (cours d'eau et plan d'eau) que la proportion des noyades mortelles est la plus importante. La noyade en milieu naturel survient préférentiellement chez les sujets souffrant d'une pathologie (notamment l'épilepsie), après une chute, ayant consommé de l'alcool ou ne sachant pas nager. Les noyades en milieu urbain surviennent le plus souvent dans les piscines privées, avec un pic d'incidence chez les enfants de moins de 6 ans, et sont souvent associées à un défaut de surveillance, au fait de ne pas savoir nager, ou à une chute [2].

Différentes phases de la noyade

La submersion va dans un premier temps entraîner une apnée réflexe, suivie d'une reprise involontaire des mouvements diaphragmatiques, puis d'une entrée liquidienne dans les voies aériennes supérieures principalement par voie nasale [4]. Ceci entraîne alors une fermeture de la glotte (spasme laryngé) lors de l'arrivée du liquide dans la trachée avec bradycardie d'origine vagale. La pression artérielle en oxygène décroît rapidement, au rythme de 6 mmHg par minute. Cette phase est suivie d'une reprise respiratoire avec inondation broncho-alvéolaire accompagnée d'une large pénétration de liquide dans l'estomac, perte de conscience, arrêt respiratoire et enfin circulatoire. L'inhalation du milieu aquatique dans lequel évolue la victime est le mécanisme principal de la noyade et provoque des répercussions pulmonaires directes associées à une atteinte du système nerveux central, de l'appareil cardiovasculaire, etc. L'hypothermie est le deuxième mécanisme en cause dans le décès [5] ; elle est induite par une augmentation des pertes caloriques lors de l'immersion car la conductivité dans le milieu aquatique est 32 fois supérieure à celle dans l'air et que la neutralité thermique dans l'eau est à 35 °C.

Lésions pulmonaires

Quel que soit le liquide inhalé, il va se produire un film aqueux au niveau des parois alvéolaires avec lésion du surfactant, augmentation des résistances thoraciques et altération sévère de l'hématose aboutissant à une hypoxémie majeure [6]. Toutefois, les altérations observées varient en fonction de la qualité de l'eau inhalée [7].

L'eau de mer est une solution salée hypertonique par rapport au plasma sanguin dont elle n'est séparée que par la membrane alvéolocapillaire. En cas d'inhalation, des mouvements hydriques vont s'établir au travers de cette membrane pour rétablir une isotonie. Il y aura donc un passage d'eau du plasma vers les alvéoles, ce qui aggrave l'inondation du côté alvéolaire et crée une hémoconcentration avec hypovolémie dans le secteur intravasculaire.

L'inhalation d'eau douce provoque des mouvements d'eau dans le sens inverse puisque l'eau douce est hypotonique par rapport

au plasma. Il en résulte une hypervolémie avec hémodilution et risque d'hémolyse si l'hypotonie plasmatique ainsi réalisée est trop importante. Malgré ce passage de l'eau vers le territoire vasculaire, le poumon est quand même le siège d'un œdème pulmonaire. Celui-ci était classiquement considéré comme un œdème aigu du poumon hémodynamique secondaire à la surcharge volémique. On sait désormais que cette surcharge n'est que transitoire et joue un rôle mineur dans la genèse de l'œdème pulmonaire. Le liquide hypotonique altère directement la membrane alvéolaire et le surfactant, ce qui entraîne un œdème de type lésionnel, redoutable.

La présence de chlore ou d'impuretés dans l'eau inhalée ne fait qu'aggraver ces lésions [8], de même que la présence de sable lors des noyades en eau de mer [9].

Lésions neurologiques

Le trouble de la conscience est la première conséquence de l'asphyxie secondaire à la noyade. C'est celui qui, par perte du réflexe de fermeture glottique, est responsable de l'inhalation. Le coma est proportionnel à la profondeur de l'hypoxémie : celle-ci est due, pendant l'immersion, à l'asphyxie, mais elle peut se prolonger après le sauvetage si l'inhalation d'eau a été assez importante pour altérer gravement l'hématose et peut être difficile à contrôler malgré l'oxygénothérapie et la ventilation artificielle.

La souffrance cérébrale va se poursuivre, un œdème cérébral d'origine hypoxique peut apparaître et le pronostic à moyen et long termes est autant lié à la souffrance cérébrale qu'à la détresse respiratoire.

Retentissement cardiovasculaire

Le retentissement cardiovasculaire a d'abord été décrit chez l'animal pour qui on a classiquement distingué les noyades en eaux douces et salées [4]. La différence est bien moins marquée dans des conditions réelles chez l'homme. Comme décrit précédemment, l'eau douce est hypotonique au plasma et passe à travers la membrane alvéolocapillaire ; elle est responsable d'une hypervolémie, d'une hémodilution, d'une hypertension artérielle pulmonaire et d'un œdème aigu du poumon par surcharge, ainsi que d'une hémolyse, parfois responsable d'hyperkaliémie et d'anémie.

L'eau de mer est hypertonique (25-30 g/L de sel) avec présence d'un œdème alvéolaire d'emblée, d'une hypovolémie, d'une hyperosmolarité avec troubles de la conduction (augmentation du PR, du QT, blocs atrioventriculaires) et inefficacité cardiaque progressive. Chez l'homme, la différence de tableau clinique en fonction de la nature de l'eau est moins nette, on observe généralement un œdème aigu pulmonaire dont la nature est avant tout lésionnelle, une hypoxémie et une acidose mixte.

Hypothermie

Le séjour prolongé du noyé en eau froide peut être à l'origine d'une hypothermie parfois sévère (avec température centrale < 28 °C). Cette hypothermie va être néfaste pour l'équilibre hémodynamique du patient mais elle peut aussi avoir un effet protecteur pour les lésions neurologiques en cas d'anoxie sévère ou prolongée [10]. Elle impose de poursuivre les mesures de réanimation jusqu'au réchauffement, même s'il y a un arrêt circulatoire [11, 12].

L'hypothermie peut être primaire ou secondaire. Si l'immersion se produit dans une eau glacée (< 5 °C), l'hypothermie va s'installer rapidement mais crée une certaine protection vis-à-vis de l'hypoxémie. L'hypothermie peut également se développer secondairement suite à la submersion mais aussi de par la déperdition thermique se produisant durant les manœuvres de réanimation [13].

Plusieurs cas ont été décrits concernant des patients victimes d'accidents sévères avec hypothermie dont le pronostic fut bon après un réchauffement actif et/ou passif [14]. À l'inverse, la preuve est faite des bénéfices de l'hypothermie induite chez les patients victimes d'arrêts cardiorespiratoires récupérés [15].

Autres conséquences de la noyade

L'inhalation va très souvent se compliquer d'une pneumopathie d'inhalation qui peut se surinfecter secondairement. Le risque de surinfection est proportionnel à la quantité de liquide inhalé et à la probabilité d'inhalation du liquide gastrique. La nature des germes en cause est fonction de la nature du liquide inhalé : si l'inhalation d'eau douce se caractérise principalement par le risque lié à l'*Aeromonas* pour les bacilles à Gram négatif et au *Streptococcus pneumoniae* pour les bacilles à Gram positif, l'inhalation d'eau stagnante expose principalement au risque de *Pseudallescheria boydii* pour les levures et de *Pneudomonas aeruginosa* pour les bacilles à Gram négatif.

Une défaillance rénale aiguë survient habituellement après la noyade. Les mécanismes en cause peuvent être fonctionnels, liés à un syndrome d'ischémie-reperfusion aggravé par l'hypovolémie et l'hypothermie ou à une rhabdomyolyse en cas d'immersion longue associée à des efforts musculaires importants. Elle est habituellement modérée et réversible et ne sollicite que rarement l'hémodialyse.

Clinique

L'état clinique est fonction de la gravité de l'inhalation et de ses conséquences. Il est ainsi possible de rencontrer plusieurs tableaux cliniques :

– une simple ingestion d'eau sans inhalation pulmonaire qui provoquera des vomissements sans gravité chez un patient conscient ;

– un trouble de la conscience rapidement réversible après sauvetage sans détresse respiratoire majeure ;

– une détresse respiratoire d'intensité moyenne (toux, râles à l'auscultation, tachypnée, etc.) ;

– un coma plus ou moins profond, souvent hypertonique, avec parfois des crises convulsives, associé à une détresse respiratoire sévère marquée par une cyanose, un encombrement pulmonaire majeur, une polypnée ; à ces troubles neurologiques et respiratoires s'associent souvent des troubles hémodynamiques sous forme d'un collapsus plus ou moins grave ;

– un malade en état de mort apparente, c'est-à-dire en arrêt circulatoire.

Face à ces différents tableaux cliniques, il a été proposé des classifications dont l'un des buts est d'approcher le pronostic du devenir de ces patients.

La classification de Conn [16] en trois groupes est fondée sur l'état neurologique. Elle rejoint d'autres constatations : mortalité

élevée ou séquelles plus fréquentes si le score de Glasgow est inférieure à 5, s'il n'existe pas de signe de récupération neurologique 48 à 72 heures après l'accident et/ou si la présence de convulsions est supérieure à 12 heures.

La classification de Szpilman [17] se construit à partir d'un algorithme reposant sur l'examen clinique respiratoire et cardiovasculaire (Tableau 100-I). Elle s'appuie sur l'analyse d'un collectif initial de 2304 noyés et comprend 6 classes. Elle permet une approche pratique de la conduite à tenir.

Conduite à tenir

Urgence sur les lieux de l'accident

Après que le noyé a été extrait du milieu aquatique si possible rapidement et dans des conditions de sécurité pour le sauveteur, il faut le réanimer le plus vite possible. À noter – pour la mobilisation du noyé – que l'incidence des lésions cervicales médullaires chez les victimes de noyades est très faible (approximativement 0,5 %) [18, 19] et que la mise en place d'un collier cervical hors contexte évocateur (glissade, toboggan, plongeon) n'est pas une priorité pour les secouristes. Celle-ci sera néanmoins réalisée dès que possible. La prise en charge est réalisée en Figure 100-1.

Si le sujet est conscient et qu'il n'a pas de troubles respiratoires (classe 1 de Szpilman), il faut seulement le rassurer, le réchauffer. L'hospitalisation pour une surveillance de 24 heures est toujours souhaitable.

Si le sujet est conscient mais présente des troubles respiratoires modérés comme une cyanose légère, une tachypnée, un léger encombrement pulmonaire (classe 2 de Szpilman), il faut assurer une oxygénothérapie soit au masque à fort débit [20], soit par une ventilation non invasive (VNI) avec pression positive expiratoire (PEEP) entre 5 et 10 cmH_2O et une FiO_2 entre 0,5 et 1 au masque facial ou nasal sous contrôle de la SpO_2 avec comme objectif une SpO_2 supérieure à 95-97 % sans signe clinique d'épuisement respiratoire (tachypnée > 30-35 cycles/min, contraction des muscles respiratoires accessoires, balancement thoraco-abdominal, sueurs, etc.) [21]. Il est démontré que l'initiation rapide d'une ventilation non invasive en pression positive améliorait la survie [22, 23].

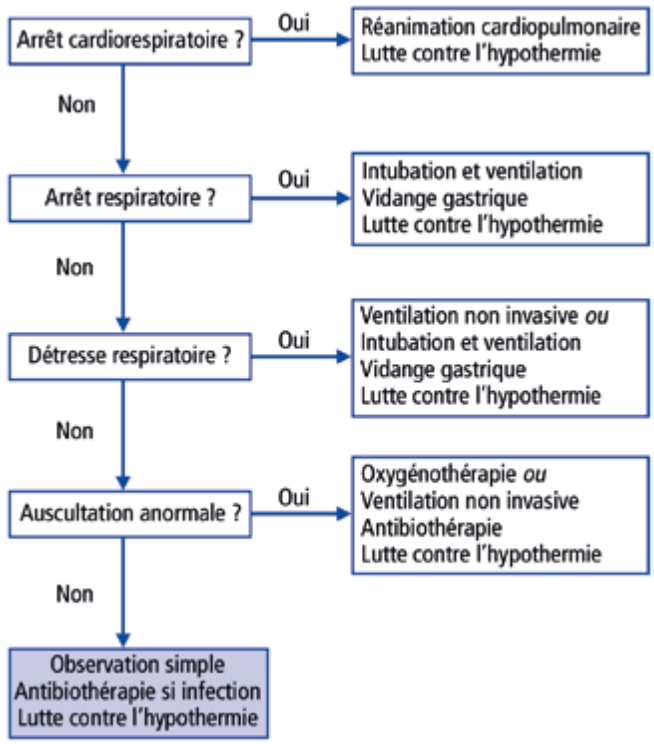


Figure 100-1 Proposition d'algorithme de traitement selon la présentation clinique des victimes de noyades (hors traitement des détresses circulatoires).

Une surveillance hémodynamique doit être assurée. En cas de vomissements, la mise en place d'une sonde gastrique en siphonage sera discutée. Le contrôle de l'hypothermie (réchauffer par séchage puis mise en place d'une couverture isothermique) et l'hospitalisation en réanimation au moyen d'un transport médicalisé complètent la phase préhospitalière.

Si le sujet présente une insuffisance respiratoire aiguë sans collapsus cardiovasculaire (classe 3 de Szpilman), il faut instituer une réanimation ventilatoire immédiate. L'état neurologique (vigilance et coopération du patient) orientera soit vers une VNI avec PEEP au masque facial ou nasal, soit vers une

Tableau 100-I Facteurs cliniques en relation avec le pronostic des patients (d'après [21]).

Classe	*Signes cliniques*	*État neurologique*			*Survie*
		Conscient	*Confus*	*Coma*	
1	Auscultation pulmonaire normale	89 %	11 %	–	100 %
2	Auscultation pulmonaire anormale, râles localisés	68 %	32 %	–	99 %
3	Œdème pulmonaire aigu sans hypotension artérielle	14 %	86 %	–	95 %
4	Œdème pulmonaire aigu avec hypotension artérielle	4 %	38 %	58 %	80 %
5	Arrêt respiratoire sans arrêt circulatoire	–	–	100 %	56 %
6	Arrêt cardiorespiratoire	–	–	100 %	7 %

intubation endotrachéale, une ventilation à $FiO_2 = 1$ et PEEP. L'acidose, qui est toujours présente dans les noyades sévères, fait discuter la mise en route d'une perfusion de 100 à 200 mL de bicarbonate à 4,2 %.

En cas de troubles hémodynamiques associés (classe 4 de Szpilman), le collapsus par hypovolémie est fréquent dans les noyades en eau de mer et sera traité par une perfusion prudente de solutés macromoléculaires de type hydroxy-éthylamidon. Lors d'une noyade en eau douce, on peut utiliser des diurétiques avec prudence pour contrôler une éventuelle hypervolémie.

Si le sujet est en arrêt respiratoire (classe 5 de Szpilman) ou en arrêt cardiaque (classe 6 de Szpilman), il faut entreprendre sans attendre une réanimation respiratoire ou cardiorespiratoire par ventilation artificielle en oxygène pur et massage cardiaque externe. En l'absence de reprise rapide de l'activité cardiaque, la réanimation cardiorespiratoire sera poursuivie jusqu'à l'arrivée au service de réanimation en se rappelant que l'hypothermie très fréquente protège le cerveau contre les séquelles anoxiques.

Si l'utilisation d'un défibrillateur externe est nécessaire, il conviendra de sécher la poitrine de la victime avant d'en faire usage.

En milieu hospitalier

La réanimation d'une détresse respiratoire est poursuivie sous contrôle clinique, biologique (gaz du sang) et radiographique (examen tomodensitométrique et radiothoracique). Les techniques de ventilation (VNI, ventilation artificielle en pression contrôlée, niveau de FiO_2 et de PEEP, allongement du temps inspiratoire avec mesure et ajustement réguliers de l'auto-PEEP, ventilation en décubitus ventral, éventuellement ventilation à haute fréquence et oxygénation extracorporelle de type ECMO (*Extracorporel Membrane Oxygenation*) et les traitements associés (monoxyde d'azote, drainage postural, fibro-aspiration bronchique) ne sont pas spécifiques de la noyade mais de l'évolution du syndrome de détresse respiratoire aiguë [24, 25]. Dans les formes graves, la surveillance hémodynamique par des méthodes invasives est souvent nécessaire afin d'optimiser le transport artérielle en O_2. Pour certains, l'inhalation impose une antibioprophylaxie systématique par l'association amoxicilline-acide clavulanique ; pour d'autres, elle est inutile et doit être remplacée par une surveillance bactériologique et traitement curatif adapté au(x) germe(s) identifié(s) [26].

L'évolution du coma est celle, incertaine, d'un coma post-anoxique avec risque majeur d'œdème cérébral évolutif nécessitant une thérapeutique préventive : position demi-assise, restriction hydrique, neurosédation... La surveillance est assurée par la clinique (difficile chez un patient sédaté), les examens électrophysiologiques (électro-encéphalogramme, potentiels évoqués somesthésiques), l'imagerie (TDM cérébrale), voire par l'étude du métabolisme énergétique cérébral [27].

Un réchauffement sera poursuivi ou amplifié s'il y a lieu au moyen d'une circulation extracorporelle.

Les examens biologiques et hémodynamiques permettront en outre de corriger les troubles électrolytiques et hémodynamiques associés. La surveillance biologique (créatininémie, myoglobinémie, myoglobinurie) de la fonction rénale sera renforcée les premiers jours [28].

Si le sujet n'est pas en détresse respiratoire, on se contentera de le placer sous surveillance clinique pendant 24 heures et on réalisera une radiographie pulmonaire et un bilan biologique simple.

Conclusion

La noyade est donc un « état résultant d'une insuffisance respiratoire provoquée par la submersion ou l'immersion en milieu liquide », c'est un accident grave et fréquent. Son atteinte est principalement pulmonaire et cérébrale, son pronostic est lié à des manœuvres de réanimation précoce. L'hypothermie sévère mimant un tableau de mort apparente, il convient de prolonger ces manœuvres. Enfin, plus que son traitement, c'est surtout par la prévention des accidents que la morbimortalité peut être réduite.

BIBLIOGRAPHIE

1. World health organization. Guidelines for safe recreational-water environments. Vol 2: swimming pools, spas and similar recreational [16] water environments. Chapter 2: drowning, injuries and safety management. WHO, 2006.
2. Institut national de veille sanitaire – Surveillance épidémiologique des noyades. Enquête NOYADES 2009.
3. Idris AH, Berg RA, Bierens J, et al. American Heart Association; Maatschappij tot Redding van Drenkelingen; European Resuscitation Council; US Centers for Disease Control and Prevention; University of Florida; University of North Carolina; Australia and New Zealand Resuscitation Council; InterAmerican Heart Foundation; Heart and Stroke Foundation of Canada; Resuscitation Council of Southern Africa. Recommended guidelines for uniform reporting of data from drowning: the "Utstein style". Resuscitation. 2003;59:45-57.
4. Schilling UM, Bortolin M. Drowning. Minerva Anestesiol. *In press*.
5. Kawati R, Covaciu L, Rubertsson S. Hypothermia after drowning in paediatric patients. Resuscitation. 2009;80:1325-6.
6. Van Berkel M, Bierens JJ, Lie RL, et al. Pulmonary oedema, pneumonia ans mortality in submersion victims ; a rétrospective study in 125 patients. Intensive Care Med. 1996;22:101-7.
7. Orlowski JP, Abulleil MM, Phillips JM. Effects of tonicities of saline solutions on pulmonary injury in drowning. Crit Care Med. 1987; 15:126-30.
8. Segev D, Szold O, Fireman E, et al. Kerosene-induced severe acute respiratory failure in near drowning: reports on four cases and review of the literature. Crit Care Med. 1999;27:1437-40.
9. Kapur N, Slater A, McEniery J, et al. Therapeutic bronchoscopy in a child with sand aspiration and respiratory failure from near drowning - case report and literature review. Pediatr Pulmonol. 2009;44:1043-7.
10. Williamson JP, Illing R, Gertler P, et al. Near-drowning treated with therapeutic hypothermia. Med J. 2004;(9):500-1.
11. Tipton M, Eglin C, Gennser M, Golden F. Immersion deaths and deterioration in swimming performance in cold water. Lancet. 1999;354:626-9.
12. Harries M. Abc of resuscitation: near drowning. BMJ. 2003;327:1336-8.
13. Soar J, Perkins GD, Abbas G, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. Resuscitation. 2010;81: 1400-33.
14. Proceedings of the 2005 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. Resuscitation. 2005;67:157-341.

15. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A scientific statement from the International liaison committee on resuscitation; the American heart association emergency cardiovascular care committee; the Council on cardiovascular surgery and anesthesia; the Council on cardiopulmonary, perioperative, and critical care; the Council on clinical cardiology; the Council on stroke. Resuscitation. 2008;79:350-79.
16. Conn AW, Montes JE, Barker GA, et al. Cerebral salvage in near-drowning following neurological classification by triage. Can Anaesth Soc J. 1980;27:201-10.
17. Szpilman D. Near-drowning and drowning classification: a proposal to stratify mortality based on the analysis of 1,831 cases. Chest. 1997;112:660-5.
18. Peden MM, McGee K. The epidemiology of drowning worldwide. Inj Control Saf Promot. 2003;10:195-9.
19. Watson RS, Cummings P, Quan L, Bratton S, Weiss NS. Cervical spine injuries among submersion victims. J Trauma. 2001;51:658-62.
20. O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. Thorax. 2008;63:61-8.
21. Modell JH, Calderwood HW, Ruiz BC, Downs JB, Chapman Jr R. Effects of ventilator patterns on arterial oxygenation after near-drowning in sea water. Anesthesiology. 1974;40:376-84.
22. Quan L, Wentz KR, Gore EJ, Copass MK. Outcome and predictors of outcome in pediatric submersion victims receiving prehospital care in King County, Washington. Pediatrics. 1990;86:586-93.
23. Youn CS, Choi SP, Yim HW, Park KN. Out-of-hospital cardiac arrest due to drowning: an utstein style report of 10 years of experience from St Mary's Hospital. Resuscitation 2009;80:778-83.
24. Eich C, Brauer A, Timmermann A, et al. Outcome of 12 drowned children with attempted resuscitation on cardiopulmonary bypass: an analysis of variables based on the "Utstein Style for Drowning". Resuscitation. 2007;75:42-52.
25. Guenther U, Varelmann D, Putensen C, Wrigge H. Extended therapeutic hypothermia for several days during extracorporeal membrane-oxygenation after drowning and cardiac arrest two cases of survival with no neurological sequelae. Resuscitation. 2009;80:379-81.
26. Wood C. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET, 1, prophylactic antibiotics in near-drowning. Emerg Med J 2010;27:393-4.
27. Ducassé JL, Marc-Vergnes JP, Cathala B, et al. Early cerebral prognosis of anoxic encephalopathy using brain energy metabolism. Crit Care Med. 1984;12:897-900.
28. Spicer ST, Quinn D, Nyi Nyi NN, et al. Acute renal impairment after immersion and near-drowning. J Am Soc Nephrol. 1999;10:382-6.

101 PENDAISONS MANQUÉES

Aymeric LUZI et Michèle GÉNESTAL

Le mode de suicide par pendaison représente la première cause de mortalité par suicide en France (46 % des décès totaux) [1] en particulier chez l'homme et en milieu carcéral où cette proportion atteint 88 % des décès par suicide [2]. Le décès peut survenir immédiatement en cas de précipitation (pendaison judiciaire), mais le plus souvent, c'est l'asphyxie par compression des voies aériennes supérieures qui conduit au décès en quelques minutes. La survie reste néanmoins fréquente en cas d'intervention précoce et 64 à 94 % des pendus admis en hospitalisation sortent vivants (pendaisons manquées) avec, pour seulement 3,5 % d'entre eux, des séquelles lourdes [3, 4]. Le pronostic semble fonction de l'importance de l'anoxie cérébrale [4] et reste conditionné par la présence d'un arrêt cardiorespiratoire associé [5]. Une présentation neurologique initiale péjorative n'aboutit pas pour autant à une évolution neurologique défavorable [6]. L'optimisation précoce de la perfusion et de l'oxygénation cérébrales est donc indispensable quelle que soit la gravité neurologique initiale. S'il n'existe pas de traitement spécifique pour les patients comateux après pendaison manquée, des séries de cas montrent des résultats intéressants concernant l'utilisation de l'hypothermie thérapeutique [7, 8] et de l'oxygénothérapie hyperbare [8, 9].

Physiopathologie et conséquences anatomocliniques

Les mécanismes lésionnels impliqués dans la pendaison conduisent à deux types de présentations cliniques : le pendu « bleu » par prédominance des phénomènes asphyxiques et des troubles circulatoires et le pendu « blanc » chez qui la mort survient par réflexe inhibiteur (élongation de la moelle cervicale, lésions bulbaires ou compressions du nerf pneumogastrique et du glomus carotidien). La pendaison est dite complète quand aucune partie du corps ne touche le sol ou un support quelconque. Elle est incomplète lorsqu'une partie du corps est en contact soit avec le sol, soit avec un support.

Compression des voies aériennes supérieures et complications respiratoires

La pression du lien est à l'origine d'une obstruction pharyngolaryngée par refoulement de la langue. Il peut exister de même une obstruction directe de la trachée et du pharynx en fonction de la position du lien et de la force exercée. Ces mécanismes, parfois aggravés par un œdème laryngé précoce, concourent d'abord à l'asphyxie du sujet pendu mais aussi à des lésions qui vont compliquer la prise en charge ventilatoire en cas de pendaison manquée.

Ainsi, les fractures du cartilage thyroïde et de l'os hyoïde sont habituelles, de l'ordre de 50 % et 20 %, et sont d'autant plus fréquentes s'il s'agit de sujets âgés en raison d'une ossification cartilagineuse et d'une ankylose osseuse [10]. Ces observations post-mortem montrent une incidence qui est certainement plus élevée que celle attendue chez des survivants pour qui le bilan de ces lésions n'est pas effectué systématiquement. D'ailleurs, les ruptures trachéales sont peu rapportées en cas de pendaison manquée [10, 11] et l'impact de ces lésions sur la gestion des voies aériennes supérieures (VAS) semble mineur. En effet, le taux d'intubation orotrachéale difficile, dans ce contexte, varie de 0 % à 13,9 % selon les séries [10, 11]. C'est davantage la survenue de pneumopathies et de l'œdème pulmonaire après la pendaison qui posent problème puisqu'ils sont impliqués dans la majorité des décès intra-hospitaliers [10]. Dans une étude rétrospective portant sur 335 patients, 11 % développaient une détresse respiratoire après leur pendaison et la mortalité globale augmentait de 5 % à 34,2 % ($p < 0,001$) dans ce sous-groupe [12].

L'œdème pulmonaire peut être de cause neurogénique ou être la conséquence des pressions intrathoraciques négatives générées par les efforts de la victime face à l'obstruction des VAS. L'œdème pulmonaire neurogénique est une complication reconnue en cas d'agression cérébrale aiguë et sévère. Il proviendrait d'une décharge sympathique à l'origine d'une vasoconstriction généralisée puis d'un afflux volémique massif vers la circulation artérielle pulmonaire qui a pour conséquence une augmentation des pressions capillaires pulmonaires [13]. Deux cas de syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) postpendaison ont été décrits comme étant de mécanisme neurogénique [14]. La mise sous ventilation mécanique avec pression expiratoire positive a permis une amélioration de l'hématose et les deux sujets ont survécu sans séquelle neurologique.

Les premières descriptions d'œdèmes pulmonaires postobstructifs (POPE) ont concerné des cas d'obstructions des VAS par des tumeurs cervicales, par strangulation ou après pendaisons manquées [15]. L'événement initial est le fait d'une pression pleurale négative générée par des efforts inspiratoires contre une obstruction extrathoracique. L'augmentation du retour veineux induit une majoration de la pression hydrostatique au sein des capillaires pulmonaires et une diminution de la pression en interstitiel, ce qui majore le gradient au travers de la membrane

capillaire. De plus, l'augmentation du volume ventriculaire droit diminue la compliance ventriculaire gauche du fait de l'interdépendance biventriculaire, ce qui aggrave l'œdème pulmonaire par majoration de la pression postcapillaire [16].

Déterminer la cause de l'œdème pulmonaire initialement paraît difficile mais une bonne récupération peut laisser supposer a posteriori qu'il s'agit d'une cause obstructive ; les causes neurogéniques étant le fait de lésions neurologiques sévères. Il est donc probable que les cas de SDRA décrits par Fishmann étaient davantage des POPE que des œdèmes pulmonaires neurogéniques [14].

Compressions vasculaires et ischémie cérébrale

Les modèles animaux rapportent que les défaillances circulatoires et respiratoires consécutives à la pendaison ne sont pas seulement la conséquence de l'obstruction de la respiration mais aussi et surtout de l'interruption de la vascularisation cérébrale [17].

La pression nécessaire à l'interruption du flux carotidien serait de 5 à 6 kg [18] ainsi le poids de la tête (4,5 à 5,5 kg) serait suffisant à exercer une telle pression. De plus, des lésions de traction des artères carotides à l'endroit du lien sont retrouvées chez environ 5 % des victimes [19], ainsi que des hémorragies au sein de la paroi vasculaire et de l'intima pouvant compromettre le débit sanguin local [20]. Pourtant seuls quelques cas cliniques de dissections carotidiennes unilatérales ou bilatérales symptomatiques sont décrits, souvent révélées par des infarctus cérébraux retardés [4, 21]. L'interruption du flux sanguin des artères vertébrales est plus rare, nécessitant des pressions variant de 7 à 30 kg selon les études [18]. Il semblerait dans ce cas que l'influence de la largeur du lien et de la hauteur de compression soit déterminante. L'opposition au retour veineux cérébral est beaucoup plus fréquente puisque seule une pression de 2 kg suffit à comprimer les veines jugulaires [18]. L'œdème d'amont qui en résulte est à l'origine de la constitution de thrombi intravasculaires, d'hémorragies sous-arachnoïdiennes et d'ischémie veineuse qui majorent les lésions ischémiques artérielles.

En l'absence d'interruption de la suspension, ces phénomènes conduisent inéluctablement au décès. En cas de pendaison manquée, ils conduisent à un œdème cérébral et à une encéphalopathie postanoxique dont la sévérité conditionne le pronostic.

Lésions osseuses et syndromes médullaires

Les atteintes médullaires sont consécutives aux fractures du rachis cervical induites par la pendaison, avec en tête la classique « fracture du pendu ». Il s'agit d'une fracture bipédiculaire de C2 dont le mécanisme est une hyperextension du rachis cervical. Quand l'extension prédomine, le ligament vertébral commun antérieur peut être rompu, avec souvent arrachement d'un fragment osseux du listel marginal de C2 ou C3 [11]. Souvent, les lésions observées ne sont pas aussi typiques. Les traits de fracture sont bilatéraux mais rarement symétriques et peuvent passer par l'isthme ou le corps vertébral. Les luxations et subluxations vertébrales sont également possibles.

Néanmoins, l'incidence des fractures vertébrales cervicales reste faible dans la littérature. Elle va de 0,7 à 27 % dans les séries sur cadavre [22, 23] et de 0 à seulement 4,8 % en cas de pendaison manquée [4, 5, 24].

Le mécanisme d'étirement est classiquement observé en cas de précipitation suivi par un arrêt brusque sur le lien de la pendaison. Il est, en général, responsable d'une élongation médullaire ou du plexus brachial dans le meilleur des cas, ou de lésions bulbaires responsables d'un arrêt cardiorespiratoire et du décès.

Conduite à tenir diagnostique et thérapeutique

Il n'existe pas d'éléments thérapeutiques spécifiques dans le cadre des pendaisons manquées, il s'agit davantage de mesures généralistes de prise en charge des agressés cérébraux dont les objectifs sont d'assurer une oxygénation et une hémodynamique cérébrales optimales. Bien que la présence d'un arrêt respiratoire et/ou circulatoire soit de mauvais pronostic, l'évolution neurologique peut être rapidement favorable. C'est pourquoi une prise en charge rapide et intensive doit être prodiguée à toute victime de pendaison manquée quel que soit le statut neurologique initial.

Prise en charge extra-hospitalière

En premier lieu, la priorité est bien évidemment d'interrompre la suspension tout en veillant à préserver l'axe tête-cou-tronc avec la mise en place d'une minerve cervicale rigide. Puis, le bilan initial a pour objectif l'évaluation de l'état de conscience et de l'intégrité des réflexes du tronc cérébral, ainsi que de l'état ventilatoire et circulatoire. La présence de lésions associées, telles que des lésions cervicales ou des membres périphériques ainsi qu'un syndrome médullaire, doit être recherchée.

En cas d'arrêt cardiorespiratoire, la réanimation doit être réalisée selon les recommandations en vigueur [25]. En l'absence d'arrêt cardiorespiratoire, la mise sous ventilation mécanique après intubation orotrachéale s'impose si la victime est comateuse ou présente des signes de détresse respiratoire aiguë, en particulier s'il existe un œdème laryngé associé dont l'aggravation peut rendre l'intubation impossible. L'objectif est d'assurer une oxygénation cérébrale adéquate qui a été menacée au cours de l'acte de pendaison. La neurosédation et l'analgésie de complément en cas de mise sous ventilation mécanique présentent des bénéfices théoriques, notamment par réduction des besoins cérébraux en oxygène et du débit sanguin cérébral qui ont un effet sur la diminution de la pression intracrânienne et permettent également une adaptation au ventilateur et un contrôle de la $PaCO_2$ [26].

Le maintien d'une hémodynamique satisfaisante est également indispensable dès le début de la prise en charge, ce d'autant que les troubles neurovégétatifs fréquemment associés sont facteurs d'instabilité. En effet, chez le traumatisé crânien, on sait qu'un seul épisode hypotensif double la mortalité [27]. Si aucune étude ne confirme cette donnée chez les victimes de pendaison, il semble opportun de fixer un objectif de pression artérielle systolique à 80 mmHg en vue du maintien d'une pression de perfusion cérébrale suffisante.

La lutte contre l'œdème cérébral constitue le dernier aspect thérapeutique essentiel. La mesure principale consiste à placer le sujet en proclive à 30 ° afin de favoriser le retour veineux cérébral. En cas de signe d'engagement cérébral, il est nécessaire de recourir

à une osmothérapie par perfusion de 250 mOsm, soit 250 mL de mannitol 20 % ou 125 mL de sérum salé hypertonique 7,5 % [28].

Prise en charge intra-hospitalière

Seule la gestion des patients les plus graves, destinés à la réanimation ou à une unité de déchocage, est abordée ici.

En complément du bilan initial, un bilan lésionnel clinique et paraclinique doit être réalisé à l'admission. L'anamnèse vise à collecter les éventuels antécédents médicaux et psychiatriques de la victime ainsi que des antériorités de tentatives de suicide. L'estimation de la durée de pendaison est importante de par ses implications pronostiques. Un bilan toxicologique est de plus nécessaire en complément du bilan biologique standard.

La réalisation d'une radiographie thoracique permet de préciser l'existence d'une pneumopathie d'inhalation ou d'un œdème pulmonaire. La recherche d'un œdème cérébral et de lésions ischémiques ou hémorragiques intracrâniennes consécutives à la pendaison doit être effectuée sur un scanner cérébral. Cet examen, avec injection de produit de contraste, permet de plus de rechercher des lésions artérielles à l'étage cervical et crânien. L'existence d'une atteinte du rachis cervical doit être déterminée à l'aide de radiographies de face et de profil ou mieux lors du scanner initial. Le Doppler transcrânien peut s'avérer utile à la recherche d'une hypertension intracrânienne. Enfin, en cas d'extubation potentielle après sevrage de la ventilation mécanique, la réalisation d'un bilan lésionnel de la sphère pharyngolaryngée par un ORL paraît judicieux afin d'anticiper les risques liés à cette extubation.

La gestion thérapeutique poursuit les mêmes objectifs qu'en extra-hospitalier, à savoir l'optimisation de l'oxygénation et de l'hémodynamique cérébrales et la lutte contre l'œdème cérébral. En cas de signes cliniques ou paracliniques évocateurs d'hypertension intracrânienne, la mise en place d'un capteur de pression intracrânienne est intéressante. Par analogie avec la prise en charge des traumatisés crâniens, on peut penser qu'un objectif de pression de perfusion cérébrale à 60 mmHg est raisonnable même si aucune donnée scientifique ne permet d'établir cette attitude en tant que recommandation. De même, il paraît logique de lutter contre les facteurs d'agression secondaire à savoir l'hypoxémie, l'hypotension artérielle, l'hypocapnie et l'hypercapnie, l'hypoglycémie et l'hyperglycémie, l'hyperthermie, l'anémie et l'hyponatrémie.

Si le traitement des lésions associées doit être discuté au cas par cas avec les partenaires médicaux, les données sur le sujet montrent qu'il s'agit le plus souvent de traitements conservateurs [4].

Hypothermie thérapeutique

Les bénéfices démontrés de l'hypothermie thérapeutique sur le pronostic des patients victimes d'un arrêt cardiocirculatoire ont été porteurs de nombreux espoirs pour d'autres pathologies cérébrales. Ainsi, plusieurs études ont été consacrées à l'évaluation de l'impact de l'hypothermie sur le devenir des traumatisés crâniens [29], des patients victimes d'accidents vasculaires cérébraux [30, 31] ou même après pendaison manquée [7, 32]. Il s'agit uniquement de cas cliniques ou de séries de cas, mais qui suggèrent un effet bénéfique potentiel chez les victimes de pendaison. En effet, dans une série de 13 patients comateux admis en réanimation après pendaison, sur les 3 patients avec arrêt cardiorespiratoire récupéré, traités par hypothermie thérapeutique, un sujet a présenté une évolution neurologique favorable [7]. Et sur les 10 patients sans arrêt cardiorespiratoire initial, les 5 traités par hypothermie ont évolué favorablement alors que sur les 5 autres, seuls 2 ont présenté un bon pronostic [7]. L'effectif réduit de cette étude et sa méthodologie rendent impossible toute conclusion formelle, néanmoins cette option thérapeutique paraît envisageable chez les victimes de pendaisons.

Oxygénothérapie hyperbare

La place de l'oxygénothérapie hyperbare (OHB) dans le traitement des pendaisons manquées n'est pas codifiée et hormis les 90 observations rapportées par l'équipe de Lille dans ce cadre spécifique [8], il n'existe pas d'autres données publiées concernant l'effet de l'OHB chez les victimes de pendaisons. Toutefois, son bénéfice potentiel, bien que théorique, paraît ici particulièrement intéressant.

Premièrement, de par son action sur l'oxygénation tissulaire périphérique et cérébrale. En effet, la fraction d'oxygène dissoute s'accroît avec la pression alvéolaire en oxygène, ce qui permet d'atteindre les zones cérébrales hypoxiques et ischémiques du fait d'un gradient de pression augmenté. De plus, l'OHB augmente la déformabilité des hématies améliorant ainsi la viscosité sanguine [33].

Deuxièmement, de par son effet sur l'hémodynamique cérébrale. Une pression de 2 atmosphères (ATA) entraîne une diminution du débit sanguin cérébral de l'ordre de 22 % [34], ce qui diminue parallèlement la pression intracrânienne par diminution du volume sanguin cérébral [35-37]. Cette action est médiée par une vasoconstriction hyperoxique avec maintien de l'apport tissulaire en oxygène qui va, en diminuant le débit sanguin cérébral, entraîner une diminution de l'exsudation plasmatique et donc diminuer la formation de l'œdème interstitiel [37]. Il a été montré également qu'il n'est pas souhaitable d'aller au-delà de 2,5 ATA et qu'il faut veiller à maintenir constante la $PaCO_2$ tout au long de la séance (normo- ou légère hypocapnie). En effet, il avait été constaté une inversion de la réponse vasoconstrictive lorsque la pression partielle d'oxygène dépassait 2,2-2,5 ATA [38]. Mais dans ces expériences, la $PaCO_2$ n'était pas contrôlée et d'autres études ont alors révélées que cette inversion de réponse était plutôt due à une réascension de la $PaCO_2$ [39].

Enfin, c'est grâce à son effet sur une reprise rapide du métabolisme aérobie et en limitant les conséquences néfastes de la reperfusion que l'OHB peut être utile chez ces patients. Des études ont montré une amélioration du fonctionnement des pompes ioniques membranaires des cellules ischémiques, contribuant ainsi à la restauration des cellules endommagées [40], de même qu'une prévention de la production de radicaux libres oxygénés à la phase de reperfusion [33].

Aspects pronostiques

La quête de la prédiction du pronostic vital et neurologique chez les patients comateux, en particulier après un arrêt cardiorespiratoire, a fait l'objet de nombreuses études à larges effectifs [41, 42]. Celles-ci ont permis de dégager certains critères de mauvais pronostic fiables tels que l'absence de réponse motrice et de

réflexe photomoteur à 72 heures, l'absence bilatérale des potentiels évoqués somesthésiques N20 ou enfin des taux sériques de NSE (*neuron specific enolase*) supérieurs à 33 ng/mL. Toutefois, la présence de sujets comateux à la suite des pendaisons n'est pas retrouvée dans la description des effectifs de ces études. Ainsi, l'emploi des critères pronostiques précités chez des sujets pendus comateux ne peut se faire que par extrapolation. D'autres critères ont été spécifiquement relevés dans ce contexte comme la durée de pendaison, la présence d'un arrêt cardiorespiratoire en pré-hospitalier, le score de Glasgow et l'imagerie cérébrale.

Durée de pendaison

Cette donnée essentielle est particulièrement difficile à appréhender. Elle est en général estimée à partir des témoignages de proches qui ont aperçu le sujet pour la dernière fois.

Chez 13 patients avec une durée de pendaison moyenne de 5 minutes et qui allait de 10 secondes au minimum à 10 minutes au maximum, tous ont survécu sans séquelle neurologique lourde [24]. De même, le taux de survie chez 7 patients pendus plus de 5 minutes était de 57 % [43]. Dans une série de 47 pendaisons manquées, Matsuyama et al. ont montré que tous les patients ont survécu pour une durée inférieure à 5 minutes et que tous ceux pour lesquels la durée de pendaison excédait 30 minutes sont décédés [5]. Au final, aucune durée précise ne permet d'affirmer le pronostic même si, au-delà de 30 minutes, on peut supposer que l'issue sera défavorable.

Arrêt cardiorespiratoire

Les études consacrées à l'identification des facteurs pronostiques après pendaison manquée montrent que la présence d'un arrêt cardiorespiratoire en pré-hospitalier est extrêmement péjorative. Penney et al. retrouvaient dans leur série de 42 patients un taux de mortalité de 100 % chez ceux récupérés en arrêt cardiorespiratoire à l'arrivée des secours, et ce malgré la récupération d'une circulation spontanée [6]. De même, Matsuyama et al. ont présenté des résultats similaires. En effet, sur les 30 sujets en arrêt cardiorespiratoire à la prise en charge initiale, aucun n'a survécu [5, 44]. Néanmoins, on ne peut pas affirmer que dans ce cas le décès est inéluctable puisque des cas cliniques de patients pendus en arrêt cardiorespiratoire ayant survécu ont été rapportés [7, 44, 45].

Score de Glasgow

L'utilisation du score de Glasgow (GCS) en tant que critère pronostique après pendaison manquée semble incertaine. Dans la série de Penney et al., 7 patients avec un GCS à 3 avec des pupilles en mydriase survivaient sans séquelle neurologique lourde [6]. Inversement, dans l'étude de Matsuyama et al., sur les 39 patients de la série qui étaient en GCS 3 à l'arrivée des secours, seuls 3 ont survécu [5]. Dans la série de 161 patients de Boots et al., 38 avaient un GCS à 3 à l'arrivée des secours, 63 % sont décédés et 32 % ont retrouvé une vie normale. Un GCS à 3 à l'admission était un facteur significativement associé à la mortalité [45]. Il faut ici rappeler que le GCS est une échelle d'évaluation des comas consécutifs aux traumatismes crâniens et qui montre ici ses limites dans l'évaluation clinique et pronostique des pendaisons manquées. L'emploi du score FOUR pour l'évaluation de la profondeur du coma paraît ici plus approprié [46, 47]. Cette nouvelle échelle évalue la profondeur du coma sur la cotation de 4 composants : l'ouverture des yeux, la réponse motrice, les réflexes du tronc cérébral et la commande ventilatoire. Un score de 4 correspond à un fonctionnement normal de chaque catégorie, un score à 0 à un dysfonctionnement. Les auteurs insistent sur le caractère imparfait du GCS en particulier dans l'évaluation des réflexes du tronc cérébral. Son apport en tant que facteur pronostique dans les encéphalopathies postanoxiques paraît également intéressant [48].

Imagerie encéphalique

La réalisation d'un bilan lésionnel cérébral à partir de l'imagerie s'intègre à l'ensemble des critères permettant d'estimer le pronostic des patients. Toutefois aujourd'hui, aucun signe retrouvé à la tomodensitométrie (TDM) ou à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ne permet de prédire à lui seul le devenir des patients victimes de pendaisons manquées. Les quelques données à notre disposition ont été recueillies rétrospectivement et concernent de faibles effectifs [4, 6, 49]. Penney et al. ont montré que la présence d'un œdème cérébral scannographique à l'admission associé à un arrêt cardiorespiratoire pré-hospitalier est signe d'une issue fatale probable [6]. Une autre équipe a pu mettre en évidence que l'existence d'une anoxie cérébrale retrouvée sur un TDM était indépendamment associée à une issue fatale [4].

Conclusion

La gestion thérapeutique des victimes de pendaisons manquées requiert une intervention rapide dont les objectifs sont de restaurer une hémodynamique et une oxygénation cérébrales optimales. L'existence d'une encéphalopathie anoxique constitue l'élément central de la prise en charge de ces malades puisque les lésions associées, notamment au niveau cervical, sont rares et impactent peu le pronostic. Une durée de pendaison prolongée, l'existence d'un arrêt cardiorespiratoire en pré-hospitalier et la persistance d'un coma profond dans un contexte d'anoxie cérébrale avérée sont des éléments particulièrement péjoratifs. Néanmoins, quelle que soit la présentation neurologique initiale, une réanimation intensive doit être entreprise car des évolutions favorables sont souvent observées même chez les sujets les plus gravement atteints. En complément du traitement usuel employé après une agression cérébrale, l'hypothermie thérapeutique et l'oxygénothérapie hyperbare ont montré des résultats intéressants. Des investigations supplémentaires sont nécessaires afin de démontrer leur bénéfice.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aouba A, Péquignot F, Camelin L, Laurent F, Jougla E. La mortalité par suicide en France en 2006. Étude et résultat, n° 702. DREES Editor. 2009.
2. Chauvin I. La santé en prison. Les enjeux d'une véritable réforme de santé publique. Paris: ESF éditeur. 2000; 112 pages.

3. Aufderheide TP, Aprahamian C, Mateer JR, Rudnick E, Manchester EM, Lawrence SW, et al. Emergency airway management in hanging victims. Ann Emerg Med. 1994;24:879-84.
4. Salim A, Martin M, Sangthong B, Brown C, Rhee P, Demetriades D. Near-hanging injuries: a 10-year experience. Injury. 2006;37: 435-9.
5. Matsuyama T, Okuchi K, Seki T, Murao Y. Prognostic factors in hanging injuries. Am J Emerg Med. 2004;22:207-10.
6. Penney DJ, Stewart AH, Parr MJ. Prognostic outcome indicators following hanging injuries. Resuscitation. 2002;54:27-9.
7. Borgquist O, Friberg H. Therapeutic hypothermia for comatose survivors after near-hanging-a retrospective analysis. Resuscitation. 2009;80: 210-2.
8. Wattel F, Gosselin B, Chopin C, Durocher A, Cantineau A. [Near hanging (apropos of 90 case reports): value of hyperbaric oxygenation]. Lille Med. 1978;23:629-32.
9. Grandcolas N. Place de l'oxygénothérapie hyperbare dans le traitement des pendaisons manquées. ARESUB. 2003.
10. Kaki A, Crosby ET, Lui AC. Airway and respiratory management following non-lethal hanging. Can J Anaesth. 1997;44:445-50.
11. Grosjean A. Pendaisons manquées admises en réanimation : prise en charge, facteurs pronostiques et devenir. In: Medicine. Nancy: université Henri-Poincaré; 2011.
12. Nair S, Jacob J, Aaron S, Thomas M, Joseph M, Alexander M. Pulmonary distress following attempted suicidal hanging. Indian J Med Sci. 2009;63:53-7.
13. Theodore J, Robin ED. Pathogenesis of neurogenic pulmonary oedema. Lancet. 1975;2:749-51.
14. Fischman CM, Goldstein MS, Gardner LB. Suicidal hanging. An association with the adult respiratory distress syndrome. Chest. 1977;71: 225-7.
15. Lang SA, Duncan PG, Shephard DA, Ha HC. Pulmonary oedema associated with airway obstruction. Can J Anaesth. 1990;37:210-8.
16. Timby J, Reed C, Zeilender S, Glauser FL. "Mechanical" causes of pulmonary edema. Chest. 1990;98:973-9.
17. Boghossian E, Clément R, Redpath M, Sauvageau A. Respiratory, circulatory, and neurological responses to hanging: a review of animal models. J Forensic Sci. 2010;55:1272-7.
18. Yamasaki S, Takase I, Takada N, Nishi K. Measurement of force to obstruct the cervical arteries and distribution of tension exerted on a ligature in hanging. Leg Med (Tokyo). 2009;11:175-80.
19. Polson CJ, Gee DJ, Knight B. The essentials of forensic medicine. Edition. New York: Pergammon Press; 1973. 734 pages.
20. Maio D. Forensic Pathology. CDC Press. 2001.
21. Kadic L, Maandag NJ, Janssen CM, Driessen JJ, Kool LJ. An unexpected outcome of cervical near-hanging injury. A case report. Acta Anaesthesiol Belg. 2010;61:79-81.
22. Sharma BR, Singh VP, Harish D. Neck structure injuries in hanging - comparing retrospective and prospective studies. Med Sci Law. 2005;45:321-30.
23. Uzun I, Buyuk Y, Gurpinar K. Suicidal hanging: fatalities in Istanbul retrospective analysis of 761 autopsy cases. J Forensic Leg Med. 2007;14:406-9.
24. Hanna SJ. A study of 13 cases of near-hanging presenting to an accident and emergency department. Injury. 2004;35:253-6.
25. Carli P. Prise en charge de l'arrêt cardiaque. In: Recommandations formalisées d'experts. Société française d'anesthésie-réanimation. Société de réanimation de langue française. 2006.
26. Mirski MA, Muffelman B, Ulatowski JA, Hanley DF. Sedation for the critically ill neurologic patient. Crit Care Med. 1995;23:2038-53.
27. Chesnut RM, Marshall SB, Piek J, Blunt BA, Klauber MR, Marshall LF. Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank. Acta Neurochir Suppl (Wien). 1993;59:121-5.
28. Vigué B, Leblanc PE, Ract C. Osmothérapie et hypertension intracrânienne. In: Conférence d'actualisation. Paris: Elsevier Masson; 2006. p. 189-99.
29. McIntyre LA, Fergusson DA, Hébert PC, Moher D, Hutchison JS. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. JAMA. 2003;289:2992-9.
30. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. Stroke. 2001;32:2033-5.
31. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. Stroke. 1998;29:2461-6.
32. Sadaka F, Wood MP, Cox M. Therapeutic hypothermia for a comatose survivor of near-hanging. Am J Emerg Med. 2012;30:251.e1-2.
33. Mathieu D. Traité de médecine hyperbare. Paris: Ellipses; 2002.
34. Jacobson I, Harper AM, McDowall DG. The effects of oxygen at 1 and 2 atmospheres on the blood flow and oxygen uptake of the cerebral cortex. Surg Gynecol Obstet. 1964;119:737-42.
35. Miller JD. The effects of hyperbaric oxygen at 2 and 3 atmospheres absolute and intravenous mannitol on experimentally increased intracranial pressure. Eur Neurol. 1973;10:1-11.
36. Miller JD, Fitch W, Ledingham IM, Jennett WB. The effect of hyperbaric oxygen on experimentally increased intracranial pressure. J Neurosurg. 1970;33:287-96.
37. Sukoff MH, Ragatz RE. Hyperbaric oxygenation for the treatment of acute cerebral edema. Neurosurgery. 1982;10:29-38.
38. Lambertsen CJ, Dough RH, Cooper DY, Emmel GL, Loeschcke HH, Schmidt CF. Oxygen toxicity; effects in man of oxygen inhalation at 1 and 3.5 atmospheres upon blood gas transport, cerebral circulation and cerebral metabolism. J Appl Physiol. 1953;5:471-86.
39. Miller JD, Ledingham IM. Reduction of raised intracranial pressure: hyperbaric oxygen versus hyperventilation. Br J Surg. 1969;56:630.
40. Fujita T, Kitani Y, Ogawa R, Sato H, Kimura T, Kawabata I. Intracellular electrolytes in erythrocytes during and after shock: relation to impaired consciousness. J Trauma. 1978;18:345-54.
41. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, Hart AA, Vos PE, Verbeek MM, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. Neurology. 2006;66:62-8.
42. Fischer C, Luauté J, Adeleine P, Morlet D. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. Neurology. 2004;63:669-73.
43. Vander Krol L, Wolfe R. The emergency department management of near-hanging victims. J Emerg Med. 1994;12:285-92.
44. Kuisma M, Alaspää A. Out-of-hospital cardiac arrests of non-cardiac origin. Epidemiology and outcome. Eur Heart J. 1997;18:1122-8.
45. Boots RJ, Joyce C, Mullany DV, Anstey C, Blackwell N, Garrett PM, et al. Near-hanging as presenting to hospitals in Queensland: recommendations for practice. Anaesth Intensive Care. 2006;34:736-45.
46. Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. Ann Neurol. 2005;58:585-93.
47. Iyer VN, Mandrekar JN, Danielson RD, Zubkov AY, Elmer JL, Wijdicks EF. Validity of the FOUR score coma scale in the medical intensive care unit. Mayo Clin Proc. 2009;84:694-701.
48. Topcuoglu MA, Oguz KK, Buyukserbetci G, Bulut E. Prognostic value of magnetic resonance imaging in post-resuscitation encephalopathy. Intern Med. 2009;48:1635-45.
49. Matsuyama T, Okuchi K, Seki T, Higuchi T, Ito S, Makita D, et al. Magnetic resonance images in hanging. Resuscitation. 2006;69:343-5.

BRÛLURES GRAVES 102 —

Laurent BARGUES, Patrick JAULT, Audrey CIRODDE
et Thomas LECLERC

Malgré les efforts de prévention, la brûlure reste une pathologie fréquente qui a nécessité en France plus de 12 000 hospitalisations en 2008, dont la moitié dans les centres de brûlés [1]. Les brûlés adultes les plus graves posent à la fois des problèmes spécifiques liés aux lésions cutanées ou respiratoires et des prises en charge communes aux patients de réanimation chirurgicale [2]. Malgré de grands progrès thérapeutiques, cette pathologie traumatique est marquée par une mortalité globale de 8 % et même de 34 % en cas de brûlures respiratoires associées [3]. La situation où la brûlure survient chez un patient plus âgé ou porteur de pathologies chroniques est devenue plus fréquente [4].

Prise en charge pré-hospitalière

La précocité du remplissage vasculaire, la mise en œuvre sur le site de l'accident de gestes d'urgence et de soins locaux adaptés peuvent conditionner le pronostic vital et le devenir des lésions cutanées.

Évaluation

L'évaluation de la *surface cutanée brûlée* (SCB) par rapport à la surface cutanée totale (SCT) reste sur le site de l'accident assez imprécise avec des moyens simples comme la « règle des 9 de Wallace » [5]. Très facile, cette règle surestime cependant les brûlures les moins étendues et sous-estime les grandes surfaces brûlées.

L'évaluation de la *profondeur des brûlures* est difficile voire impossible en pré-hospitalier (brûlures non nettoyées et couvertes de suies, mauvaises conditions d'examen). Des signes cliniques simples peuvent donner une orientation de profondeur : couleur des brûlures (rouge ou rose si 2e degré, blanche si 3e degré), douleurs (majeures si 2e degré, absentes si 3e degré), apparence (brûlures humides si 2e degré, sèches si 3e degré). Le diagnostic plus précis de profondeur selon la classification française actuelle (2e degré superficiel, 2e degré profond, 3e degré) sera réalisé en milieu hospitalier (http://www.sfetb.org).

L'évaluation des *brûlures respiratoires* par inhalation de fumées d'incendie est avant tout clinique et doit être précoce. Selon les séries, 20 à 30 % des brûlés cutanés ont aussi des brûlures respiratoires [3]. Sur le plan physiopathologique et clinique, on distingue : les brûlures des voies aériennes supérieures d'origine thermique (air chaud), d'apparition précoce sur le site en quelques minutes et se manifestant par des signes ORL (dysphonie, cornage, bradypnée inspiratoire bruyante), les brûlures des voies aériennes pulmonaires (sous les cordes vocales) d'origine chimique (suies chargées de toxiques), d'apparition retardée de quelques heures et se manifestant par des signes pulmonaires (toux, expectorations noires, polypnée, encombrement et râles bronchiques, sibilances) [6].

L'évaluation des *intoxications* passe par la recherche de troubles de conscience. Un brûlé même grave sans intoxication associée (monoxyde de carbone ou CO, cyanure ou CN des fumées, alcool, psychotropes) est parfaitement conscient les premières heures.

L'évaluation des *lésions traumatiques associées* repose sur le contexte (défenestration, décélération sur la voie publique, explosions) et la présence habituelle d'un état de choc hémorragique compliquant la plasmorragie liée aux brûlures cutanées. Un taux d'hémoglobine bas chez un brûlé (habituellement hémoconcentré) oriente dès la prise en charge vers un traumatisme associé (hémothorax, hémopéritoine, fractures...). [7].

Réanimation

Réanimation cardiovasculaire

Sur le plan physiopathologique, l'agression thermique de la peau déclenche un afflux cellulaire suivi d'une libération massive et immédiate de médiateurs (histamine, bradykinines, prostaglandines, leucotriènes, *platelet activating factor* ou PAF, complément). Ces médiateurs provoquent une hyperperméabilité capillaire diffuse (tissus brûlés et sains, poumons) avec plasmorragie dans le secteur interstitiel, une hypovolémie et des œdèmes généralisés [8]. La baisse de la pression oncotique et l'apparition d'une pression négative dans les tissus interstitiels brûlés (dénaturation des protéines) amplifient l'hypovolémie et les œdèmes [9]. Une dépression myocardique a été décrite à la phase aiguë [10].

L'objectif thérapeutique est la correction rapide des pertes liquidiennes par une perfusion immédiate de solutés cristalloïdes sur voie veineuse périphérique (de préférence en zone saine) chez les brûlés ayant une SCB > 20 % de la SCT [11]. La précocité du remplissage conditionne le pronostic du brûlé [12].

De trop nombreuses règles de remplissage ont été employées dans un passé récent et aucun consensus n'a été obtenu [13]. Les pratiques sont encore très variées selon des enquêtes américaines et européennes. La formule de Parkland reste de nos jours la formule la plus utilisée : 4 mL/kg par pourcentage de SCB pour les 24 premières heures (50 % des volumes calculés les 8 premières heures, 50 % les 16 heures suivantes) [14]. En l'absence de monitorage invasif de l'état de choc, l'objectif est l'obtention d'une

diurèse de 0,5 à 1 mL/kg/h [15]. Même si les besoins de remplissage ont tendance à être sous-évalués, cette formule a l'avantage de la simplicité et de décennies d'expérience d'utilisation [16]. Les besoins de remplissage pour atteindre ces objectifs de diurèse augmentent avec l'âge, la surface brûlée, la profondeur, le poids et la présence d'une ventilation mécanique. Il n'y a pas de place dans les premières heures pour d'autres solutés de remplissage [17]. L'utilisation de soluté salé hypertonique chez le brûlé a montré une augmentation de l'incidence des insuffisances rénales aiguës et de la mortalité [18] et une baisse des syndromes compartimentaux abdominaux [19].

Réanimation respiratoire

La décision d'intubation est le moment le plus délicat en pré-hospitalier. La crainte d'une détresse respiratoire retardée de quelques heures avec des difficultés d'intubation conduit à une réalisation très large voire excessive de ce geste.

Les critères d'intubation admis sont : détresse respiratoire patente, signes cliniques (ORL ou pulmonaires) d'inhalation de fumées [20], troubles de conscience, brûlures étendues (>50 % de la SCT), brûlures au 3e degré de la face ou du cou [21]. Des délais courts d'évacuation et une surveillance respiratoire attentive permettent d'éviter un grand nombre d'intubations, de dépister et de traiter les décompensations retardées [22].

L'induction anesthésique se pratique en urgence chez un patient hypovolémique ayant l'estomac plein. Le protocole pour l'intubation à séquence rapide associe un agent peu dépresseur cardiovasculaire (kétamine, midazolam, étomidate, gamma hydroxy butyrate de sodium) et la succinylcholine [23]. À partir du 2e jour après la brûlure et pendant 2 ans, la succinylcholine expose le patient au risque d'hyperkaliémie aiguë et se trouve contre-indiquée [20].

Réanimation neurologique

Le brûlé avec des troubles de conscience doit bénéficier de mesures non spécifiques comme l'intubation, la ventilation mécanique et la sédation ainsi que de mesures spécifiques comme les antidotes des toxiques contenus dans les fumées (CO et CN) [24]. L'oxygénation normobare (15 L/min au masque haute concentration ou FiO_2 100 % si ventilation mécanique) permet une dissociation de l'hémoglobine et du CO. L'oxygénothérapie hyperbare est de réalisation difficile chez un brûlé instable à la phase aiguë qui est amené à être recouvert sur ses lésions cutanées de corps gras potentiellement explosifs [25]. L'hydroxocobalamine permet d'antagoniser les cyanures : 70 mg/kg soit deux flacons prêts à l'emploi de 2,5 grammes [26].

Le brûlé sans trouble de conscience doit bénéficier d'une analgésie adaptée. La prise en charge de la douleur diffère peu de celle des autres traumatisés [27]. À la phase aiguë, la stimulation nociceptive par agression thermique des récepteurs cutanés chemine selon les voies habituelles de la douleur [28]. Plus tardivement, des phénomènes d'hyperalgésie et de neuropathie par régénération nerveuse dans les tissus brûlés apparaissent et compliquent la prise en charge pharmacologique de la douleur [29]. La douleur va accompagner toute l'évolution du patient. En pré-hospitalier, la morphine intraveineuse en titration reste le traitement de référence [30]. L'adjonction de kétamine offre une analgésie de surface et un mécanisme d'action différent des morphiniques. Des bolus de 0,1 mg/kg en titration permettent d'obtenir une analgésie de qualité et une épargne de morphiniques [31].

Réanimation cutanée

Le refroidissement des brûlures est une étape clé de la prise en charge précoce. Sur le plan physiopathologique, le froid permet de préserver la zone de souffrance tissulaire cutanée, de diminuer le métabolisme cellulaire et de rétablir une circulation régionale [32]. De nombreuses études animales montrent un bénéfice du refroidissement en termes de profondeur histologique et clinique des lésions, d'épithélialisation, de cicatrisation et de séquelles cutanées. La température idéale de l'eau à appliquer est de 12 à 18 °C [33]. Le geste de secourisme recommandé est le refroidissement précoce (le plus tôt possible dans la première heure suivant l'accident) avec de l'eau courante domestique (15 °C) pendant 5 minutes au moins [34]. Ce geste a aussi des propriétés analgésiques évidentes. La médicalisation des premiers secours fait ensuite appel aux dispositifs stériles de type hydrogel. Faciles à appliquer selon la taille des brûlures (Brulstop®, Burnshield®), ils réduisent la température dermique pendant au moins une heure. Le risque du refroidissement est l'hypothermie qui survient plus volontiers chez l'enfant et si le refroidissement est réalisé sur de grandes surfaces brûlées.

Les soins locaux sur le site se limitent à des champs stériles pour protéger les brûlures ou des compresses stériles hydrogels. Il n'y a pas lieu d'utiliser à ce stade des antiseptiques ou des topiques [35].

Réanimation métabolique

La perte de enveloppe cutanée expose le brûlé à une baisse de la température centrale. Cette dernière est habituelle en pré-hospitalier mais délétère sur le plan local (approfondissement des brûlures) et systémique (cardiovasculaire, coagulation, équilibre glycémique). La prévention de l'hypothermie est une des priorités de la prise en charge précoce, même si le refroidissement recommandé des brûlures rend cet objectif difficile [36]. Un monitorage de la température centrale, le réchauffement externe (solutés, couvertures) et le transport en ambiance chaude doivent permettre aussi bien un refroidissement des brûlures et une prévention de l'hypothermie.

Brûlures particulières

Les brûlures chimiques sont spécifiques car elles peuvent s'accompagner de lésions oculaires graves par projection, de toxicité neurologique par diffusion systémique ou respiratoire par inhalation [37]. Le mécanisme de destruction cutanée est différent de la brûlure thermique [38]. Il existe des phénomènes de réduction, d'oxydation et de dénaturation des protéines du derme. Pour la quasi-totalité des agents chimiques, la prise en charge initiale repose sur un lavage prolongé à l'eau des lésions cutanées associé à un lavage oculaire d'au moins 15 minutes par collyre de sérum physiologique en cas de projection [39]. Le reste du traitement (analgésie, suppléance des fonctions vitales) ne diffère pas des brûlures thermiques. La profondeur des brûlures est évolutive par pénétration intradermique profonde des bases. L'acide fluorohydrique a la particularité de provoquer des hypocalcémies profondes avec troubles du rythme. Les apports de calcium intraveineux selon les valeurs biologiques et locaux (pommade de gluconate de calcium 10 %) sont nécessaires dans les formes les plus graves [40].

Le courant électrique provoque des lésions cutanées électrothermiques, des flashs (brûlures par irradiation lumineuse des zones découvertes), des brûlures thermiques par inflammation

de vêtements, des traumatismes par chute ou projection. Les brûlures électriques sont d'un mauvais pronostic immédiat (complications cardiaques) et secondaire (séquelles fonctionnelles et amputations) [41]. En dehors des portes d'entrée et de sortie du courant, la brûlure électrique se manifeste par une rhabdomyolyse avec syndrome des loges musculaires. La première priorité du ramassage des victimes de l'électricité est le traitement non spécifique de l'arrêt cardiaque et des troubles rythmiques ventriculaires. La seconde priorité est la majoration immédiate sur le site des règles de remplissage vasculaire (Parkland) afin d'obtenir une diurèse de 1 à 2 mL/kg/h. Ce remplissage est en mesure de prévenir les complications rénales de la rhabdomyolyse [42].

Orientation

L'organisation actuelle d'un centre de brûlés doit être conforme en France au décret N°2007-1240 du 20 août 2007. Cette récente uniformisation des centres spécialisés doit faciliter la régulation et l'admission des victimes. L'admission d'un brûlé dans un centre spécialisé répond à des critères précis, récemment définis par la Société française d'étude et de traitement des brûlures (http://www.sfetb.org). Ces critères prennent en compte la brûlure proprement dite, les lésions associées et le terrain du patient (pathologies chroniques) (Tableau 102-I).

Le problème récurrent est l'opportunité d'un transfert primaire des lieux de l'accident vers le centre spécialisé ou d'une mise en condition aux urgences de l'hôpital de proximité avant un transfert secondaire vers le centre des brûlés. L'expérience des centres nord-américains montre qu'une mise en condition hospitalière préalable ne modifie pas l'évolution du patient (durée de séjour, nombre de chirurgies, complications, mortalité, etc.) par rapport à celui transféré directement [43]. Les mêmes auteurs montrent la bonne sécurité et un taux bas de complications chez des brûlés évacués par voie aérienne sur de longues distances [44].

Tableau 102-I Critères d'admission d'un adulte dans un centre des brûlés (http://www.sfetb.org).

Surface brûlée > 20 %	
Surface brûlée entre 10 % et 20 % AVEC brûlures au 2e degré profond ou au 3e degré	
Surface brûlée < 10 % AVEC critères de gravité :	
Gravité fonctionnelle	Mains, pieds, face, périnée, plis de flexion Brûlures circulaires
Gravité des lésions associées	Inhalation de fumées (suspectée ou avérée) Polytraumatisme
Gravité liée au terrain	Coronaropathie, diabète, cardiopathie, insuffisance respiratoire chronique…
Gravité liée au mécanisme	Brûlure chimique (fluorhydrique, phosphorique) Brûlure électrique
Gravité liée à l'âge	Âge > 70 ans
Obstacles au traitement ambulatoire	Conditions de vie ou éloignement Antalgiques majeurs (palier 3)

Prise en charge hospitalière initiale

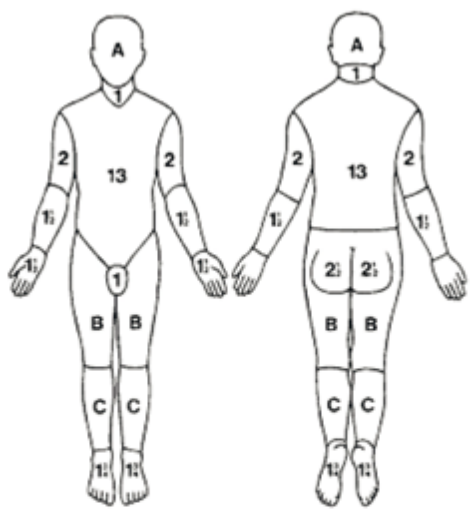
Évaluation

La prise en charge du brûlé grave dans la salle d'accueil des urgences vitales (SAUV) d'un hôpital ou dans le sas d'accueil d'un centre des brûlés va permettre d'une part un bilan lésionnel plus détaillé et d'autre part une stabilisation des grandes fonctions vitales.

L'évaluation de la SCB se fait chez un patient nettoyé, déshabillé, placé dans un local éclairé et bien chauffé. On utilise les tables de Lund et Browder, très pratiques et tenant compte de l'âge de la victime (Figure 102-1). Des logiciels en trois dimensions permettent de calculer avec précision la SCB [45].

L'évaluation de la *profondeur des brûlures* est maintenant possible après nettoyage des plaies et en employant des signes cliniques simples. Une cartographie des lésions selon la classification française (2e degré superficiel et profond, 3e degré) peut être établie. Des expériences de télé médecine ont été conduites avec succès pour faciliter l'évaluation à distance des brûlures cutanées par les praticiens des centres de brûlés [46].

L'évaluation des *brûlures respiratoires* repose sur la fibroscopie bronchique à travers la sonde d'intubation ou par voie nasale en ventilation spontanée si le patient n'a pas été intubé en pré-hospitalier. La visualisation de suies affirme l'inhalation de fumées. La classification des lésions pulmonaires causées par ces fumées est : stade I (érythème et œdème modéré), stade II (phlyctènes, érosion avec muqueuse hémorragique, œdème important), stade III (ischémie et nécrose de la muqueuse) [47]. Ces anomalies peuvent être peu visibles si le patient est très hypotherme ou hypovolémique. Une nouvelle fibroscopie après stabilisation fera le diagnostic. La gazométrie artérielle donne des critères de diagnostic et de gravité



Surfaces cutanées selon l'âge (année)

Âge (années)	0	1	5	10	15	Adulte
A : demi-tête	9½	8½	6½	5½	4½	3½
B : demi-cuisse	2¾	3¼	4	4½	4½	4¾
C : demi-jambe	2½	2½	2¾	3	3¼	3½

Figure 102-1 Tables de Lund et Browder.

de la brûlure respiratoire : PaO_2 (hypoxie proportionnelle à la gravité de l'inhalation), taux de carboxyhémoglobine (HbCO > 10 % par inhalation de monoxyde de carbone), taux de lactates (acidose lactique avec lactates > 8 mmoles/L si intoxication par cyanures) [48]. La tomodensitométrie pulmonaire apporterait une aide au diagnostic de lésions respiratoires par les fumées [49].

L'évaluation des *lésions traumatiques associées* nécessite dans la SAUV des explorations d'imagerie réalisables : « FAST échographie », Doppler transcrânien, clichés simples du rachis, du thorax et du bassin. Un scanner corps entier s'impose ensuite dans la prise en charge de tout polytraumatisé, qu'il présente ou non des brûlures.

Réanimation

Réanimation cardiovasculaire

Sur le plan physiopathologique, un état de choc hypovolémique va persister les premiers jours. Toutes les mesures instrumentales confirment ce profil hémodynamique [50]. Le recours aux solutés macromoléculaires permet de diminuer le volume total perfusé, de limiter l'œdème interstitiel par rétablissement de la pression oncotique.

Sur le plan thérapeutique, le déchocage doit permettre :

– la pose d'accès vasculaires profonds (voie centrale en territoire cave supérieur ou inférieur, cathéters courts de remplissage vasculaire de type Desilet®, cathéter artériel). Ces gestes sont plus difficiles chez le brûlé en raison de l'œdème et de la perte des repères anatomiques habituels ;

– la poursuite des protocoles de remplissage, l'introduction de macromolécules de type colloïdes naturels comme l'albumine entre la 8e et la 24e heure selon les protocoles. Même si aucune étude n'a mis en évidence à ce jour de bénéfice en termes de mortalité [51], l'albumine reste largement utilisée chez le brûlé grave en Europe et recommandée en France [52]. Un protocole avec du sérum albumine diluée à 4 % (Vialbex® 40 mg/mL) reste très employé (Tableau 102-II) ;

– la mise en place de dispositifs invasifs de monitorage hémodynamique en raison de l'hypovolémie et des variations de volumes perfusés selon les patients. L'excès de remplissage s'accompagne aussi d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité [53].

Tableau 102-II Règles de remplissage du brûlé (d'après les informations du service de santé des Armées – Hôpital Percy).

	Ringer lactate®	*Sérum albumine diluée (SAD 4 %)*
Surface cutanée brûlée (SCB) < 30 %		
H0 à H8	2 mL/kg par % SCB	0
H8 à H24	1 mL/kg par % SCB	0
H24 à H48	1 mL/kg par % SCB	0
Surface cutanée brûlée (SCB) > 30 %		
H0 à H8	2 mL/kg par % SCB	*0*
H8 à H24	0,5 mL/kg par % SCB	0,5 mL/kg par % SCB
H24 à H48	0,5 mL/kg par % SCB	0,5 mL/kg par % SCB

La plupart des dispositifs ont été évalués chez le brûlé : Doppler œsophagien [54], cathétérisme droit, thermodilution transpulmonaire de type PiCCO™ (Pulsion, Munich, Germany), échographie cardiaque, saturation veineuse centrale en oxygène [55]. Un monitorage peut conduire à majorer les apports liquidiens par rapport au suivi de paramètres cliniques simples (diurèse, pouls, pression artérielle). La présence d'un inhalateur de fumées et/ou d'une ventilation mécanique est un facteur bien identifié de majoration des apports liquidiens, situation où un monitorage invasif sera encore plus utile [56].

Réanimation respiratoire

Les priorités respiratoires en salle de déchoquage sont la prévention des obstructions sur les voies aériennes, l'amélioration de la compliance thoracique par des incisions de décharge et la sécurisation des voies aériennes.

- Les suies et sécrétions pulmonaires suite à l'inhalation de fumées peuvent obstruer les sondes d'intubation et l'arbre respiratoire proximal ou distal. Lors de la fibroscopie diagnostique, il y a lieu d'aspirer les suies afin de prévenir les brûlures des muqueuses et les atélectasies. Une humidification des voies aériennes combinée à des aérosols (sérum physiologique, bêtamimétiques si bronchospasme) peuvent prévenir les obstructions aiguës [57].
- Les brûlures circulaires au 3e degré du tronc (thorax et/ou abdomen) vont effondrer la compliance pariétale et entraver la ventilation mécanique (barotraumatisme, hypoventilation alvéolaire). Des incisions de décharge dans les brûlures thoraciques vont permettre de rétablir sans délai une mécanique respiratoire [58] (Figure 102-2).
- La mobilisation de la sonde d'intubation ou l'extubation peuvent avoir des conséquences dramatiques chez des patients brûlés de la face avec des œdèmes, difficiles voire impossibles à intuber. Une fixation solide de la sonde d'intubation est nécessaire. La trachéotomie précoce limite ce risque de perte de l'airway et facilite la ventilation (amélioration de l'hématose et réduction du barotraumatisme) [59].

Réanimation neurologique

La poursuite de l'analgésie et de la sédation est nécessaire devant l'intensité de la nociception et des gestes à réaliser (cathéters, pansements, incisons de décharge). Les agents de l'anesthésie et de la sédation ne doivent pas aggraver la situation hémodynamique précaire. Des agents comme la kétamine ou le gamma-hydroxybutyrate de sodium (gamma-OH) trouvent ici une place de choix en raison de leurs faibles effets hémodynamiques.

Réanimation cutanée

Le traitement cutané comprend trois étapes essentielles et bien standardisées : les incisons de décharge des membres ou escarrotomies, l'antisepsie et l'application de topiques sur les brûlures.

- Les brûlures circulaires au 3e degré des membres supérieurs et inférieurs provoquent des lésions d'ischémie par rétraction avec menace pour la vitalité des extrémités au-delà de six heures. Ce geste au bistouri électrique ou à la lame froide est simple et peut être réalisé en dehors du centre des brûlés si celui-ci est éloigné [60].
- L'antisepsie des brûlures diminue la colonisation des plaies étendues et prévient l'apparition d'infections invasives puis disséminées. Contrairement aux autres types de plaies chirurgicales, les antiseptiques sont recommandés chez le brûlé. La povidone iodine



Figure 102-2 Topographie des incisions de décharge ou escarrotomie.

(Bétadine®) serait efficace et ne retarderait pas la cicatrisation des brûlures ou des plaies longues à cicatriser comme les greffes [61].

- La silver sulfadiazine ou SSD (Flammazine®) est le topique majoritairement admis pour le traitement des brûlures, quels que soient la profondeur, la localisation ou le mécanisme. Son efficacité antibactérienne contre les germes les plus fréquents (*Pseudomonas aeruginosa* et staphylocoques) et sa composition (sels d'argent, sulfamide antibiotique ou sulfadiazine) ont incité l'industrie pharmaceutique à développer des pansements plus complexes à base d'ions argent [62]. La SSD s'applique une fois par jour en couche épaisse directement sur les brûlures.

Réanimation métabolique

- La lutte contre l'hypothermie en traumatologie reste une préoccupation afin d'éviter la pérennisation de l'hypothermie, de l'acidose et de la coagulopathie [63].
- La nutrition entérale précoce chez le brûlé a pour but de préserver la vitalité du tube digestif, d'apporter les substrats énergétiques pour la cicatrisation, de prévenir la perte de poids secondaire au catabolisme d'origine inflammatoire. De faibles débits de nutrition entérale (0,5 à 1 mL/kg/h de solution isotonique) sont recommandés sous surveillance de la tolérance digestive (résidus) de ces patients agressés [64].

Brûlures particulières

Les brûlures électriques nécessitent une prise en charge spécifique chirurgicale précoce sous la forme d'aponévrotomies (ou fasciotomies) en cas de syndrome compartimental des membres [65]. Plus complexes que les incisons de décharge (ou escarrotomies), les aponévrotomies sont réalisées au bloc opératoire par les chirurgiens (plasticiens ou orthopédistes) et conditionnent la survie des membres et le pronostic fonctionnel [66]. La poursuite du remplissage vasculaire avec des objectifs élevés de diurèse horaire (1 à 2 mL/kg) est associée à une alcalinisation des urines par des perfusions discontinues de bicarbonates afin d'obtenir un pH urinaire supérieur à 7.

Prise en charge au centre des brûlés

Évaluation

Après admission dans un centre des brûlés, l'objectif thérapeutique est triple : obtenir une couverture cutanée définitive par des chirurgies d'excision – greffes si possible précoces, prévenir les défaillances des grandes fonctions vitales et le syndrome de défaillance multiviscérale, limiter les infections nosocomiales et les complications septiques.

- L'excision greffe précoce permet l'ablation chirurgicale des sources de l'inflammation. La production des médiateurs est proportionnelle à la profondeur et à l'étendue des brûlures. Chez l'homme, l'excision greffe précoce permettrait une diminution de la mortalité et une diminution des complications en réanimation [67].
- Les défaillances d'organe sont aussi corrélées à l'intensité du syndrome inflammatoire. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) reste la défaillance la plus fréquente, isolée ou dans le cadre d'une défaillance multiple. Des bas débits sanguins splanchniques et rénaux ont été identifiés [68].
- Le sepsis est la première cause de défaillance multiviscérale après une brûlure thermique [18]. La prévention des infections se présente comme le moyen le plus adapté pour limiter la mortalité et la morbidité après brûlure [69].

Réanimation

Cardiovasculaire

La situation hémodynamique va beaucoup changer avec la régression de l'hypovolémie et de la défaillance myocardique vers la 72e heure. Il apparaît alors un état de choc d'origine inflammatoire, hyperkinétique et directement en rapport avec le syndrome inflammatoire de réponse systémique ou SIRS. Les taux de médiateurs circulants sont plus élevés et pendant une période plus prolongée que dans les autres pathologies de réanimation comme le polytraumatisme [70]. La vasoplégie avec tachycardie et hyperdébit cardiaque sont habituels.

La menace est l'apparition plus tardive d'un véritable sepsis chez le brûlé grave, à point de départ cutané ou extracutané (pulmonaire, urinaire, sanguin sur des cathéters profonds). La réanimation diffère alors peu de celle recommandée en réanimation chirurgicale. Le choix du monitorage invasif devra tenir compte

des spécificités du brûlé (abords vasculaires limités en zone brûlée ou greffée, brûlures thoraciques gênant l'échographie transthoracique, etc.). Des moyens biologiques de surveillance du choc ont été évalués : excès base ou taux de lactates plasmatiques [71]. Le choc inflammatoire ou septique, sous surveillance instrumentale invasive, fait appel sur le plan circulatoire aux mêmes principes : remplissage vasculaire, amines vasopressives.

Respiratoire

Sur le plan physiopathologique, les fumées déclenchent une réaction inflammatoire pulmonaire avec afflux de cellules (macrophages et polynucléaires activés) dans l'alvéole et production d'interleukines. Des troubles de la perméabilité alvéolocapillaire, une altération du surfactant et un œdème alvéolaire apparaissent [72].

La réanimation respiratoire va s'intéresser à trois entités : l'inhalation de fumées proprement dite, les pneumopathies, le SDRA qui peut être l'évolution péjorative des deux premières pathologies [73].

• L'inhalation de fumées se complique les premiers jours d'obstruction par les suies. Des fibroscopies répétées permettent d'aspirer les bouchons trachéaux ou bronchiques (suies, fibrine et sécrétions sèches) et d'extraire les suies chargées d'agents chimiques. L'humidification des voies aériennes prévient en partie les atélectasies sur des moules bronchiques. Des aérosols de N-acétylcystéine et d'héparine non fractionnée [74] limitent d'une part la réaction inflammatoire intrabronchique et d'autre part préviennent la formation de caillots dans les voies aériennes. Des bronchodilatateurs de type bêta-2-mimétiques luttent contre le bronchospasme d'origine irritative et rétablissent un meilleur calibre bronchique de bronches œdématiées [57].

• Les pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique (PNAVM) compliquent au moins 25 % des brûlures respiratoires. Leur fréquence augmente avec la surface cutanée brûlée, l'inhalation de fumées, les comorbidités ou les pathologies chroniques antérieures à l'accident. Leur incidence dans les centres de brûlés (22 à 26 PNAVM par 1000 jours de ventilation) est très supérieure à celle observée dans les autres réanimations [75]. On explique ces pneumopathies fréquentes par les conditions physiopathologiques favorables à leur développement : colonisation bactérienne cutanée et ORL, destruction de l'appareil mucociliaire par les fumées, diminution des défenses locales et systémiques. La contamination à partir de la flore bactérienne endogène reste plus fréquente que les contaminations croisées. La démarche diagnostique est comparable à celle faite dans d'autres réanimations : la fibroscopie bronchique orientée sur des signes cliniques et radiologiques permet la réalisation de lavage broncho-alvéolaire (LBA) qui identifie la concentration de pathogènes, le germe et sa sensibilité. Le traitement antibiotique est court, adapté aux profils de résistance des germes et à la pharmacocinétique particulière du brûlé.

• Le SDRA représente de nos jours une des premières causes de mortalité du brûlés avec le sepsis. Le SDRA survient le plus souvent suite à une inhalation de fumées ou une PNAVM. Le SDRA peut aussi être d'origine extrapulmonaire dans le cadre d'un état septique ou d'un syndrome de défaillance multiviscérale. L'aspect histologique, l'imagerie, les conséquences sur les échanges gazeux ou la compliance pulmonaire ne sont pas spécifiques. La stratégie globale face à un SDRA est conforme aux recommandations actuelles. Toutes les méthodes sont régulièrement ou occasionnellement employées : petit volume courant, hautes valeurs de PEEP [76], monoxyde d'azote [58], oxygénation extracorporelle sur membrane (ECMO) [77]. La différence notable par rapport aux autres malades de réanimation avec un SDRA concerne les modes ventilatoires [78]. La compliance thoracopulmonaire basse et les résistances élevées dans les voies aériennes brûlées exposent au barotraumatisme, voire aux échecs de la ventilation mécanique conventionnelle [79]. Ainsi, des ventilations non conventionnelles se sont développés dans les centres de brûlés : haute fréquence oscillatoire (HFO) [80] et surtout la ventilation percussive à haute fréquence (HFPV). Cette technique offre l'avantage de permettre un drainage des sécrétions et des suies, de limiter les conséquences hémodynamiques de la ventilation [81], de réduire le barotraumatisme et d'améliorer l'hématose. Son intérêt chez le brûlé est retrouvé dans des études cliniques montrant un gain en termes d'hématose sous HFPV par rapport à la ventilation conventionnelle [79].

Neurologique

L'analgésie du brûlé grave doit intégrer les phénomènes d'hyperalgésie et de neuropathie, qui se surajoutent aux stimulations nociceptives répétées (pansements, pose de cathéters, mobilisations, kinésithérapies, etc.) [29]. Que le patient soit en ventilation spontanée ou ventilé mécaniquement, une large place est laissée aux agents morphiniques. Ces derniers sont délivrés à fortes doses selon différentes modalités (intraveineux continu, per os, mode PCA, voie sublinguale) [82]. Les règles habituelles d'évaluation de la douleur, de prescription et de surveillance des antalgiques s'appliquent [41]. En raison de la physiopathologie de la douleur du brûlé et des phénomènes de tachyphylaxie, des associations d'antalgiques (analgésie multimodale) sont recommandées. La kétamine, le tramadol, la gabapentine participent à l'épargne morphinique et à la prise en compte de la composante hyperalgésique [31]. Les sédations sont prolongées chez des patients ayant des durées de séjour en réanimation très longs [1].

Métabolique

Dès le cinquième jour après l'agression thermique, le brûlé va présenter une perturbation majeure de son métabolisme suite aux effets conjugués des médiateurs de l'inflammation et des catécholamines endogènes. Ces effets sont très prolongés et persistent plusieurs mois après l'accident. L'ablation chirurgicale des brûlures, les sites producteurs de cytokines, améliore parallèlement le catabolisme [83]. Le brûlé présente une augmentation de production d'O_2 et de CO_2, une élévation du débit cardiaque avec tachycardie, un catabolisme musculaire, une lipolyse et une glycogènolyse, une augmentation des circulations hépatiques et musculaires. La nutrition artificielle a plusieurs objectifs : permettre les apports caloriques nécessaires à la cicatrisation des greffes, prévenir les translocations bactériennes dans le tube digestif en gardant viable la barrière digestive. La voie entérale est privilégiée dès les premières heures, avec de faibles débits de nutrition continue, malgré l'iléus des premières heures. Les jours suivants, les apports caloriques et protidiques sont élevés afin de lutter contre le catabolisme : 1,5 fois le métabolisme de base si la SCB est inférieure à 30 % et 2 fois si la SCB est supérieure à 30 % [84]. Ces apports sont complétés par des manipulations pharmacologiques du métabolisme. On utilise des bêtabloquants pour inhiber les effets des catécholamines endogènes, de l'hormone de croissance ou des anabolisants de type oxandrolone [85]. Les désordres glycémiques sont majeurs sous l'effet des hormones du stress : un meilleur contrôle glycémique est effectué en réanimation pour brûlés [86].

Cutanée

Le diagnostic de profondeur peut être affiné par une exploration au laser Doppler, instrument non invasif permettant de quantifier avec précision la circulation sanguine dermique résiduelle dans les brûlures. Cet examen est réalisé idéalement dans les 3 à 5 jours suivant l'accident thermique [87]. Cette exploration montre une excellente spécificité et sensibilité dans le diagnostic de profondeur mais aussi un intérêt dans l'indication chirurgicale de greffe [88].

Les pansements des brûlures, quotidiens les dix premiers jours, sont essentiels et représentent une activité intense de soins dans les centres de brûlés. Ces pansements sont réalisés en chambre de réanimation, au bloc ou en salle de bains. Ces procédures longues nécessitent des mobilisations du patient, un niveau profond d'anesthésie. L'hypothermie, les conséquences respiratoires ou hémodynamiques des mobilisations sont les complications les plus fréquentes.

La prise en charge chirurgicale précoce des lésions au 3e degré est prioritaire. Les brûlures au 2e degré font l'objet de pansements itératifs pour obtenir une cicatrisation dirigée des lésions. Les pansements argentiques restent indiqués les 6 à 10 premiers jours [62] avant l'utilisation de tulles gras procicatrisants [89]. Les antiseptiques (chlorhexidine, povidone iodine, ions argent) sont utilisés sur les brûlures [61] mais aussi de vrais agents antibiotiques locaux comme l'acétate de mafenide (Sulfamylon®) [90]. La crainte de colonisation cutanée des plaies oblige à réaliser systématiquement des prélèvements bactériologiques cutanés pour connaître l'écologie bactérienne du patient et de l'ensemble du service. Les biopsies cutanées à visée microbiologique permettent un diagnostic plus précis des infections cutanées profondes et des états septiques graves à point de départ cutané [69].

Infectieuse

La peau brûlée, très vulnérable, est une porte d'entrée infectieuse redoutable. La perte de la barrière cutanée expose le patient à une contamination exogène des brûlures par des germes de l'environnement hospitalier ou une contamination endogène à partir de la flore intestinale [91]. Les germes vont trouver les conditions locales de multiplication et de diffusion dans les couches dermiques profondes. L'absence de vascularisation des brûlures du 3e degré empêche la diffusion dans le foyer infectieux des antibiotiques et l'afflux des polynucléaires luttant contre l'infection. La colonisation aboutit à terme à l'infection cutanée invasive. L'immunosuppression favorise la diffusion des infections [108]. Les infections cutanées invasives et les infections respiratoires [92] restent les plus fréquentes. Les sepsis graves représentent une menace tout au long de l'évolution [93]. Ce sepsis est d'autant plus difficile à identifier que les paramètres cliniques ou biologiques habituels sont masqués par les perturbations liées à la brûlure (SIRS).

Des mesures rigoureuses d'isolement et d'asepsie sont particulièrement recommandées chez le brûlé [69]. Des épidémies avec des germes résistants sont régulièrement rapportées dans la littérature [94]. La résistance des germes aux antibiotiques usuels est courante.

Les plaies vont être colonisées durablement par les germes qui vont devenir des hôtes permanents des brûlures et devenir résistants par tous les mécanismes connus (résistance enzymatique ou non enzymatique).

La prévention des résistances repose aussi sur la bonne utilisation des antibiotiques. Les prescriptions doivent tenir compte des particularités pharmacocinétiques du brûlé [95].

Rénale

Toutes les conditions favorisantes au développement d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) sont réunies chez le brûlé : hypovolémie, agents néphrotoxiques, rhabdomyolyse des électrisations, état inflammatoire [96]. Les toxines de la brûlure participent à la survenue d'IRA. L'IRA reste un facteur pronostique péjoratif dans cette population [96]. Les techniques d'épuration extrarénale diffèrent peu de celles employées dans les autres réanimations chirurgicales. L'hémodiafiltration continue offre l'avantage de soustractions liquidiennes importantes dans ce contexte de surcharge et d'épuration potentielle de médiateurs inflammatoires.

Prise en charge au bloc opératoire

Procédures chirurgicales

Les excisons greffes précoces sont les interventions les plus lourdes, nécessaires dans les dix premiers jours, car elles surviennent lorsque le patient est instable avec plusieurs défaillances.

La chirurgie consiste soit en une couverture cutanée définitive ou autogreffe (après prise de peau saine, geste hémorragique), soit en une couverture cutanée temporaire (allogreffes ou xénogreffes, dermes artificiels). Ces derniers gestes nécessiteront un deuxième temps opératoire pour couverture définitive [83]. Ces gestes sont longs, hémorragiques [97], conduisent à l'hypothermie et nécessitent une analgésie profonde.

Modalités anesthésiques

Le comportement du brûlé grave vis-à-vis des agents de l'anesthésie est bipolaire avec une extrême sensibilité les premiers jours et une résistance les premières semaines.

À la phase aiguë, le patient hypovolémique présente une sensibilité hémodynamique aux agents de l'anesthésie. Des agents comme la kétamine, les morphiniques et le midazolam en intraveineux continu représentent un compromis entre la profondeur nécessaire d'anesthésie et l'hémodynamique précaire [23].

À la phase plus tardive, le brûlé présente une résistance aux agents habituels de l'anesthésie (morphiniques, curares non dépolarisants, propofol) [98]. Des doses élevées de morphiniques, l'association à la kétamine et à l'analgésie multimodale postopératoire sont nécessaires [31].

Conclusion

Après une évaluation et une mise en condition très importante en pré-hospitalier, le brûlé grave nécessite une admission dans un centre de brûlés où les traitements sont dominés par les chirurgies répétées de greffe cutanée et la prise en charge des défaillances d'organe. Les complications infectieuses et respiratoires vont alors conditionner le pronostic.

BIBLIGRAPHIE

1. Ravat F, Latarjet J, Lebreton F, et al. Rapport annuel concernant l'épidémiologie de la brûlure en France métropolitaine - année 2008. Brûlures. 2011;12:19-27.
2. Ipaktchi K, Arbabi S. Advances in burn critical care. Crit Care Med. 2006;34:239-44.
3. Suzuki M, Aikawa N, Kobayashi K, Higuchi R. Prognostic implications of inhalation injury in burn patients in Tokyo. Burns. 2005;31:331-6.
4. Thombs BD, Singh VA, Halonen J, et al. The effects of preexisting medical comorbidities on mortality and length of hospital stay in acute burn injury: evidence from a national sample of 31,338 adult patients. Ann Surg. 2007;245:629-34.
5. Grunwald TB, Garner WL. Acute burns. Plast Reconstr Surg. 2008;121:311-9.
6. Mlcak RP, Suman OE, Herndon DN. Respiratory management of inhalation injury. Burns. 2007;33:2-13.
7. Rosenkranz KM, Sheridan R. Management of the burned trauma patient: balancing conflicting priorities. Burns. 2002;28:665-9.
8. Demling RH. The burn edema process: current concepts. J Burn Care Rehabil. 2005;26:207-27.
9. Wiig H, Rubin K, Reed RK. New and active role of the interstitium in control of interstitial fluid pressure: potential therapeutic consequences. Acta Anaesthesiol Scand. 2003;47:111-21.
10. Papp A, Uusaro A, Parviainen I, et al. Myocardial function and haemodynamics in extensive burn trauma: evaluation by clinical signs, invasive monitoring, echocardiography and cytokine concentrations. A prospective clinical study. Acta Anaesthesiol Scand. 2003;47:1257-63.
11. Pham TN, Cancio LC, Gibran NS. American burn association practice guidelines burn shock resuscitation. J Burn Care Res. 2008;29:257-66.
12. Alvarado R, Chung KK, Cancio LC, Wolf SE. Burn resuscitation. Burns. 2009;35:4-14.
13. Fodor L, Fodor A, Ramon Y, et al. Controversies in fluid rescusitation for burn management : literature review and our experience. Injury. 2006;37:374-9.
14. Greenhalgh DG. Burn resuscitation: the results of the ISBI/ABA survey. Burns. 2010;36:176-82.
15. Jandziol A, Hayes M. The cardiovascular response to burn injury. Current anaesthesia & critical care. 2008;19:269-74.
16. Blumetti J, Hunt JL, Arnoldo BD, et al. The Parkland formula under fire: is the criticism justified? J Burn Care Res. 2008;29:180-6.
17. Tricklebank S. Modern trends in fluid therapy for burns. Burns. 2009;35:757-67.
18. Huang YS, Yang ZC, Liu XS, et al. Serial experimental and clinical studies on the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in severe burns. Burns. 1998;24:706-16.
19. Oda J, Ueyama M, Yamashita K, et al. Hypertonic lactated saline resuscitation reduces the risk of abdominal compartment syndrome in severely burned patients. J Trauma. 2006;60:64-71.
20. Dunham CM, Barraco RD, Clark DE, et al. Guidelines for emergency tracheal intubation immediately after traumatic injury. J Trauma. 2003;55:162-79.
21. McCall JE, Cahill TJ. Respiratory care of the burn patient. J Burn Care Rehabil. 2005;26:200-6.
22. Mlcak RP, Suman OE, Herndon DN. Respiratory management of inhalation injury. Burns. 2007;33:2-13.
23. MacLennan N, Heimbach DM, Cullen BF. Anesthesia for major thermal injury. Anesthesiology. 1998;89:749-70.
24. Weaver LK. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning. N Engl J Med. 2009;360:1217-25.
25. Wasiak J, Bennett M, Cleland HJ. Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of burns: can evidence guide clinical practice? Burns. 2006;32:650-2.
26. Borron SW, Baud FJ, Mégarbane B, Bismuth C. Hydroxocobalamin for severe acute cyanide poisoning by ingestion or inhalation. Am J Emerg Med. 2007;25:551-8.
27. Thomas SH, Shewakramani S. Prehospital trauma analgesia. J Emerg Med. 2008;35:47-57.
28. Richardson P, Mustard L. The management of pain in the burns unit. Burns. 2009;35:921-36.
29. Coert JH. Pathophysiology of nerve regeneration and nerve reconstruction in burned patients. Burns. 2010;36:593-8.
30. Latarjet J. The pain from burns. Pathol Biol. 2002;50:127-33.
31. Owens VF, Palmieri TL, Comroe CM, et al. Ketamine: a safe and effective agent for painful procedures in the pediatric burn patient. J Burn Care Res. 2006;27:211-6.
32. Cuttle L, Pearn J, McMillan JR, Kimble RM. A review of first aid treatments for burn injuries. Burns. 2009;35:768-75.
33. Venter THJ, Karpelowsky JS, Rode H. Cooling of the burn wound: the ideal temperature of the coolant. Burns. 2007;33:917-22.
34. Rajan V, Bartlett N, Harvey JG, et al. Delayed cooling of an acute scald contact burn injury in a porcine model: is it worthwhile? J Burn Care Res. 2009;30:729-34.
35. Allison K, Porter K. Consensus on the pre-hospital approach to burns patient management. Injury. 2004;35:734-8.
36. Durrant C. Thermal injury - The first 24 h. Current anaesthesia & critical care. 2008;19:256-63.
37. Palao R, Monge I, Ruiz M, Barret JP. Chemical burns: pathophysiology and treatment. Burns. 2010;36:295-304.
38. Kales SN, Christiani DC. Acute chemical emergencies. N Engl J Med. 2004;350:800-8.
39. Merle H, Gérard M, Schrage N. Ocular burns. J Fr Ophtalmol. 2008;31:723-34.
40. Wedler V, Guggenheim M, Moron M, et al. Extensive hydrofluoric acid injuries: a serious problem. J Trauma. 2005;58:852-7.
41. Dega S, Gnaneswar SG, Rao PR, et al. Electrical burn injuries. Some unusual clinical situations and management. Burns. 2007;33:653665.
42. Maghsoudi H, Adyani Y, Ahmadian N. Electrical and lightning injuries. J Burn Care Res. 2007;28:255-61.
43. Klein MB, Kramer CB, Nelson J, et al. Geographic access to burn center hospitals. JAMA. 2009;302:1774-81.
44. Klein MB, Nathens AB, Emerson D, et al. An analysis of the long-distance transport of burn patients to a regional burn center. J Burn Care Res. 2007;28:49-55.
45. Berry MG, Goodwin TI, Misra RR, et al. Digitisation of the total burn surface area. Burns. 2006;32:684-8.
46. Saffle JR, Edelman L, Theurer L, et al. Telemedicine evaluation of acute burns is accurate and cost-effective. J Trauma. 2009;67:358-65.
47. Masanes MJ, Legendre C, Lioret N, et al. Fiberoptic bronchoscopy for the early diagnosis of subglottal inhalation injury: comparative value in the assessment of prognosis. J Trauma. 1994;36:59-67.
48. Baud FJ, Borron SW, Mégarbane B, et al. Value of lactic acidosis in the assessment of the severity of acute cyanide poisoning. Crit Care Med. 2002;30:2044-50.
49. Reske A, Bak Z, Samuelsson A, et al. Computed tomography--a possible aid in the diagnosis of smoke inhalation injury? Acta Anaesthesiol Scand. 2005;49:257-60.
50. Bak Z, Sjöberg F, Eriksson O, et al. Hemodynamic changes during resuscitation after burns using the Parkland formula. J Trauma. 2009;66:329-36.
51. Cochran A, Morris SE, Edelman LS, Saffle JR. Burn patient characteristics and outcomes following resuscitation with albumin. Burns. 2007;33:25-30.
52. Sanchez R. Role of albumins in burnt patients: its efficacy during intensive care. Addendum to the expert guidelines of the Consensus conference, Paris december 15th 1995. Ann Fr Anesth Réanim. 1996;15:1124-9.
53. Klein MB, Hayden D, Elson C, et al. The association between fluid administration and outcome following major burn: a multicenter study. Ann Surg. 2007;245:622-8.
54. Wang G-Y, Ma B, Tang H-T, et al. Esophageal echo-Doppler monitoring in burn shock resuscitation: are hemodynamic variables the critical standard guiding fluid therapy? J Trauma. 2008;65:1396-401.

55. Chung KK, Blackbourne LH, Wolf SE, et al. Evolution of burn resuscitation in operation Iraqi freedom. J Burn Care Res. 2006;27:606-11.
56. Endorf FW, Gamelli RL. Inhalation injury, pulmonary perturbations, and fluid resuscitation. J Burn Care Res. 2007;28:80-3.
57. Palmieri TL. Use of beta-agonists in inhalation injury. J Burn Care Res. 2009;30:156-9.
58. Sheridan RL. Burns. Crit Care Med. 2002;30:S500-14.
59. Palmieri TL, Jackson W, Greenhalgh DG. Benefits of early tracheostomy in secerely burned children. Crit Care Med. 2002;30:922-4.
60. Orgill DP. Excision and skin grafting of thermal burns. N Engl J Med. 2009;360:893-901.
61. Vermeulen H, Westerbos SJ, Ubbink DT. Benefit and harm of iodine in wound care: a systematic review. J Hosp Infect. 2010;76:191-9.
62. Mooney EK, Lippitt C, Friedman J. Silver dressings. Plast Reconstr Surg. 2006;117:666-9.
63. Vinsonneau C, Benyamina M. Prise en charge initiale du grand brûlé. Réanimation. 2009;18:679-86.
64. Mosier MJ, Pham TN, Klein MB, et al. Early enteral nutrition in burns: compliance with guidelines and associated outcomes in a multicenter study. J Burn Care Res. 2011;32:104-9.
65. Luz DP, Millan LS, Alessi MS, et al. Electrical burns: a retrospective analysis across a 5-year period. Burns. 2009;35:1015-9.
66. Brown TLH, Muller MJ. Damage limitation in burn surgery. Injury. 2004;35:697-707.
67. Ong YS, Samuel M, Song C. Meta-analysis of early excision of burns. Burns. 2006;32:145-50.
68. Venkatesh B, Meacher R, Muller MJ, et al. Monitoring tissue oxygenation during resuscitation of major burns. J Trauma. 2001;50:485-94.
69. Rafla K, Tredget EE. Infection control in the burn unit. Burns. 2011;37:5-15.
70. Majetschak M, Zedler S, Hostmann A, et al. Systemic ubiquitin release after blunt trauma and burns: association with injury severity, posttraumatic complications, and survival. J Trauma. 2008;64:586-96.
71. Cancio LC, Galvez E Jr, Turner CE, et al. Base deficit and alveolar-arterial gradient during resuscitation contribute independently but modestly to the prediction of mortality after burn injury. J Burn Care Res. 2006;27:289-96.
72. Miller AC, Rivero A, Ziad S, et al. Influence of nebulized unfractionated heparin and N-acetylcysteine in acute lung injury after smoke inhalation injury. J Burn Care Res. 2009;30:249-56.
73. Liffner G, Bak Z, Reske A, Sjöberg F. Inhalation injury assessed by score does not contribute to the development of acute respiratory distress syndrome in burn victims. Burns. 2005;31:263-8.
74. Enkhbaatar P, Cox RA, Traber LD, et al. Aerosolized anticoagulants ameliorate acute lung injury in sheep after exposure to burn and smoke inhalation. Crit. Care Med. 2007;35:2805-10.
75. Mosier MJ, Pham TN. American Burn Association Practice guidelines for prevention, diagnosis, and treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) in burn patients. J Burn Care Res. 2009;30:910-28.
76. Wolter TP, Fuchs PC, Horvat N, Pallua N. Is high PEEP low volume ventilation in burn patients beneficial? A retrospective study of 61 patients. Burns. 2004;30:368-73.
77. Thompson JT, Molnar JA, Hines MH, et al. Successful management of adult smoke inhalation with extracorporeal membrane oxygenation. J Burn Care Rehabil. 2005;26:62-6.
78. Peck MD, Koppelman T. Low-tidal-volume ventilation as a strategy to reduce ventilator-associated injury in ALI and ARDS. J Burn Care Res. 2009;30:172-5.
79. Chung KK, Wolf SE, Renz EM, et al. High frequency percussive ventilation and low tidal volume ventilation in burns: a randomized controlled trial. Crit Care Med. 2010;38;1970-7.
80. Cartotto R, Ellis S, Smith T. Use of high-frequency oscillatory ventilation in burn patients. Crit Care Med. 2005;33: S175-81.
81. Reper P, Van Bos R, Van Loey K, et al. High frequency percussive ventilation in burn patients: hemodynamics and gas exchange. Burns. 2003;29:603-8.
82. Hanafiah Z, Potparic O, Fernandez T. Addressing pain in burn injury. Current anaesthesia & critical care. 2008;19:287-92.
83. Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, et al. Beta-blockade and growth hormone after burn. Ann Surg. 2002;236:450-6.
84. Cynober L, Bargues L, Berger M, et al. Recommandations nutritionnelles chez le grand brûlé. Nutrition clinique et métabolisme. 2005;19:166-99.
85. Wolf SE, Edelman LS, Kemalyan N, et al. Effects of oxandrolone on outcome measures in the severely burned: a multicenter prospective randomized double-blind trial. J Burn Care Res. 2006;27:131-9.
86. Ballian N, Rabiee A, Andersen DK, et al. Glucose metabolism in burn patients: the role of insulin and other endocrine hormones. Burns. 2010;36:599-605.
87. Hoeksema H, Van de Sijpe K, Tondu T, et al. Accuracy of early burn depth assessment by laser Doppler imaging on different days post burn. Burns. 2009;35:36-45.
88. Jeng JC, Bridgeman A, Shivnan L, et al. Laser Doppler imaging determines need for excision and grafting in advance of clinical judgment: a prospective blinded trial. Burns. 2003;29:665-70.
89. Kavanagh S, de Jong A. Care of burn patients in the hospital. Burns. 2004;30:2-6.
90. Dai T, Huang YY, Sharma SK, Hashmi JT, et al. Topical antimicrobials for burn wound infections. Recent Pat Antiinfect Drug Discov. 2010;5:124-51.
91. Church D, Elsayed S, Reid O, et al. Burn wound infections. Clin Microbiol Rev. 2006;19:403-34.
92. Wibbenmeyer L, Danks R, Faucher L, et al. Prospective analysis of nosocomial infection rates, antibiotic use, and patterns of resistance in a burn population. J Burn Care Res. 2006;27:152-60.
93. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH, et al. American burn association consensus conference to define sepsis and infection in burns. J Burn Care Res. 2007;28:776-90.
94. Berrouane YF, McNutt LA, Buschelman BJ, et al. Outbreak of severe Pseudomonas aeruginosa infections caused by a contaminated drain in a whirlpool bathtub. Clin Infect Dis. 2000;31:1331-7.
95. Ravat F, Le Floch R, Vinsonneau C, et al. Antibiotics and the burn patient. Burns. 2011;37:16-26.
96. Mustonen K-M, Vuola J. Acute renal failure in intensive care burn patients (ARF in burn patients). J Burn Care Res. 2008;29:227-37.
97. Brusselaers N, Monstrey S, Colpaert K, et al. Outcome of acute kidney injury in severe burns: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2010;36:915-25.
98. Criswell KK, Gamelli RL. Establishing transfusion needs in burn patients. Am J Surg. 2005;189:324-6.
99. Han TH, Lee JH, Kwak IS, Kil HY, Han KW, Kim KM. The relationship between bispectral and targeted propofol concentration is biphasic in patients with major burns. Acta Anaesth Scand. 2005;49:885-91.

103 HYPOTHERMIE ET HYPERTHERMIE ACCIDENTELLES

Karim TAZAROURTE, Éric CESAREO et Jean-Pierre TOURTIER

La température centrale de l'organisme doit rester stable aux alentours de 37 °C en dépit d'un environnement thermique variable. L'existence d'un système thermorégulateur complexe est à l'origine de cette stabilité. Toutefois, celui-ci peut être dépassé par un environnement climatique extrême et/ou des situations pathologiques favorisantes (alcool, coma toxique, effort trop intense...) entraînant alors des conséquences graves pouvant engager le pronostic vital. Pendant de nombreuses années, les effets d'une hypo- ou d'une hyperthermie ont principalement concerné des populations jeunes exposées aux conséquences de leurs activités : l'hypothermie des avalanchés ou des noyés en milieu nordique, l'hyperthermie d'effort au décours d'une activité physique trop intense. Ces patients étaient pris en charge par quelques équipes médicales spécialisées. Les conséquences sur les personnes âgées des vagues de chaleur récentes en Europe ou des vagues de froid pour les personnes sans-abris ont impacté des milliers de patients. Les risques liés à une dysthermie et les conséquences induites ont fait prendre conscience qu'il fallait adapter notre système de soins.

Physiologie de l'équilibre thermique

La valeur de la température corporelle n'est pas uniformément répartie dans l'organisme. On distingue une zone à 37 °C stricts (cerveau, médiastin et organes digestifs) communément appelée « compartiment central » et une zone dite « compartiment périphérique » plus froide de 2° à 4 °C en moyenne et essentiellement représentée par les muscles. Ce compartiment périphérique peut admettre des variations de plus de 10 °C de température (froid intense ou effort musculaire soutenu) sans impact sur la température du compartiment central. L'interaction entre ces deux zones est fondamentale et permet au compartiment périphérique de jouer un rôle de tampon en production ou déperdition de chaleur pour protéger le compartiment central [1].

La température corporelle reflète l'équilibre entre la production et la dépense de chaleur. La production de chaleur est la conséquence du métabolisme oxydatif des nutriments, son unité s'exprime en Watts. Elle est directement corrélée à l'activité musculaire. Celle-ci multiplie par dix la production de chaleur par rapport à un état de repos.

La perte de chaleur s'effectue par différents mécanismes physiologiques : la radiation qui permet l'émission d'énergie calorique par rayonnement électromagnétique (le principe des caméras thermiques), la convection qui correspond à un transfert d'énergie d'un milieu solide vers un milieu gazeux, l'évaporation qui décrit l'expulsion d'énergie calorique sous forme gazeuse et la conduction qui correspond à un transfert d'énergie du corps vers le milieu extérieur par gradient de température. La peau permet de réaliser 90 % des pertes de chaleur, essentiellement par radiations (60 %) et par évaporation (22 %). Les phénomènes de conduction et de convection passive ou active (air ambiant ventilé) ne représentent que 3 à 15 % des pertes. Enfin, les phénomènes de perspiration (déperdition de température par le poumon) représentent moins de 10 % de l'élimination calorifique d'un individu.

Le centre thermorégulateur est situé dans l'hypothalamus antérieur. Il intègre les informations afférentes issues de différents récepteurs [2]. Ces récepteurs au chaud ou au froid sont majoritairement localisés au niveau des tissus profonds de l'abdomen et du thorax ainsi que la moelle épinière et du cerveau. Un petit nombre de ces récepteurs est disséminé au niveau de la peau (20 %). La plupart de ces récepteurs ne sont pas thermospécifiques et peuvent délivrer des informations liées à des sensations mécaniques [2]. Les récepteurs cutanés sont sensibles aux valeurs absolues de température et à leur vitesse de variation.

Les réponses du centre thermorégulateur sont modulées par de nombreuses substances dont les catécholamines, la sérotonine, l'acétylcholine, les peptides (enképhaline, β-endorphine, peptides opioïdes...), les hormones sexuelles et le N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Après stimulation de ce centre, il existe deux types de réponses : des réponses comportementales (se déplacer, se couvrir ou se découvrir...) qui sont essentiellement déclenchées à partir des informations fournies par les récepteurs cutanés et des réponses liées au système nerveux autonome [1, 2].

La stimulation des récepteurs au chaud provoque une vasodilatation et une sudation. La vasodilatation accroit le débit sanguin capillaire cutané et permet un transfert de chaleur depuis le compartiment central et les muscles vers la peau. La chaleur sera éliminée par la sudation. La perte de chaleur sera d'autant plus importante que l'air au contact de la peau est sec et fréquemment renouvelé par convection. Ce mécanisme est limité par le débit maximal de sueur qui toutefois peut être augmenté avec un entraînement à l'effort physique.

La stimulation des récepteurs au froid provoque d'abord une vasoconstriction par stimulation sympathique qui prédomine au niveau des extrémités (doigts, orteils). Cette vasoconstriction réduit les échanges de chaleur entre la peau et l'environnement et également entre les compartiments central et périphérique. La seconde réponse à la stimulation des récepteurs au froid est le

frisson. Son seuil de déclenchement survient pour des températures inférieures de 1 °C aux températures seuils déclenchant une vasoconstriction. Le frisson correspond à une activité musculaire oscillatoire involontaire liée à la mise en jeu des voies motrices extrapyramidales. Le frisson multiplie par quatre la production de chaleur et la consommation d'oxygène. Ces réponses sont constamment associées à une augmentation de la sécrétion de noradrénaline.

Les situations extrêmes de froid ou de chaleur entraîneront des conséquences physiopathologiques directement liées aux mécanismes de compensation thermique [1, 2, 3].

Monitorage de la température

De nombreuses méthodes ainsi que différents sites de mesure de la température sont utilisés en clinique. On distingue les sites qui reflètent la température du compartiment périphérique (cutanée, buccale, et axillaire) et ne devraient plus êtres utilisés en pratique clinique et les sites de mesure du compartiment central (artère pulmonaire, œsophage, vessie, rectum et membrane tympanique). La mesure de la température tympanique par infrarouge est un reflet de la température centrale car la membrane tympanique est vascularisée par des branches des artères carotides internes et externes [2]. En pratique clinique, la mesure tympanique par infrarouge est la plus utilisée, car simple, propre, rapide et non invasive [4, 5]. Elle a cependant des limites qui sont en rapport soit avec la présence de cérumen dans le conduit auditif externe qui minore de manière significative le niveau de température, soit avec la présence d'un arrêt cardiaque (AC) qui ne permet plus alors de corréler la température mesurée à la température du compartiment central [5]. À l'hôpital, l'usage d'une sonde thermique rectale ou d'un dispositif adapté à la sonde vésicale doit être la règle chez les patients en situation de détresse vitale.

Hypothermies accidentelles

L'hypothermie accidentelle est définie comme une baisse involontaire de la température centrale au dessous de 35 °C [6]. Il s'agit typiquement d'une pathologie environnementale mais les conditions individuelles interviennent de façon non négligeable [7]. En effet, les personnes maigres et les enfants se refroidissent plus rapidement que les autres. En pratique, il faut distinguer les hypothermies légères (température centrale comprise entre 35 °C et 33 °C), les hypothermies modérées (33 °C et 28 °C) et les hypothermies sévères (< 28 °C) [6]. Les hypothermies légères sont rarement associées à des complications morbides. Elles diffèrent des hypothermies modérées ou sévères qui peuvent être à l'origine de complications létales [8].

Épidémiologie

Le nombre de décès déclarés en Angleterre et aux États-Unis est de l'ordre de 300 à 800 par an [6, 9]. En France, il se situe aux alentours de 0,13/100 000 habitants par an [10]. Le taux de mortalité rapporté à une hypothermie sévère varie de 12 à 80 % selon les études [6, 10]. Ces variations s'expliquent par l'extrême diversité des études concernant les circonstances de survenue, l'âge des patients, l'importance des comorbidités associées ainsi que les modalités thérapeutiques employées. Les principales étiologies d'une hypothermie sont résumées dans le Tableau 103-I.

La faible incidence des hypothermies accidentelles explique la relative pauvreté de la littérature à ce sujet. Les études sont souvent rétrospectives et concernent un petit collectif de patients. Il n'existe aucune étude prospective contrôlée et la majorité des publications rapporte des cas isolés [7, 11, 12]. Dans la littérature, concernant les hypothermies accidentelles, émergent deux profils de patients : les hypothermies, majoritairement sévères, des sujets jeunes, le plus souvent secondaires à un accident de montagne ou une immersion en eau froide et les hypothermies, souvent modérées, des sujets âgés qui s'observent fréquemment en contexte urbain [13]. Les signes cliniques observés ou attendus varient en fonction du niveau d'hypothermie observé et sont le reflet de processus physiopathologiques bien décrits.

Physiopathologie et symptomatologie clinique

Retentissement cardiovasculaire

Au début du refroidissement (> 34 °C) la tachycardie et la vasoconstriction périphérique entraînent une augmentation du débit cardiaque, ainsi que de tous les débits sanguins régionaux, et une hypertension artérielle modérée [9]. Les frissons et la stimulation sympathique provoquent une augmentation de la consommation en oxygène du myocarde qui peut être délétère chez les patients coronariens. À partir de valeurs de température < 34 °C, le débit

Tableau 103-I Principales étiologies d'une hypothermie accidentelle (d'après [17]).

Diminution de la production de chaleur	*Augmentation des pertes de chaleur*
Endocrinopathie	**Vasodilatation**
Hypothyroïdie	Toxique
Hypopituitarisme	Médicament
Hypocorticisme	**Origine dermatologique**
Carences	Brûlures
Hypoglycémie	Dermatite
Malnutrition	**Origine iatrogène**
Exercice physique intense	Perfusion de solutés froids
Âge extrême	Transfusion massive
Inactivité	**Origine environnementale**
Manque d'adaptation	Exposition au froid
Frisson impossible	Noyade/avalanche
Anomalie de la thermorégulation	*Causes diverses*
Déficit périphérique	Polytraumatisme
Neuropathie	États de choc
Diabète	Sepsis (bactéries, virus, parasites)
Lésion médullaire aiguë	Insuffisance rénale chronique
Déficit central	Pancréatite
Origine pharmacologique	Âge élevé
Origine toxique	
Origine métabolique	
AVC	
Néoplasie	
Pathologie cérébrale dégénérative (démence…)	
Maladie de Parkinson	

cardiaque va progressivement diminuer, une hypotension artérielle et une bradycardie sinusale vont apparaître. L'hypotension artérielle est d'origine duale : il existe une hypovolémie par augmentation de la perméabilité capillaire et une dysfonction ventriculaire gauche associée. La diminution de la fréquence de dépolarisation des cellules myocardiques entraîne l'apparition progressive d'une bradycardie sinusale résistante à l'atropine : pour des valeurs inférieures à 33 °C la fréquence cardiaque est comprise entre 45 et 55 battements par minute [9].

SIGNES ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES

L'altération des courants sodiques, potassiques et calciques est responsable d'un effet stabilisant de membrane. La prolongation de la durée du potentiel d'action et la diminution de la vitesse de conduction se traduisent par une augmentation de l'espace PR (bloc auriculoventriculaire, BAV), un élargissement des complexes QRS et une prolongation de l'espace QT qui peuvent persister plusieurs heures ou jours après le réchauffement [7, 9]. Le risque de survenue d'un trouble du rythme auriculaire (arythmie complète par fibrillation auriculaire) ou ventriculaire grave est quasi constant lors de température corporelle < 30 °C [7]. L'apparition d'une onde J d'Osborn, visualisée au mieux dans les dérivations latérales, est observée chez environ 80 % des sujets hypothermes [14] (Figure 103-1). Il s'agit d'une petite élévation convexe de la branche descendante de l'onde R. Elle est liée à un gradient de potentiel d'action entre l'épicarde et l'endocarde. L'onde J d'Osborn n'est pas pathognomonique de l'hypothermie puisqu'elle a été décrite dans le syndrome de Brugada ou au décours d'hémorragie méningée [9].

Retentissement sur le système nerveux central

L'hypothermie entraîne un effet protecteur sur le cerveau principalement par la baisse du métabolisme cérébral, mais également par toute une série de modifications du fonctionnement cellulaire aboutissant à une prévention des dysfonctions mitochondriales et une inhibition enzymatique [11]. La diminution du débit sanguin cérébral est de 6 à 7 % par perte de degré de température [9]. Les troubles neurologiques sont en rapport avec la baisse du métabolisme cérébral : l'apathie, la dysarthrie, une altération des fonctions cognitives puis un syndrome confusionnel apparaissent vers 35 °C. L'altération progressive de l'état de conscience va entraîner un coma calme et profond pour des températures < 32 °C. La conduction nerveuse périphérique est ralentie par diminution des flux potassiques et chlorés au niveau de la membrane axonale, ce qui se traduit cliniquement par une atonie et une hyporéflexie. Enfin l'électro-encéphalogramme (EEG), à un stade d'hypothermie sévère, peut en imposer pour une mort encéphalique avec un tracé électrique plat.

Retentissement sur la fonction respiratoire

La stimulation sympathique entraîne d'abord une hyperventilation et une augmentation de la consommation d'oxygène (frissons). Puis l'aggravation de l'hypothermie entraîne une hypoventilation alvéolaire avec baisse de la fréquence respiratoire et du volume courant. L'apparition d'un encombrement bronchique est la conséquence d'une diminution de l'activité mucociliaire de l'épithélium bronchique et de la diminution des capacités de réabsorption des liquides par l'épithélium alvéolaire [11]. La diminution des réflexes pharyngolaryngés expose au risque d'inhalation bronchique.

Retentissement hydro-électrolytique

Au début d'une hypothermie, la polyurie constatée, secondaire à une diminution de la réabsorption d'eau par le tubule distal et à une diminution de l'efficacité de l'hormone antidiurétique (ADH), est responsable d'une hypovolémie [15]. La baisse du débit cardiaque va engendrer une hypoperfusion tissulaire responsable d'une insuffisance rénale aiguë [16]. L'alcalose métabolique

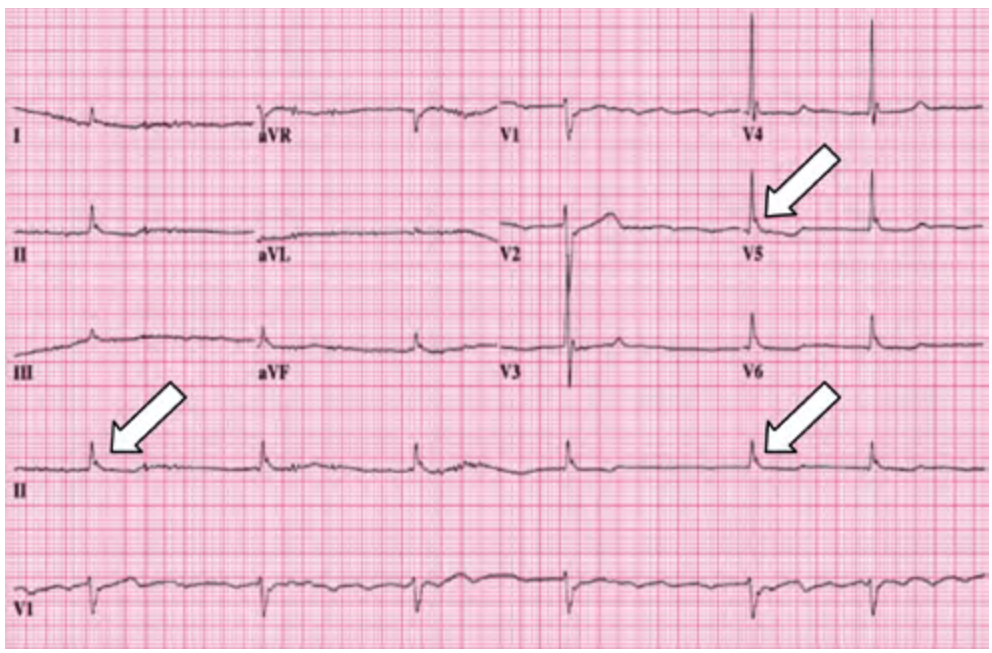


Figure 103-1 Onde J d'Osborn. Noter l'élévation convexe de la branche descendante de l'onde R.

initiale est secondaire à une réduction de l'ionisation de l'eau (en H^+ et OH^-) provoquée par la baisse de température et à une diminution des ions H^+ circulants qui sont chélatés par le groupe α-imidazole des résidus histidine de l'hémoglobine. Le degré de dissociation de l'hémoglobine (pK) varie avec la température pour conserver à cette protéine un fonctionnement normal aussi longtemps que possible. De ce fait, le pH sanguin augmente en moyenne de 0,016 unité quand la température corporelle chute de 1 °C. Un patient ayant à 37 °C un pH de 7,40 et une $PaCO_2$ de 40 mmHg aura à 30 °C un pH égal à 7,50 et une $PaCO_2$ de 30 mmHg [11, 17]. À un stade plus avancé d'hypothermie, une acidose métabolique sévère apparaît en rapport avec une hypoperfusion tissulaire et une hypoxie. Le potassium rentre massivement dans les cellules et entraîne une hypokaliémie de transfert.

La diminution constatée du métabolisme des médicaments est secondaire à la fois à une altération de la filtration glomérulaire et à une diminution de la clairance hépatique. Il en résulte une prolongation de la durée d'action des médicaments et un risque accru de toxicité par surdosage.

Retentissement sur l'appareil digestif

Il existe une diminution progressive de la motilité gastro-instestinale avec un iléus paralytique pour des températures inférieures à 32 °C [7]. Le risque d'hémorragie digestive est lié à l'apparition d'ulcérations gastriques fréquentes. Une pancréatite aiguë est retrouvée chez 20 à 30 % des patients lors de séries autopsiques.

Retentissement hématologique et immunitaire

L'inhibition enzymatique progressive des voies intrinsèque et extrinsèque de la coagulation induit un trouble de l'hémostase. Le taux de prothrombine (TP) est significativement diminué à 35 °C et le TCA allongé en dessous de 33 °C. Cette inhibition est directement réversible lorsque l'hypothermie est corrigée. Il existe une augmentation de la viscosité sanguine en rapport avec une extravasation plasmatique et une polyurie à la phase initiale. L'hématocrite augmente de 2 % pour 1 °C perdu : un hématocrite normal traduit une anémie préexistante ou une hémorragie [9]. Le risque thrombo-embolique doit être considéré chez ces patients [17]. Il existe une sensibilité accrue au risque septique par inhibition de l'activité des neutrophiles et diminution de la réponse immunitaire non spécifique [1].

Diagnostic et prise en charge

Hypothermie légère (> 32 °C)

Ces patients ont la peau froide ainsi que des frissons. Il n'y a pas de troubles de la conscience, tout au plus une légère apathie. Le patient est tachycarde avec une pression artérielle souvent élevée, reflet de l'activation du système sympathique. Le reste de l'examen est sans particularité.

Hypothermie modérée (> 28 °C)

Les signes neurologiques sont souvent au premier plan avec hallucinations, troubles confusionnels et aréflexie généralisée. La peau est glacée et les frissons disparaissent en dessous de 30 °C. L'hypoventilation alvéolaire est constante et peut parfois nécessiter une intubation trachéale pour permettre une ventilation mécanique. Les signes de bas débit cardiaque sont constants également et se manifestent par l'apparition de marbrures avec une hypotension artérielle et une fréquence cardiaque lente. À ce stade, le diagnostic est souvent facile et guidé par la prise de la température corporelle.

Hypothermie sévère (< 28 °C)

Chez un patient présentant une activité cardiaque spontanée, la présence d'une bradycardie sévère (< 20 battements par minute) avec un BAV de grade variable est la règle. Le patient présente un coma calme aréflexique et une hypoventilation alvéolaire avec de nombreuses apnées parfois très prolongées. Les pupilles peuvent être aréactives à la lumière. Ce tableau simule la mort et peut induire en erreur un clinicien non averti. Le risque d'apparition d'une fibrillation ventriculaire (FV) est majeur, et particulièrement favorisé par des stimulations intempestives [6]. L'intubation trachéale n'a jamais été rapportée dans cette situation comme un événement à risque d'induire un trouble du rythme ventriculaire, par conséquent elle doit être réalisée chaque fois qu'elle est indiquée [6]. En revanche, des études ont rapporté la survenue d'une FV induite par une mobilisation du patient y compris pour des mouvements de faible amplitude. Les phases de brancardage constituent des périodes à risque majeur de survenue d'un trouble du rythme ventriculaire d'une part et d'épisodes d'hypotension artérielle d'autre part [18]. Il est capital de veiller au respect du décubitus dorsal pendant le brancardage et l'examen clinique [14, 19]. Le déshabillage se fera préférentiellement en découpant les vêtements. La mise en place d'une sonde œsophagienne et/ou de cathéters centraux en territoire cave supérieur seront évités pour limiter le risque de déclenchement d'une FV.

L'hypothermie sévère peut être à l'origine d'un arrêt cardiaque (AC). Il est classiquement admis que le décès chez un sujet présentant une hypothermie sévère ne peut pas être déclaré tant qu'il n'y a pas eu un échec des tentatives de réchauffement [6, 20]. En pré-hospitalier, la réanimation d'un patient en AC doit être entreprise, y compris face à une asystolie prolongée, sauf s'il existe une lésion traumatique clairement responsable du décès, une asphyxie qui a précédé l'hypothermie ou une cage thoracique non compressible [20]. La difficulté est de savoir si l'hypothermie est la cause de l'AC ou la conséquence.

Dans ce contexte, la fibrillation ventriculaire est très souvent résistante à un traitement médicamenteux ou une cardioversion [14, 17, 20, 21]. Le métabolisme des drogues est diminué, pouvant être responsable de taux plasmatiques toxiques en cas de réinjections [20]. C'est la raison pour laquelle les experts européens recommandent de sursoir à l'injection des drogues de réanimation tant que la température centrale reste inférieure à 30 °C [20]. Entre 30 °C et 35 °C, l'intervalle de temps séparant deux injections doit être doublé. Au-delà de 35 °C, un protocole standard est appliqué. Cette attitude n'est pas partagée par tous les experts. Ainsi concernant l'usage de l'adrénaline, une équipe suisse qui rapporte son expérience de la prise en charge des AC de patients hypothermes, propose qu'une à deux injections de 1 mg soient pratiquées, sans renouveler les injections si l'absence de reprise d'une activité cardiaque persiste [22].

La pratique continue du massage cardiaque externe est capitale (au mieux effectuée pendant le transport héliporté et les phases de brancardage à l'aide d'un dispositif de massage cardiaque automatique). Concernant la cardioversion, les experts ont proposé qu'un à trois choc électriques externes soient réalisés quelle que soit la température centrale. La répétition de la cardioversion est considérée comme inutile si le trouble du rythme persiste alors

que la température est inférieure à 30 °C [20, 22]. En cas de BAV 3e degré la mise en place d'une stimulation externe n'est pas recommandée tant que la température est inférieure à 37 °C.

À l'exception de rares cas cliniques publiés dans la littérature, les patients en hypothermie sévère associée à un AC, qu'il s'agisse de victime d'une avalanche ou de noyade en eau froide, ont un pronostic très péjoratif en dépit d'une réanimation intensive [18, 23]. Plusieurs études ont cherché des indicateurs cliniques ou biologiques de mauvais pronostic afin de permettre un triage rapide des victimes, évitant ainsi une réanimation vaine et autorisant une priorisation thérapeutique en cas de nombreuses victimes impliquées (avalanches, noyades) [18]. Parmi les facteurs cliniques prédictifs de décès, la constatation d'une asphyxie et/ou d'un traumatisme grave préalable à l'hypothermie sont les deux éléments les plus péjoratifs [18]. Une hyperkaliémie supérieure ou égale à 10 mmol/L était constamment liée à un décès après réchauffement dans une étude rétrospective monocentrique concernant 23 patients victimes d'hypothermie sévère (9 patients victimes d'une avalanche et 15 patients intoxiqués victimes d'une exposition prolongée au froid) [24]. Pour de nombreuses équipes, la constatation d'une valeur de kaliémie supérieure à 10 mmol/L chez un patient victime d'une avalanche ou d'une noyade est suffisante pour interrompre les manœuvres de réanimation d'un AC dès l'arrivée au centre hospitalier [12, 18].

VICTIMES D'AVALANCHE

Ils représentent environ 140 à 150 décès cumulés par an pour l'Europe et le continent Nord-Américain [20]. Le décès est la conséquence d'une asphyxie dans 90 % des cas, souvent liée à une compression thoracique par la masse de neige ou une obstruction des voies aériennes supérieures. Un traumatisme grave est associé dans 6 à 20 % des cas [25]. L'hypothermie est une constante. Le refroidissement a été estimé entre -3 °C à -8 °C/heure [11]. Ce qui veut dire que dans les meilleures conditions, en 90 minutes au plus, la température de la victime atteint le seuil de 32 °C. Il n'a jamais été rapporté de survie lorsque l'ensevelissement était supérieur à 35 minutes et qu'il n'existait pas de poche à air ayant permis une ventilation spontanée après l'ensevelissement [11]. Au-delà de 35 minutes d'ensevelissement et si les secours constatent la présence d'une poche à air, la décision d'entreprendre une réanimation d'un patient en AC est fonction de la température corporelle de celui-ci. Si la température est supérieure à 32 °C les chances de survie sont nulles. A contrario, si la température est inférieure à 32 °C plusieurs études rétrospectives (niveau III) ont montré qu'une réanimation agressive devait être entreprise [11]. À l'hôpital, la valeur de la kaliémie est l'élément capital dans la décision de poursuivre ou interrompre les manœuvres de réanimation. Une kaliémie supérieure à 10 mmol/L n'est pas compatible avec une survie après réchauffement et justifie l'arrêt de la réanimation [11].

Techniques de réchauffement

En fonction du degré d'hypothermie, il est possible de stratifier une stratégie de prise en charge (Figure 103-2).

Patients admis avec une hypothermie légère (> 32 °C)

Ces patients peuvent bénéficier d'un réchauffement passif (apport de couvertures, température de la pièce élevée) évitant ainsi une déperdition thermique. C'est la production endogène de chaleur qui va corriger le déficit thermique. Il faut y adjoindre l'ingestion de boissons chaudes si l'état de conscience le permet. Ces modalités de réchauffement sont en général suffisante [7]. Chez les patients indemnes de tout trouble de conscience, la technique du bain chaud permet un gain en température de 2,2 °C ± 1,5 °C par heure [14].

Patients admis avec une hypothermie < 32 °C

Pour ces patients, le réchauffement doit être actif, qu'il s'agisse d'un réchauffement externe ou interne [6]. Aucune étude prospective contrôlée comparant les différentes techniques de réchauffement dans des groupes homogènes de patients n'a été publiée [6].

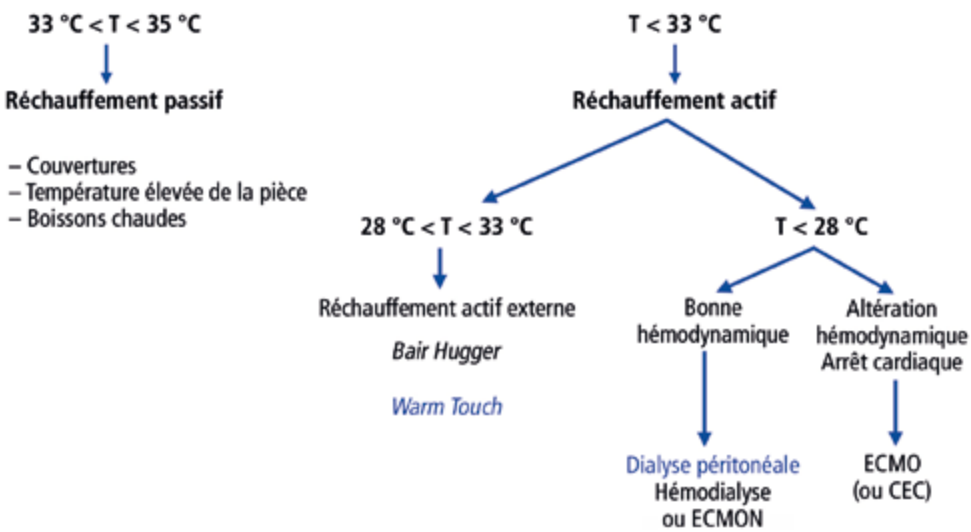


Figure 103-2 Stratégie de réchauffement devant une hypothermie.

RÉCHAUFFEMENT ACTIF EXTERNE

Des travaux historiques ont souligné le rôle possiblement dangereux des techniques de réchauffement actif externe. Il existe un risque théorique de mobilisation de sang froid vers le noyau central, favorisé par la vasodilatation périphérique, entraînant ainsi un refroidissement myocardique et un afflux de métabolites acides. Ce phénomène appelé *afterdrop* a été très souvent présenté comme le risque principal de la survenue d'une arythmie ventriculaire ou d'une hypotension majeure [7]. Pour ces auteurs, il est recommandé de privilégier le réchauffement externe du tronc par rapport aux membres afin de limiter la re-circulation brutale de sang froid périphérique. Toutefois, cette notion d'*afterdrop* reste très théorique et n'a pas été démontrée : le refroidissement myocardique provoqué par la mobilisation de sang froid périphérique est faible (<1 °C) et ne semble pas entraîner de troubles du rythme [14, 20].

Rien ne justifie un retard à la mise en œuvre d'un réchauffement externe actif par air chaud pulsé [11]. La mise en place d'un système à convection forcée (air chaud pulsé) doit être une des premières mesures adoptées lors de l'arrivée au centre hospitalier. L'utilisation d'un système à convection forcée type Bair Hugger® ou Warm Touch® a montré sa supériorité par rapport au réchauffement passif [8]. Ce type de système permet un réchauffement de 2,4 °C par heure [8].

RÉCHAUFFEMENT ACTIF INTERNE

Les techniques de réchauffement actif interne peuvent se distinguer en deux catégories : les petits moyens et les techniques de suppléance représentées par l'hémodialyse et l'assistance circulatoire. Il ne s'agit pas d'opposer les techniques mais d'adapter une stratégie de réchauffement en fonction des ressources logistiques disponibles.

Petits moyens Ces techniques utilisent des solutés réchauffés à plus de 40 °C et considèrent soit une cavité naturelle, soit le secteur intravasculaire pour administrer les produits réchauffés. Ces techniques sont plutôt faciles à mettre en œuvre et se conçoivent en association [6].

La perfusion de solutés réchauffés (42 °-44 °C) n'a jamais fait l'objet d'études bien menées, ce qui conduit certains auteurs à ne lui conférer aucune place dans l'arsenal thérapeutique [20]. Cette technique est probablement sans danger et simple et pourrait être proposée lorsque l'hémodialyse ou la suppléance circulatoire ne sont pas disponibles immédiatement. Le réchauffement des gaz inspirés administrés par aérosol permet de récupérer 0,74 °C par heure, ce qui est comparable à un réchauffement externe passif. La vitesse de réchauffement est de 1,22 °C par heure lorsque les gaz réchauffés sont administrés chez un patient intubé et ventilé. Le lavage gastrique et/ou le lavage vésical sont parfois proposés mais leur intérêt est très limité, car la surface d'échange thermique est faible et le risque d'inhalation est réel en cas de lavage gastrique si les voies aériennes supérieures ne sont pas protégées [11, 26]. Des auteurs ont proposé une technique de réchauffement par irrigation pleurale uni ou bilatérale [27]. Elle avait permis un gain de température de 3 °C par heure.

Enfin, la dialyse péritonéale a été proposée dans ce cadre [28]. Pour les auteurs, cette technique apparaît comme facile à mettre en œuvre, peu coûteuse et pouvant être utilisée dans tous les centres hospitaliers y compris les hôpitaux de proximité. En pratique, 2 litres de dialysat sont instillés et siphonnés toutes les 20 minutes soit un débit d'environ 6 litres par heure, ce qui autorise un gain de température d'environ 6 °C par heure. Parmi les techniques de réchauffement par lavage d'une cavité du corps humain, cette technique est probablement celle qui devrait être privilégiée car aucune autre cavité n'offre une surface d'échange aussi importante que le péritoine [7, 11].

Hémodialyse ou hémofiltration Les études sont peu nombreuses mais les résultats corroborent un gain de température de l'ordre de 2 à 5 °C par heure pour des techniques classiques veinoveineuse [29]. L'hémodialyse est plutôt réservée aux patients avec une hémodynamique stable, l'hémofiltration aux patients instables [30]. Ces techniques sont à la portée de toutes les réanimations polyvalentes et plutôt faciles à mettre en œuvre.

Circulation extracorporelle La circulation extracorporelle chirurgicale (CEC) est la méthode de réchauffement active qui constitue la référence dans la prise en charge d'un AC d'origine hypothermique [22]. La CEC a été également proposée à des patients en hypothermie majeure (< 25 °C) même s'il n'existait pas d'arrêt cardiaque associé [31]. Le gain de température est en moyenne de 7 °C par heure. Cette technique est très invasive avec la nécessité d'une canulation des cavités cardiaques et ne peut être utilisée qu'en centres disposant d'une structure de chirurgie cardiaque. De fait, assez récemment une technique permettant des abords percutanés est apparue : il s'agit de la circulation extracorporelle artérioveineuse percutanée (ECMO).

Il s'agit d'un système d'oxygénation extracorporelle à membrane qui est facilement mobilisable. Cette technique présente plusieurs avantages comparée à la CEC. La canulation des vaisseaux est percutanée et réalisée en dehors du bloc opératoire, elle est installée en 42,0 ± 7,9 minutes versus 106-134 minutes pour une CEC, enfin l'anticoagulation est moins difficile à gérer [32].

Une équipe autrichienne a comparé l'utilisation d'une CEC à l'ECMO dans le traitement de patients hypothermes en AC [13]. Dans cette étude, 59 patients consécutifs ont été inclus entre 1987 et 2006 : 34 patients réchauffés avec une CEC et 25 patients réchauffés avec une ECMO. L'ensemble des patients bénéficiait d'une réanimation standardisée de l'AC. La reprise d'une activité cardiaque efficace a été possible chez 32 patients (54,2 %) mais seuls 12 d'entre eux (20,3 %) ont survécu. En analyse multivariée, l'ECMO permettait un taux de survie 7 fois plus élevé comparé à la CEC (risque relatif : 6,6 ; intervalle de confiance 95 % : 1,2-49,3. p = 0,042). Dans cette étude, la CEC et l'ECMO avaient permis une reprise d'activité cardiaque efficace similaire après réchauffement. En revanche, le taux de complications létales était très supérieur dans le groupe CEC, en particulier le nombre de décès par œdème pulmonaire. L'intérêt du réchauffement par une technique d'ECMO a été confirmé récemment [32]. Dans cette étude, les auteurs ont comparé le devenir de 68 patients hospitalisés pour hypothermie accidentelle profonde (< 28 °C) entre 1992 et 2009. Avant 2001, 30 patients ont été réchauffés par des moyens classiques (réchauffement des gaz inspirés, perfusion de solutés réchauffés, utilisation de système type Bair Hugger®, irrigation vésicale et/ou gastrique) et en cas d'AC les patients étaient réchauffés par une CEC (n = 7). Après 2001, 38 patients ont été réchauffés par l'utilisation d'une ECMO, qu'il y ait ou non présence d'une inefficacité circulatoire. Le groupe ECMO était plus rapidement réchauffé (6,3 °C ± 2,3 °C par heure versus 2,0 ± 0,6 °C par heure, p < 0,001) et la survie dans le groupe ECMO était significativement plus élevée pour les patients qu'ils soient en AC (83,3 % versus 14,3 %, p < 0,05) ou non (84,4 %

versus 56,5 % p < 0,05). L'ECMO confirmait son intérêt comme technique de référence pour le réchauffement de patients en hypothermie sévère compliquée ou non d'un AC.

Vitesse de réchauffement

Il n'existe aucune étude permettant d'affirmer qu'une vitesse de réchauffement rapide (> 5 °C par heure) permet un meilleur pronostic qu'une vitesse de réchauffement lente (< 3 °C par heure) [18]. En cas d'AC réchauffés par CEC, il semble émerger un consensus sur une durée de réchauffement d'environ deux heures pour attendre 34 °C [11]. Lors de la reprise d'une activité cardiaque spontanée, il est recommandé de poursuivre une phase d'hypothermie voisine de 34 °C, pendant 24 heures [20].

Hyperthermie accidentelle : le coup de chaleur

Le coup de chaleur est défini par l'association d'une hyperthermie à une réponse systémique inflammatoire (SIRS) évoluant vers une défaillance multiviscérale dans laquelle les troubles de la conscience prédominent [33, 34]. Le coup de chaleur peut être secondaire à l'exposition à un environnement où la température est élevée et il y a alors un transfert de chaleur de l'extérieur vers l'organisme ou bien il survient au décours d'un effort physique intense et il y a alors production excessive de chaleur par l'organisme avec un défaut majeur d'élimination. En dépit d'un traitement agressif, la mortalité secondaire à un coup de chaleur est voisine de 50 %, et environ 30 % des patients survivants gardent des séquelles neurologiques [33, 34].

Épidémiologie

La plupart des études se rapportant au coup de chaleur ont été publiées par des équipes d'Arabie Saoudite, où le pèlerinage à La Mecque constitue la base d'un recrutement numériquement impressionnant : 22 à 250 nouveaux cas pour 100 000 pèlerins en fonction de la saison [33]. En Europe, la vague de chaleur survenue au mois d'août 2003 a induit un excès de décès estimé entre 45 000 et 70 000 individus [35]. En France, 14 800 décès supplémentaires par rapport aux étés 2000-2002 ont été comptabilisés au cours des 9 jours d'août 2003 où la température moyenne journalière était restée supérieure à 37 °C [36]. Un tiers de ces décès a été attribué aux conséquences directes d'un coup de chaleur alors que les deux tiers restants ont été provoqués par la décompensation d'une pathologie chronique sous-jacente (cardiopathie, insuffisance respiratoire, pathologie psychiatrique) [36]. Pour de nombreux scientifiques, les modifications climatiques futures vont induire un nombre croissant de vagues de chaleur y compris dans les pays tempérés. En Australie, la moyenne des températures relevées a augmenté de 0,9 °C en 40 ans et les experts estiment qu'en 2070 la température moyenne sera majorée de 1,8 °C à 3,4 °C [37]. Il faut s'attendre à une augmentation de la fréquence des pathologies liées à la chaleur, et en particulier une majoration de l'incidence des coups de chaleur.

Chez les athlètes en activité, le coup de chaleur est la troisième cause de décès après les accidents cardiovasculaires et les traumatismes [38]. Ces décès ont également été rapporté au sein de groupes sociaux-professionnels particuliers : militaires lors de marches forcées, pompiers et travailleurs agricoles. Un contexte caniculaire est parfois associé mais le plus souvent ces professionnels savent adapter leur travail aux conditions météorologiques. Les coups de chaleur à l'effort interviennent plutôt hors contexte caniculaire et doivent être parfaitement identifiés par les cliniciens en charge des victimes.

Les causes des coups de chaleur peuvent être différentes mais les conséquences sont communes.

Physiopathologie

La réponse physiologique de l'organisme à une augmentation de température entraîne une majoration du débit cardiaque associée à une vasodilatation cutanée et une augmentation du débit de sécrétion de sueur par les glandes sudoripares (débit sudoral). A contrario, il apparaît une vasoconstriction splanchnique et rénale. Cette adaptation cardiovasculaire qui permet un transfert de chaleur du noyau central et des muscles vers la surface cutanée est régulée par le système sympathique. Parallèlement, il apparaît une cascade de réactions intracellulaires qui favorisent la protection et la réparation des cellules. C'est une réponse coordonnée qui concerne les cellules endothéliales, les leucocytes et les cellules épithéliales. Cette réponse est initiée en partie par la synthèse de protéines appelées protéines de choc thermique (*heat shock proteins*, HSP) [33]. Ces protéines semblent agir à différents niveaux de l'activité cellulaire et visent à protéger les cellules en limitant l'apoptose. Leur action est essentielle dans le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale digestive, prévenant la translocation bactérienne intestinale, et la lutte contre l'ischémie cérébrale [39]. Les capacités de thermorégulation restent toutefois limitées. L'adaptation physiologique va rapidement entraîner des conséquences délétères pour l'organisme si l'exposition à la chaleur reste constante et/ou si des mesures thérapeutiques ne sont pas rapidement prises.

La transpiration induite par la chaleur est associée à une perte liquidienne qui peut atteindre 1 à 2 litres par heure. En l'absence d'apports hydriques et minéraux, une déshydratation va rapidement s'installer. Cette déshydratation est à l'origine d'une diminution du volume plasmatique qui, associée à la majoration du débit vasculaire cutané, réduit le débit cardiaque. La réduction du débit cardiaque entraînera une réduction du débit sudoral, donc une moindre capacité d'élimination de chaleur. Le cercle vicieux est amorcé. Au cours d'un effort, une perte de poids voisine de 5 % est toujours associée à une réduction du débit sudoral [33].

La déshydratation n'est pas directement une cause de survenue d'un coup de chaleur, mais lorsqu'elle est présente, elle est un obstacle au transfert de chaleur.

Lorsque les moyens de thermorégulation sont dépassés, le débit cardiaque s'effondre, favorisant l'ischémie mésentérique à l'origine d'une translocation bactérienne et une libération d'endotoxines [34]. Le passage systémique d'endotoxines induit la synthèse et la libération plasmatique de cytokines pro-inflammatoires (pyrogènes) qui favorisent la production de NO et d'endothéline au niveau des cellules endothéliales. Ces phénomènes aggravent à leur tour l'hypoperfusion tissulaire d'une part et l'hyperthermie d'autre part.

Une coagulopathie de consommation (CIVD) participe à la survenue des défaillances multivicérales. Le début du coup de chaleur coïncide avec le début de la coagulopathie [33]. Des études

expérimentales ont montré qu'une hyperthermie sévère active directement et de façon irréversible l'agrégation plaquettaire et provoque un dépôt de fibrine dans les capillaires et artérioles [34]. La normalisation de la température favorise une inhibition de la fibrinolyse mais n'agit pas sur l'hypercoagulabilité qui évolue spontanément. Les réactions observées en phase de décompensation sont identiques à celles observées dans le choc septique [33].

En dépit des nombreux progrès réalisés ces vingt dernières années pour comprendre les mécanismes à l'origine de la survenue d'un coup de chaleur, il reste difficile d'expliquer les raisons pour lesquelles certains sujets subiront un coup de chaleur et d'autres pas, alors qu'ils sont soumis à des contraintes thermique ou d'effort identiques. Il semble établi que la survenue d'un coup de chaleur chez un patient résulte d'une exagération de la réponse au stress thermique associée à un échec de la thermorégulation et à une possible altération de l'expression des protéines de choc thermique (HSP) [33]. Un polymorphisme génétique concernant les gènes encodant les cytokines, les protéines de la coagulation et les HSP pourrait être à l'origine de la susceptibilité des individus au coup de chaleur [33]. De nombreux travaux montrent qu'un faible taux de HSP ou la présence d'anticorps anti-HSP favorisent la survenue d'un coup de chaleur à exposition thermique égale des individus [39, 40].

Symptômes cliniques

Il est classiquement décrit deux stades évolutifs qui sont associés à des symptômes spécifiques. En pratique, l'apparition des premiers signes doit alerter et imposer l'arrêt de l'effort et/ou la mise en œuvre de mesures immédiates de réhydratation.

Insolation ou syncope hyperthermique

Le tableau associe une sensation de malaise, une extrême fatigue et un faciès écarlate avec une température augmentée mais généralement < 40 °C. Une céphalée intense, des signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) et surtout un syndrome confusionnel peuvent apparaître [33]. La peau est couverte de sueur ou bien sèche, la veinodilatation est très apparente. Au cours de l'effort, l'apparition de crampes est un signe précoce qui doit alerter. Elles précèdent souvent les signes d'une insolation et témoignent d'une hypoperfusion musculaire provoquée par un déficit hydrosodé.

Coup de chaleur

Le diagnostic est essentiellement clinique avec la constatation d'une température élevée et d'une dysfonction du système nerveux central. La température est classiquement supérieure à 40 °C, cependant une température supérieure à 38,5 °C peut être suffisante pour évoquer le diagnostic de coup de chaleur puisqu'environ 15 % des patients ont bénéficié de tentatives de refroidissement avant leur admission dans un service d'urgence [41]. Les troubles neurologiques associent des troubles de la conscience d'intensité variable souvent au premier plan (encéphalopathie, comas) à un syndrome cérébelleux et des crises comitiales fréquentes [33]. La dysfonction du système nerveux central est à l'origine de lourdes séquelles. Un an après la canicule d'août 2003,18 % des patients hospitalisés en région parisienne n'avaient pas retrouvé un niveau d'autonomie identique à celui qui était le leur avant l'hospitalisation [41]. Les signes de défaillance cardiovasculaire apparaissent précocement [42]. Un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) va concerner 25 % des patients, une insuffisance rénale aiguë 30 % d'entre eux [42]. Une insuffisance hépatique sévère avec une acidose lactique et des troubles de la coagulation par consommation sont fréquemment retrouvés. Les anomalies des tracés ECG peuvent concerner plus d'un tiers des patients avec des troubles de conduction et de la repolarisation [43]. Ceci est particulièrement problématique car une élévation de la troponine I (> 1,5 ng/mL) a été constatée chez 19 % d'un collectif de 514 patients hospitalisés pour coup de chaleur [41]. Cette élévation était significativement corrélée à un mauvais pronostic. Il est parfois difficile de faire un diagnostic différentiel avec un authentique syndrome coronarien aigu.

Mesures de prévention

Les décès par coup de chaleur lié à l'exercice physique étant totalement évitables, il est essentiel de déterminer les facteurs de risque potentiels et d'identifier des mesures de prévention simples. Les facteurs de risque sont individuels et environnementaux. Parmi les facteurs de risque individuels, le manque de préparation à l'effort ou aux conditions climatiques, un antécédent de coup de chaleur, une surcharge pondérale, la sur-motivation, la prise de produits dopants, la consommation d'alcool, le manque de sommeil ou une fièvre récente, sont des éléments fréquemment retrouvés à l'origine d'un coup de chaleur à l'effort. Une perte hydrosodée est constante avec des apports inadéquats et une transpiration excessive. La tenue vestimentaire est essentielle. Le port de vêtements inadaptés et trop près du corps empêchera la circulation d'air et limitera considérablement les échanges thermiques [38]. L'ambiance climatique est le facteur de risque environnemental majeur. La mesure d'un index de contrainte thermique (WBGT, *wet bulb globe temperature*) calculé à l'aide de thermomètres et prenant en compte le niveau d'humidité permet d'estimer ce risque. Le collège américain de médecine sportive recommande d'annuler toute épreuve sportive lorsque l'index WBGT est supérieur ou égal à 28 °C [38].

En contexte de canicule, l'identification des populations à risque doit permettre d'entreprendre des mesures préventives pour diminuer l'incidence des décès et des hospitalisations. En France, en août 2003, les services d'urgence parisiens ont été totalement submergés par l'afflux de patients et pourtant plus de la moitié des personnes décédées (8800/14 000 décès) n'ont pas eu accès au système de soins [44]. La précarité sociale, l'isolement affectif, un âge supérieur à 65 ans et un mauvais état général sont apparus comme significativement corrélés à la survenue d'un décès [35]. Les mesures de préventions sont simples et relèvent du lien social. Il faut identifier les personnes âgées sans liens familiaux ou sociaux et prendre des mesures pro-actives, telles que l'apport de bouteilles d'eau, de brumisateurs, pour leur permettre de s'hydrater correctement. Il s'agit d'une véritable politique de santé publique telle que définie dans le plan « canicule » français élaboré à la suite de la vague de chaleur de 2003.

Lors d'afflux de victimes en période caniculaire, le triage des patients admis aux urgences est difficile. L'étude de Hausfater et al. apporte un élément de réponse très pertinent en proposant une catégorisation des patients par risque de décès [41]. Dans cette étude multicentrique de cohorte qui a inclus 1456 patients admis dans 16 hôpitaux d'Île-de-France au cours de la canicule du mois d'aout 2003, 9 facteurs de risque sont corrélés au risque

de décès en analyse multivariée (Tableau 103-II). Chacun de ces items extrêmement simple à rechercher a été pondéré et trois groupes ont été définis par nombre de points obtenus. Un groupe de patients à faible risque de décès (score 0-6), un groupe à risque intermédiaire (score 7-12) et un groupe à haut risque de décès (score 13-22). La survie à un an pour chacun de ces trois groupes était estimée à 85 %, 61 % et 18 %. De fait, cet outil permettait de trier les patients qui devaient bénéficier de soins intensifs. L'usage d'un tel score est un outil de triage probablement très pertinent qui mérite d'être validé sur une large échelle.

Prise en charge thérapeutique

L'urgence est de soustraire le patient à l'ambiance thermique élevée et débuter le plus précocement possible des mesures de refroidissement [33]. La vitesse de refroidissement doit être rapide : la survie est améliorée chez les patients pour lesquels la température devient inférieure à 38,5 °C au cours des 30 premières minutes de prise en charge [42]. La réhydratation hydrosodée et la correction de l'hypovolémie sont les deux mesures conjointes au refroidissement à entreprendre. La réanimation de l'état de choc et des défaillances viscérales est non spécifique.

Techniques de refroidissement

Plusieurs méthodes ont été utilisées : immersion dans un bain glacé, application de packs de glace sur les grands axes artériels, ventilation forcée associée à une humidification cutanée, dialyse péritonéale. Ces méthodes ont été récemment évaluées en termes d'efficacité et sécurité d'emplois [45]. L'immersion dans un bain glacé s'avère une technique efficace et rapide pour faire chuter la température. Cette méthode a toutefois des limites importantes qui sont logistiques et liées à une moindre tolérance chez les personnes âgées. La surveillance par monitorage électronique des patients et les conditions d'hygiène peuvent constituer un obstacle à la mise en place de cette méthode thérapeutique [45]. La ventilation forcée par ventilateur à air associée à une humidification cutanée s'est avérée être une technique de réfrigération moins rapide mais beaucoup mieux tolérée. Cette méthode semble la plus facile à mettre en œuvre particulièrement en contexte caniculaire mais il n'existe pas d'étude randomisée comparant les deux techniques. Enfin, l'application de packs de glace sur les axes artériels est une solution alternative qui présente un intérêt en association avec une ventilation forcée, ou peut être utilisée seule en contexte caniculaire épidémique. Il n'existe aucune évidence scientifique pour déterminer un seuil thermique en dessous duquel les techniques de réfrigération peuvent être interrompues. Néanmoins, il semble exister un consensus dans la littérature pour dire qu'en dessous de 39 °C la mortalité immédiate est diminuée sans que l'évolution à moyen et long terme (en particulier neurologique) ne soit établie [33, 35, 45].

Tableau 103-II Facteurs de risque de décès lors d'une situation caniculaire (d'après [41]).

Facteurs pronostiques	*Odds ratios*	*Points*
Prise chronique de diurétiques	1,26	1
Hospitalisation en institut	1,37	1
Âge > 80 ans	1,39	1
Cardiopathie ischémique ou insuffisance cardiaque	1,40	1
Température > 40 °C	1,44	2
Cancer	1,65	2
PAS < 100 mmHg	2,68	4
Score de Glasgow < 12	3,03	5
Arrivée en ambulance (médicalisée ou paramédicalisée)	3,62	5

Traitements spécifiques

Le paracétamol ne doit pas être utilisé en complément des techniques de refroidissement. Le risque élevé d'une insuffisance hépatique sévère en contre-indique l'usage. Aucune étude contrôlée n'a pu mettre en évidence une relation entre le coup de chaleur et l'hyperthermie maligne [46]. Il a clairement été établi que l'usage du dantrolène s'est avéré inutile dans le traitement du coup de chaleur environnemental ou lié à l'effort [45, 47].

Conclusion

La connaissance des mécanismes physiopathologiques des hypo- ou hyperthermies permet d'en faire le diagnostic rapidement et d'entreprendre les mesures thérapeutiques nécessaires.

La détermination des populations à risques et des règles de prévention simples pourrait permettre de limiter la survenue et la morbidité liées à ces pathologies. Dans le cadre des hypothermies accidentelles sévères, le réchauffement par ECMO est une technique à développer. Les hyperthermies accidentelles sont totalement différentes des hyperthermies malignes, le dantrolène n'y joue aucun rôle thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lienhart A, Camus Y. Equilibre thermique. In: Physiologie humaine appliquée. Paris: édition Arnette; 2006. p. 559-76.
2. Buggy DJ, Crossley WA. Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and post anaesthetic shivering. BJA. 2000;84:615-28.
3. Sessler DI. Thermoregulatory defense mechanisms. Crit Care Med. 2009;37(Suppl):S203-10.
4. Eyelade O, Orimadegun AE, Akinyemi OA, et al. Esophageal, Tympanic, Rectal and skin temperatures in children undergoing surgery with general anesthesia. J Perianesth Nursing. 2011;26:151-9.
5. Twerenbold R, Zehnder A, Breidthardt T, et al. Limitations of infrared ear temperature measurement in clinical practice. Swiss Med Wkly. 2010;140:w13131.
6. Larach MG. Accidental hypothermia. Lancet. 1995;345:493-8.
7. Lønning PE. Accidental Hypothermia. Review of the literature. Acta Anaesthesiol Scand. 1986;30:601-13.
8. Steele MT, Nelson MJ, Sessler DI, et al. Forced air speeds rewarming in accidental hypothermia. Ann Emerg Med. 1996;27:479-84.
9. Mallet ML. Pathophysiology of accidental hypothermia. Q J Med. 2002;95:775-85.
10. Vassal T, Benoit-Gonin B, Carrat F, et al. Severe accidental hypothermia treated in an ICU. Prognosis and outcome. Chest. 2001;120:1998-2003.

11. Briot R, Brun J, Debaty G, et al. Prise en charge d'un malade en hypothermie accidentelle. Réanimation. 2010;19:607-19.
12. Silfvast T, Pettilà V. Outcome from severe accidental hypothermia in southern Finland-a 10 years review. Resuscitation. 2003;59:285-90.
13. Ruttmann E, Weissenbacher A, Ulmer H, et al. Prolonged extracorporeal membrane oxygenation assisted support provides improved survival in hypothermic patients with cardiocirculatory arrest. J Thorax Cardiovasc Surg. 2007;134:594-600.
14. Lloyd EL. Accidental hypothermia. Resuscitation. 1996;32:111-24.
15. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. Crit Care Med. 2009;37(Suppl): S186-202.
16. Mégarbane B, Axler O, Chary I, et al. Hypothermia with indoor occurrence is associated with a worse outcome. Intensive Care Med. 2000;26:1843-9.
17. Danzl DF, Pozos RS. Accidental hypothermia. N Engl J Med. 1994;331:1756-60.
18. Mair P, Schwarz B, Kornberger E, Balogh D. Successful resuscitation of a patient with severe accidental hypothermia and prolonged cardiocirculatory arrest using cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2007;11:901-4.
19. Incagnoli P, Bourgeois B, Teboul A, Laborie JM. Survie sans séquelles d'un arrêt cardiaque avec hypothermie sévère à 22 °C: importance de la stratégie de prise en charge préhospitalière. Ann Fr Anesth Réanim. 2006;25:535-8.
20. Soar J, Perkins GD, Abbas G, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2010 section 8. Cardiac arrest in special circumstances: electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. Resuscitation. 2010;81:1400-33.
21. Stoner J, Martin G, O'Mara K, et al. Amiodarone and Bretylium in the treatment of hypothermic ventricular fibrillation in a canine model. Acad Emerg Med. 2003;10:187-91.
22. Brodmann MM, Dùnser M, Eberle B, et al. The Bernese hypothermia algorithm: a consensus paper on in-hospital decision-making and treatment of patients in hypothermic cardiac arrest at an alpine level 1 trauma centre. Injury, 2010, doi:10.1016/j.injury.2010.11.037.
23. Suominem PK, Vallila NH, Hartikainen LM, et al. Outcome of drowned hypothermic children with cardiac arrest treated with cardiopulmonary bypass. Acta Anaesthesiol Scand. 2010;54:1276-81.
24. Schaller MD, Fischer AP, Perret CH. Hyperkalemia: a prognostic factor during acute severe hypothermia. JAMA. 1990;264:1842-5.
25. Boyd J, Brugger H, Shuster M. Prognostic factors in avalanche resuscitation: A systematic review. Resuscitation. 2010;81:645-52.
26. Talbot SG, Davidson MJ, Javid S, et al. Hypothermic cardiac arrest rescued with cardiopulmonary bypass and decompressive laparotomy. Emerg Med J. 2010;27:958-9.
27. Winegard C. Successful treatment of severe hypothermia and prolonged cardiac arrest with closed thoracic cavity lavage. J Emerg Med. 1997;15:629-32.
28. Kornberger E, Mair P. Important aspects in the treatment of severe accidental hypothermia. The Innsbruck experience. J Neurosurg Anesthesiol. 1996;8:83-7.
29. Caluwé R, Vanholder R, Dhondt A. Hemodialysis as a treatment of severe accidental hypothermia. Artif Organs. 2010;34:237-9.
30. Hughes A, Riou P, Day C. Full neurological recovery from profound (18.0 °C) acute accidental hypothermia: successful resuscitation using active invasive rewarming techniques. Emerg Med J. 2007;24:511-12.
31. Walpoth BH, Walpoth-Aslan BN, Mattle HP, et al. Outcome of survivors of accidental deep hypothermia and circulatory arrest treated with extracorporeal blod warming. N Engl J Med. 1997;337:1500-5.
32. Morita S, Inokuchi S, Yamagiwa T, et al. Efficacy of portable and percutaneous cardiopulmonary bypass rewarming versus that of conventional internal rewarming for patients. Crit Care Med. 2011,39:1164-8.
33. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. N Engl J Med. 2002;346:1978-88.
34. Leon LR, Helwig BG. Heat stroke: role of the systemic inflammatory response. J Appl Physiol. 2010;109:1980-8.
35. Bouchama A, Dehbi M, Mohamed G, et al. Prognostic factors in heat wave-related deaths. A Meta-analysis. Arch Intern Med 2007;167:2170-6.
36. Misset B, De Jonghe B, Bastuji-Garin S, et al. Mortality of patients with heatstroke admitted to intensive care units during the 2003 heat wave in France: a national multiple - center risk-factor study. Crit Care Med. 2006;34:1087-92.
37. Bi P, Williams S, Loughnan M, et al. The effects of extreme heat on human mortality and morbidity in Australia: implications for public health. Asia Pac J Public Health. 2011;23:S27-36.
38. Howe AS, Boden BP. Heat-related illness in athletes. Am J Sports Med. 2005;33:843-51.
39. Li PL, Chao YM, Chan SHH, Chan JYH. Potentiation of baroreceptor reflex response by heat shock protein 70 in nucleus tractus solitary confers cardiovascular protection during heatstroke. Circulation. 2001;103:2114-9.
40. Yamada PM, Amorim FT, Moseley P, et al. Effect of heat acclimatation on heat shock protein 72 and interleukin-10 in humans. J Appl Physiol. 2007;103:1196-204.
41. Hausfater P, Megarbane B, Dautheville S, et al. Prognostic factors in non-exertional heatstoke. Intensive Care Med. 2010;36:272-80.
42. Grogan H, Hopkins PM. Heat stroke: implications for critical care and anaesthesia. Br J Anaesth. 2002;88:700-7.
43. Akhtar MJ, Al-Nozha M, Al-Harthi S, Nouh MS. Electrocardiographic abnormalities in patients with heat stroke. Chest. 1993;104:411-4.
44. Dhainaut JF, Claessens YE, Ginsburg C, Riou B. Unprecedented heat related deaths during the 2003 heat wave in Paris: consequences on emergency departments. Crit Care. 2004;8:1-2.
45. Bouchama A, Dehbi M, Chaves-Carballo. Cooling and hemodynamic management in heatstroke: practical recommendations. Crit Care. 2007;11:R54; doi:10.1186/cc5910).
46. Capacchione JF, Muldoon SM. The relationship between exertional heat illness, exertional rhabdomyolisis, and malignant hyperthermia. Anesth Analg. 2009;109:1065-9.
47. Hausfater P. Dantrolene and heatstroke: a good molecule applied in an unsuitable situation. Crit Care. 2005;9:23-4.
48. Gentitello LM, Jurkovich GJ, Stark MS, et al. Is hypothermia in the victim of major trauma protective or harmful? A randomized prospective study. Ann Surg. 1997;226:439-47.

104 ARRÊT CARDIAQUE

Alain CARIOU, Caroline TÉLION, Benoît VIVIEN et Pierre CARLI

L'arrêt cardiaque (AC) est défini par l'interruption, en général brutale, de toute activité mécanique efficace du cœur. En l'absence de reprise rapide d'une activité circulatoire, des lésions cellulaires irréversibles s'observent habituellement en quelques minutes dans les tissus les plus sensibles à l'hypoxie (cerveau en particulier). Tout médecin, quels que soient sa spécialité et son mode d'exercice, doit savoir diagnostiquer un AC et organiser sa prise en charge. Celle-ci est désormais parfaitement codifiée car elle fait l'objet de recommandations périodiquement réévaluées par des instances scientifiques nationales et internationales [1-2]. Dans ce chapitre, qui s'appuie largement sur ces recommandations, seules les considérations communes à la prise en charge de l'AC de l'adulte seront exposées, à l'exclusion des situations particulières liées à l'étiologie (noyades, traumatismes, intoxications...) ou au terrain (enfants, femmes enceintes...).

Données épidémiologiques

Il est difficile de fournir des chiffres précis car il n'existe pas à ce jour de registre national des arrêts cardiaques. L'analyse des données disponibles, issues de registres régionaux, permet cependant d'évaluer le nombre de morts subites à environ 40 000 par an sur le territoire français, soit environ 10 % de la totalité des décès [3]. Le taux annuel d'incidence brut des AC extra-hospitaliers s'élèverait ainsi à 55 pour 100 000, incidence similaire à celle des autres pays industrialisés [3]. L'âge moyen des victimes (masculines 2 fois sur 3) est d'environ 65 ans, et les trois quarts des arrêts cardiaques surviennent au domicile. La réanimation initiale permet une survie immédiate dans environ 15 % des cas, mais la survie à un mois reste actuellement très faible, de l'ordre de 2 à 7 %. La présence de témoins, un rythme initial à type de fibrillation ventriculaire (FV) et la réalisation immédiate des gestes de survie constituent les principaux facteurs pronostiques favorables. Le pronostic (vital et fonctionnel) est en effet étroitement dépendant de la rapidité de prise en charge et du délai qui aura été nécessaire pour rétablir une circulation spontanée efficace. Pour augmenter le taux de survie, une amélioration de la prise en charge portant sur le rôle des témoins et la rapidité d'intervention est donc absolument nécessaire. Cette survie obtenue grâce à la réanimation initiale se fait au prix d'éventuelles séquelles dont la forme la plus sévère est représentée par les états végétatifs chroniques postanoxiques, conséquence de l'anoxo-ischémie cérébrale initiale.

Principales causes d'arrêt cardiaque

Sur le plan étiologique, les mécanismes pouvant être à l'origine d'une mort subite sont multiples mais sont essentiellement d'origine primitivement cardiaque ou respiratoire (Tableau 104-I).

Parmi ces étiologies, il faut distinguer le concept de mort subite de l'adulte, d'origine essentiellement cardiaque et qui se manifeste principalement par une FV. La majorité de ces morts subites survient chez des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire préexistante, qu'elle soit connue ou inconnue, parfois totalement silencieuse. Elle peut survenir très brutalement, « à l'emporte-pièce », mais elle est parfois précédée de prodromes (douleurs, lipothymies, syncopes, palpitations).

Conséquences de l'arrêt cardiaque

Quelle qu'en soit la cause, les conséquences de l'AC sont toujours les mêmes. L'interruption brutale de la circulation du sang oxygéné induit très rapidement des lésions tissulaires et cellulaires irréversibles en quelques minutes, et seul le rétablissement précoce d'une circulation suffisante procure une chance de survie. De plus, aux lésions initiales d'anoxie s'ajoutent, surtout en cas

Tableau 104-I Mécanismes et causes principales des arrêts cardiaques.

Causes respiratoires	*Causes cardiovasculaires*
Obstruction des voies aériennes	**Atteintes primitives**
Bronchospasme	Ischémie myocardique
Coma	Cardiopathie arythmogène
Corps étranger	Troubles de la conduction
Traumatisme maxillofacial	Atteintes valvulaires
Œdème ou abcès pharyngien	Cardiomyopathie
Laryngospasme	
Atteintes ventilatoires	**Atteintes secondaires**
Lésions de la commande	Hypoxie
Lésions de la mécanique	Hypovolémie
Lésions de l'échangeur pulmonaire	États de choc
	Intoxications
	Troubles hydro-électrolytiques

d'ischémie prolongée, des lésions spécifiques de reperfusion qui aggravent encore les dommages initiaux [4]. La physiopathologie de ces lésions « secondaires » n'est pas spécifique de l'AC et fait intervenir, en particulier, la création de radicaux libres et la peroxydation des lipides membranaires [5]. Les mécanismes en cause expliquent les effets potentiellement délétères d'une hyperoxygénation inappropriée lors de la réanimation initiale, qui pourrait contribuer à aggraver ces lésions [6]. Ces phénomènes contribuent certainement à l'aggravation des lésions anoxo-ischémiques (notamment cérébrales), au cours des premières heures, voire des premiers jours.

Concept de la « chaîne de survie »

La reconnaissance précoce de l'AC permet d'activer rapidement les services médicaux d'urgence, réduisant ainsi les conséquences attendues de l'AC. En effet, une réanimation cardiopulmonaire (RCP) précoce effectuée par le premier témoin peut doubler voire tripler les chances de survie en cas de mort subite due à une FV, surtout si cette RCP est couplée à une défibrillation précoce. La RCP et la défibrillation réalisées dans les 3 à 5 minutes suivant la perte de connaissance peuvent effectivement permettre d'obtenir des taux de survie élevés allant de 49 % à 75 %. Chaque minute perdue en matière de délai de défibrillation diminue la probabilité de survie de 10 à 15 %. Ces différents éléments de la prise en charge de l'AC constituent les principes fondamentaux de la chaîne de survie, concept développé dans les années 1960. Par nature, la « chaîne de survie » est un concept essentiellement pédagogique et organisationnel qui identifie les différentes actions et acteurs susceptibles d'améliorer la survie des patients en AC. Cette chaîne est composée des quatre maillons suivants :

– **maillon 1** : reconnaissance des signes précurseurs de l'AC et alerte précoce des secours : ce premier maillon rappelle l'importance de la reconnaissance des états de détresse qui peuvent évoluer vers un AC et l'alerte ;

– **maillon 2** : RCP de base précoce délivrée par les premiers témoins : toute personne ayant suivi une formation minimale (dont le développement devrait être encouragé) doit pouvoir pratiquer et coordonner une RCP de base ;

– **maillon 3** : défibrillation précoce : son but est de permettre la transformation des fibrillations et des tachycardies sans pouls en un rythme mécaniquement efficace. C'est un maillon crucial car c'est celui qui possède la plus grande chance de restaurer l'activité circulatoire de ces victimes et d'améliorer très significativement leur survie ;

– **maillon 4** : RCP médicalisée précoce et réanimation post-AC : initiée par l'équipe médicalisée pré-hospitalière, elle se prolonge par les soins spécifiques de réanimation postrécupération de l'arrêt cardiaque qui visent à préserver les organes vitaux, tout particulièrement le cerveau et le cœur. Pour certains, ces soins post-AC constituent à eux seuls un cinquième et dernier maillon.

Bien entendu, ce concept de « chaîne de survie » apparaît particulièrement adapté à la prise en charge des victimes de mort subite par trouble du rythme cardiaque. Au cours de la dernière décennie, son impact sur l'amélioration du pronostic a été établi au travers de larges études, le bénéfice semblant principalement reposer sur la défibrillation précoce [7, 8]. Cependant, les maillons de cette « chaîne de survie » sont interdépendants et c'est le plus faible qui détermine la solidité de cette chaîne. À ce titre, un effort majeur doit être réalisé concernant la reconnaissance précoce par les témoins et l'appel des secours.

Diagnostic et alerte

La reconnaissance et l'alerte sont indispensables pour donner les premières consignes à l'appelant et mobiliser les ressources nécessaires. Lorsqu'ils existent, la reconnaissance des prodromes, tels que la survenue brutale d'une douleur thoracique aiguë parfois accompagnée d'une gêne respiratoire et de sueurs, permet de gagner du temps en alertant précocement une équipe de secours médicalisée avant même que ne survienne l'AC.

La reconnaissance d'un AC par le témoin doit reposer sur des éléments simples et fiables, permettant à toute personne de poser le diagnostic en quelques secondes. Concernant les témoins non professionnels, la recherche du pouls n'apparaît pas suffisamment fiable pour confirmer l'absence de circulation en raison de sa sensibilité insuffisante. Ainsi, il est désormais admis que le diagnostic d'AC doit être évoqué systématiquement et immédiatement selon les modalités suivantes :

- **Pour le public et pour les sauveteurs non professionnels** (non entraînés à la recherche du pouls), la reconnaissance de l'AC repose sur l'absence de signes de vie : patient inconscient, ne bougeant pas, ne réagissant pas lors des stimulations verbales, et ne respirant pas ou respirant de façon franchement anormale (*gasps*). En cas de suspicion d'AC, les « interlocuteurs » des centres de réception des appels d'urgence doivent être entraînés pour interroger les appelants selon un protocole strict [9]. L'interrogatoire doit être centré sur la reconnaissance des éléments précédents : lorsque la victime ne répond pas, qu'elle ne respire pas ou de manière très anormale, ceci doit déclencher un protocole spécialement dédié à la prise en charge d'un AC. Une attention particulière doit être consacrée à la reconnaissance des *gasps*.
- **Pour les secouristes et les professionnels de santé** (entraînés à la recherche du pouls), la reconnaissance de l'AC repose sur l'absence de signes de circulation : absence de signes de vie et absence de pouls.

Dans tous les cas, cette reconnaissance de l'AC doit être la plus rapide possible. Elle impose le déclenchement des secours par une alerte au 15 (SAMU), au 18 (pompiers) ou au 112 (numéro d'urgence européen), ainsi que le début immédiat de la RCP de base par les témoins. Il est communément admis qu'il vaut mieux prendre le risque de débuter une RCP par excès que de retarder la prise en charge d'un AC méconnu. De plus, il sera toujours possible de stopper la RCP si la réalité de l'AC ne se confirme pas.

Organisation de la réanimation cardiopulmonaire et assistance téléphonique

La régulation médicale est un élément majeur du dispositif de secours pré-hospitalier concernant l'aide médicale urgente. Plusieurs études ont montré que la RCP assistée par téléphone, délivrant des consignes simples, offrait la possibilité d'augmenter potentiellement le nombre de RCP réalisé par les premiers témoins.

Il convient de relativiser les résultats de ces études généralement réalisées dans un modèle de secours nord-américain où la prise en charge pré-hospitalière est rarement médicalisée. De plus, leur effet sur la survie n'est pas évalué. Cependant, il est désormais admis que les médecins régulateurs doivent être capables de délivrer à l'appelant les consignes nécessaires pour faire débuter des manœuvres de RCP (notamment le MCE) dès lors qu'il suspecte un AC.

Réanimation cardiopulmonaire de base

Elle comporte une série d'interventions visant à vérifier la liberté des voies aériennes (LVA), à assurer une ventilation minimale, et surtout, à engendrer une circulation grâce à la création d'un débit sanguin réduit (*Low Flow*). Son objectif essentiel est de maintenir une oxygénation tissulaire suffisante pour protéger les principaux organes d'altérations irréversibles, en attendant la reprise d'une activité circulatoire spontanée (RACS) efficace. Ces manœuvres doivent permettre de produire un débit sanguin systémique minimal (notamment cérébral et coronaire), de prolonger la durée de la FV et d'augmenter ainsi les chances de réussite de la défibrillation. Ainsi, pendant les toutes premières minutes d'une FV, les compressions thoraciques sont particulièrement cruciales si un choc ne peut être délivré tout de suite.

Il est clairement démontré que cette RCP de base précoce, délivrée par les premiers témoins, améliore la survie des victimes qui présentent une FV. Elle devrait être connue du plus grand nombre et la généralisation de son apprentissage est l'affaire de tous. Les conseils à la réalisation de ces manœuvres de RCP de base par le médecin régulateur au téléphone sont certainement bénéfiques car ils augmentent la proportion de victimes bénéficiant de ces gestes de survie. Toute personne ayant suivi une formation minimale (dont le développement devrait être encouragé en France) doit pouvoir pratiquer et coordonner une RCP de base.

Massage cardiaque externe

Principe

Le rétablissement d'un débit circulatoire constitue un élément incontournable de la RCP. Il est principalement assuré par la pratique du massage cardiaque externe (MCE) que tous les sauveteurs doivent réaliser face à un AC. La circulation du sang au cours du MCE est principalement expliquée par deux théories qui représentent deux interprétations différentes des effets de la compression directe du thorax. La théorie de la pompe cardiaque, développée en 1960 par Kouwenhoven [10] est la plus ancienne. Dans cette théorie, la compression directe du cœur entre le rachis et le sternum crée la circulation du sang. Le cœur éjecte le sang dans la circulation artérielle parce que les valves cardiaques (et en particulier la valve mitrale) se conduisent comme au cours d'une systole normale, en se fermant lors de la compression. Lors de la diastole, c'est-à-dire lors de la relaxation passive après la compression thoracique, le cœur se remplit et les valves mitrale et tricuspide s'ouvrent alors normalement. La théorie de la pompe thoracique est quant à elle basée sur l'augmentation de la pression intrathoracique qui est responsable de la circulation du sang. Le cœur, au cours de la compression du thorax, se comporte comme un conduit passif. C'est la totalité du volume cardiopulmonaire, comprenant le cœur et les vaisseaux, qui constitue le réservoir sanguin mobilisable. Pour expliquer l'absence de reflux rétrograde du sang, les valves physiologiques situées à l'entrée des veines dans le thorax, dans les territoires caves inférieur et supérieur, joueraient un rôle déterminant. Ainsi, au cours de la compression thoracique, les veines jugulaires se collabent à l'entrée du thorax et le flux sanguin emprunte alors obligatoirement la circulation gauche et les gros vaisseaux comme l'aorte, eux-mêmes peu sensibles à l'augmentation de la pression intrathoracique. Ces théories de la pompe cardiaque et de la pompe thoracique, qui semblent contradictoires, sont en fait complémentaires et peuvent être l'une et l'autre à l'origine du débit cardiaque suivant les phases du cycle respiratoire associées, la force de compression et la géométrie du thorax. Quel que soit le mécanisme expliquant leur effet, les compressions thoraciques sont prioritaires ; à ce titre, elles doivent être réalisées même en l'absence d'autre geste de réanimation, notamment même en l'absence de ventilation [11, 12]. La RCP de l'adulte doit toujours commencer par le MCE, auquel succède éventuellement une alternance de compressions et de manœuvres de ventilation [1, 2]. Les sauveteurs formés peuvent en effet réaliser la ventilation artificielle avec une alternance de 30 compressions pour 2 insufflations. Pour les sauveteurs non formés, le MCE seul (sans ventilation) est recommandé dans le cadre d'une RCP assistée par téléphone.

En pratique

La qualité du MCE pratiqué est particulièrement importante. En pratique, le but est d'obtenir une dépression thoracique d'au moins 5 cm et une fréquence d'au moins 100 compressions par minute, tout en assurant la relaxation passive du thorax et en minimisant au maximum les interruptions de compression thoracique. À cette fin, le talon de la main du sauveteur est placé sur le centre du thorax de la victime en décubitus dorsal. La durée de compression doit être égale à la durée de décompression et il est souhaitable de légèrement soulever le talon des mains avant la compression suivante. En raison de l'effet négatif sur le pronostic, toute interruption des compressions thoraciques doit être minimisée, en particulier lors des insufflations et des défibrillations [13].

Relais entre sauveteurs

Si plus d'un sauveteur est présent, un relais de la RCP doit être effectué toutes les deux minutes afin de limiter la fatigue, cause d'inefficacité.

Tentatives d'amélioration

Même réalisé avec une technique rigoureuse, l'efficacité du MCE est relative, en comparaison du débit cardiaque généré par la circulation spontanée. Différentes techniques ont été étudiées ayant pour but d'optimiser l'efficacité du MCE. À ce jour, aucune de ces méthodes alternatives n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport au MCE conventionnel qui demeure donc la technique de référence. Cependant, au sein d'équipes entraînées et disposant d'une organisation adéquate, certaines techniques facilitent la réalisation du MCE, améliorent son efficacité hémodynamique et ont permis d'améliorer le pronostic à court terme des patients. C'est le cas pour la compression-décompression active (CDA), qui fait appel à l'utilisation d'une ventouse appliquée sur le thorax. Elle permet, après la compression, de réaliser une décompression active du thorax. La phase de décompression active,

correspondant à la diastole de la compression, s'accompagne d'une amélioration du remplissage du cœur par augmentation du retour veineux. Elle a pour conséquence une augmentation du débit cardiaque lors de la compression suivante, et une élévation de la pression artérielle en périphérie. Lorsqu'elle est couplée à l'emploi d'une valve d'impédance placée sur le circuit respiratoire, la CDA augmente l'efficacité hémodynamique du MCE ainsi que la survie initiale [14]. En conséquence, rien ne s'oppose à l'utilisation de cette technique par des équipes pré-hospitalières entraînées et en nombre suffisant [1, 2]. En revanche, les autres méthodes alternatives au MCE traditionnel (compression et insufflation asynchrone, compression abdominale intermittente) ont parfois donné des résultats expérimentaux intéressants mais ne sont pas recommandées actuellement.

Automatisation

La prolongation d'un MCE efficace sur des durées importantes n'est pas envisageable avec des moyens conventionnels. Différents systèmes ont été récemment développés pour faciliter la poursuite du MCE sur des périodes de temps prolongées en automatisant sa réalisation. L'utilisation d'un dispositif de MCE par une bande constrictive (Auto-pulse™, Zoll Medical France) améliore l'hémodynamique des patients et augmente le taux de retour à une circulation spontanée [15, 16]. Un tel dispositif peut être utilisé pour un MCE prolongé et le transport éventuel d'un arrêt cardiaque pré-hospitalier vers l'hôpital d'accueil [1, 2]. Le MCE mécanique par piston pneumatique permet également de réaliser un MCE prolongé de bonne qualité. Ainsi, le système Lucas™ (Lucas CPR™ Physio-Control Europe) permet de réaliser une compression-décompression active mécanique. L'utilisation de ce dispositif dans le contexte d'un arrêt cardiaque prolongé ou lors du transport vers l'hôpital d'une victime d'un arrêt cardiaque pré-hospitalier est possible. Ces systèmes automatisés sont également utilisés dans le cadre de programmes visant à préserver une perfusion viscérale optimale avant la réalisation de prélèvements d'organes à visée thérapeutique (prélèvements dits « à cœur arrêté »).

Massage cardiaque invasif

L'apparition du MCE en 1960 a fait disparaître l'utilisation de la compression directe du cœur par le massage cardiaque à thorax ouvert. Efficace mais de réalisation trop tardive dans l'immense majorité des situations cliniques, son emploi est désormais restreint aux patients présentant un traumatisme pénétrant du thorax, et aux AC survenant au bloc opératoire, lorsque la thoracotomie peut être réalisée sans délai. Plus récemment, un dispositif permettant un massage cardiaque direct par méthode semi-invasive a été proposé. Il consiste à introduire par mini-thoracotomie un dispositif qui comprime le cœur extrapéricardique [17]. Son efficacité sur la survie n'est cependant pas démontrée, et son développement industriel a été stoppé.

Analyse de la qualité de la réanimation cardiopulmonaire

L'utilisation de moniteur ou dispositif analysant les qualités de la RCP pour guider l'effort des sauveteurs est recommandée. Les données enregistrées par ce type d'appareil peuvent être utilisées pour monitorer la RCP mais aussi pour réaliser une analyse de sa qualité, qui peut être utile au cours du débriefing des interventions réalisées par des professionnels.

Ventilation

Régulièrement remise en cause, elle demeure toutefois recommandée même si sa place apparaît de moins en moins prioritaire, en particulier lors des toutes premières minutes de la RCP. En effet, une étude randomisée a montré que le guidage par téléphone de manœuvres de compressions thoraciques seules à des témoins non entraînés à la RCP aboutissait à un taux de survie comparable à un guidage plus complexe de manœuvres d'alternance compression-ventilation. Ainsi, lorsque les sauveteurs ne veulent pas ou ne savent pas réaliser le bouche-à-bouche, il est recommandé qu'ils entreprennent le MCE seul. De même, lorsque la RCP est guidée par téléphone, c'est le MCE qui est privilégié dans les indications données au témoin.

Même dans les situations où la ventilation et le MCE sont combinés, la RCP de l'adulte commence toujours par 30 compressions thoraciques. Bien qu'il n'existe pas d'étude humaine précisant le meilleur rapport compression-ventilation, les données expérimentales montrent que le ratio 30:2 représente le meilleur compromis en matière d'efficacité circulatoire et d'oxygénation. L'alternance recommandée est donc de 30 compressions pour 2 insufflations.

En l'absence de traumatisme du rachis, les manœuvres de ventilation débutent par l'ouverture des voies aériennes supérieures qui doit se faire par l'hyperextension de la tête et par surélévation du menton. À ce stade, seule la visualisation d'un corps étranger solide dans l'oropharynx impose la désobstruction des voies aériennes par la méthode des « doigts en crochet ». La ventilation artificielle peut ensuite être réalisée par le bouche-à-bouche, le bouche-à-nez, ou encore le bouche-à-trachéotomie le cas échéant. Pour les professionnels qui en sont équipés, elle est d'emblée réalisée à l'aide d'un insufflateur manuel et un masque au mieux reliés à une source d'oxygène. Quelle que soit la technique de ventilation utilisée, la durée conseillée de chaque insufflation est de 1 seconde. En pratique, le volume insufflé doit être suffisant pour soulever le thorax [1, 2].

Défibrillation précoce

Son but est de permettre la transformation des fibrillations et des tachycardies sans pouls en un rythme mécaniquement efficace. C'est un maillon crucial car c'est celui qui possède la plus grande chance de restaurer l'activité circulatoire de ces victimes et d'améliorer très significativement leur survie. En effet, chez ces patients, les chances de récupération diminuent très rapidement au fil des minutes écoulées en l'attente de la défibrillation, et la survie est inversement proportionnelle à la durée de l'arythmie cardiaque. La défibrillation doit donc être réalisée le plus rapidement possible. Outre sa rapidité, les facteurs influençant le succès de la défibrillation sont résumés dans le Tableau 104-II. Bien entendu, la RCP doit être systématiquement débutée et poursuivie jusqu'à l'arrivée du défibrillateur. Pendant cette période, le coup de poing sternal n'est plus recommandé. Par ailleurs, les données disponibles ont récemment évolué dans le domaine de la défibrillation d'urgence, conduisant à quelques modifications en matière de recommandations.

Massage cardiaque externe et défibrillation

Les recommandations les plus récentes accordent à juste titre une place prépondérante à la qualité du MCE et à son caractère

Tableau 104-II Facteurs influençant le succès de la défibrillation.

Le passage du courant dépend de :
La position des électrodes
L'énergie délivrée
Le poids corporel
L'impédance transthoracique, qui dépend elle-même de : – la taille des électrodes – l'interface peau-électrodes – la pression de contact – la phase du cycle respiratoire – le nombre de chocs et intervalle entre deux chocs

continu. Cependant, les interruptions de RCP pour la détection du pouls, l'analyse du rythme ou la recharge du défibrillateur sont fréquentes au cours de la réanimation [18, 19]. Expérimentalement, ces interruptions sont délétères pour la survie et la fonction myocardique ultérieure [13]. Les pauses avant et après chaque choc doivent être réduites au minimum, et il est recommandé de ne pas interrompre le MCE pendant que le défibrillateur se charge. Idéalement, la délivrance du choc électrique doit être obtenue avec une interruption du MCE de moins de 5 secondes.

Massage cardiaque externe et premier choc

Lorsque la victime est restée plus de 4 à 5 minutes sans RCP avant l'arrivée des secours, il a été suggéré qu'il était souhaitable de réaliser 2 minutes de RCP avant toute analyse du rythme cardiaque et tentative de défibrillation [20]. Ces données n'ont cependant pas été confirmées par la suite, de sorte qu'actuellement, la réalisation systématique d'une séquence de RCP avant l'analyse du rythme cardiaque et le choc n'est pas obligatoire.

Nombre de chocs

Jusqu'à présent, la défibrillation était réalisée par séries de 3 CEE consécutifs. Du fait de la grande efficacité du premier choc, en particulier lorsqu'il est réalisé à l'aide d'un courant biphasique, un protocole de défibrillation comportant un seul choc, suivi d'une reprise immédiate de la RCP, réduit le temps d'interruption des compressions thoraciques et pourrait augmenter les chances de survie des victimes en AC. Ainsi, à chaque tentative, il est désormais recommandé de réaliser un CEE unique suivi immédiatement de 2 minutes de RCP. L'utilisation d'une salve de 3 chocs doit cependant être envisagée lorsque la FV-TV se produit devant un témoin et que le patient est déjà connecté à un défibrillateur manuel.

Vérification du résultat de la défibrillation

Dans le même esprit visant à réduire la fréquence et la durée des interruptions du MCE, le rythme cardiaque et la présence d'un pouls ne doivent désormais être vérifiés qu'après ces 2 minutes de RCP post-CEE.

Énergie et courant de défibrillation

L'impulsion de défibrillation générée par le défibrillateur n'a pas une amplitude constante dans le temps et cette variation d'amplitude génère une « forme » d'onde. De nombreuses formes d'impulsions de défibrillation ont été testées, mais les plus couramment utilisées en clinique sont les ondes monophasiques et biphasiques. Il a été montré qu'une onde biphasique était plus efficace qu'une onde monophasique, c'est-à-dire qu'elle nécessite moins d'énergie pour engendrer une défibrillation efficace. L'utilisation des défibrillateurs à ondes biphasiques est ainsi désormais recommandée [1, 2]. Le niveau d'énergie optimale est encore difficile à préciser actuellement, mais il est raisonnable d'utiliser une énergie de 150 à 200 J lorsque le courant délivré est de type biphasique (défibrillateurs « nouvelle génération »), et de 360 J lorsqu'il est monophasique (défibrillateurs « ancienne génération »).

Sécurité

La sécurité des sauveteurs est essentielle mais on constate que le risque qu'ils encourent en utilisant un défibrillateur est très faible, d'autant plus qu'ils portent des gants [21]. L'accent doit donc être mis sur la rapidité avec laquelle ils doivent vérifier ces conditions de sécurité pour limiter l'interruption du MCE avant le choc.

Défibrillation automatisée externe

Afin de minimiser les conséquences du délai d'arrivée sur les lieux des véhicules de secours et des secours médicalisés, la défibrillation peut désormais être réalisée par les témoins présents sur les lieux à l'aide de défibrillateurs automatisés externes (DAE) lorsqu'ils sont disponibles [22]. Ces appareils ont la capacité d'analyser la nature du rythme cardiaque de la victime, d'indiquer la nécessité éventuelle d'une défibrillation et de délivrer un ou plusieurs CEE. Des études cliniques récentes ont confirmé que leur utilisation en extra-hospitalier par des non-médecins était possible et sans risque, améliorant significativement la survie des patients atteints de FV. L'emploi généralisé des DAE permet la réalisation d'une défibrillation précoce dans de nombreuses situations, avant même l'arrivée des secours médicalisés. Le bénéfice sur la survie des FV extra-hospitalières a été montré aux États-Unis où cette stratégie est employée depuis de nombreuses années [8]. Ces DAE peuvent aussi guider la RCP par des messages vocaux, notamment pour encourager la réalisation des compressions thoraciques. Les autorités de santé ont mis en place un programme de développement de ces DAE qui comporte leur déploiement en des endroits spécifiquement choisis et la délégation de leur utilisation à tout témoin. Bien entendu, l'utilisation de ces DAE par les personnels de secours non médicalisés est essentielle. Ainsi, les programmes de formation à l'utilisation du DAE par les premiers témoins menés dans les lieux publiques ont montré des taux de survie des victimes d'arrêt cardiorespiratoire extra-hospitalier par FV devant témoins allant de 50 à 75 %. Ces bons résultats ne peuvent être obtenus que si le délai de mise en œuvre de la défibrillation est réduit.

Réanimation médicalisée

Cette RCP médicalisée constitue le dernier maillon de la chaîne de survie. Il inclut non seulement la prise en charge initiale de la victime par une équipe médicale pré-hospitalière mais également les soins administrés lors de la phase hospitalière précoce. Il existe en effet des différences significatives dans la prise en charge des victimes comateuses pendant les premières heures ou les premiers

jours qui suivent le retour à une circulation spontanée. Cette différence de prise en charge pourrait contribuer aux résultats interhospitaliers disparates que l'on retrouve en matière de devenir des victimes d'AC [23]. La nature et la qualité des traitements de réanimation administrés après récupération d'une activité circulatoire peuvent améliorer le devenir des patients, comme cela a été montré avec l'hypothermie thérapeutique [24, 25].

La réanimation médicalisée de l'AC comporte plusieurs volets qui doivent être réalisés par un personnel formé et régulièrement entraîné. L'accent doit être mis sur la limitation des interruptions du MCE tout au long de la réanimation spécialisée. Les compressions thoraciques ne sont arrêtées que brièvement pour permettre les gestes nécessaires. L'agencement de ces différents volets entre eux et leur séquence d'utilisation sont résumés dans un algorithme global (Figures 104-1, 104-2, 104-3, 104-4).

Ventilation

Dès qu'elle est réalisable par un personnel entraîné permettant une interruption minimale des compressions thoraciques, l'intubation endotrachéale reste la technique recommandée pour contrôler les voies aériennes au cours de la RCP. Elle permet d'améliorer les échanges gazeux et d'assurer une protection des voies aériennes. En cas de difficulté d'intubation, une ventilation doit au minimum être assurée par un masque facial avec une canule de Guédel et un ballon autoremplisseur relié à une source d'oxygène. Le masque laryngé ou le Fastrach™ (LMA Deutschland GmbH) sont des alternatives acceptables si l'intubation se révèle difficile. Ces techniques sont par ailleurs utilisées en première intention par les équipes paramédicales anglo-saxonnes qui n'ont pas une pratique régulière de l'intubation trachéale pré-hospitalière. Le temps nécessaire pour sécuriser les voies aériennes doit être le plus court possible ; idéalement, l'intubation ne devrait pas faire interrompre pendant plus de 30 secondes la RCP. Une fois l'intubation réalisée et vérifiée, elle permet une ventilation sans interruption du MCE grâce à l'usage d'un respirateur automatique dont l'emploi est recommandé pour la poursuite de la ventilation mécanique pendant la RCP. Plusieurs études expérimentales ont cependant montré que l'hyperventilation induisait une augmentation de la pression intrathoracique, une diminution des pressions de perfusion coronaire et cérébrale et une réduction du nombre de RACS. En revanche, une fréquence d'insufflation basse à 6 cycles par minute induit une meilleure hémodynamique et une meilleure oxygénation qu'une fréquence supérieure ou égale à 12 cycles par minute [26]. Les paramètres ventilatoires doivent donc prendre en considération ce risque d'interactions cardiorespiratoires. Les réglages conseillés comportent l'utilisation d'un mode ventilation assistée contrôlée (VAC) avec un volume courant de 6 à 7 mL/kg, une fréquence respiratoire de 10 cycles par minute et une fraction inspirée en oxygène de 100 % [1, 2].

Il existe dans la littérature médicale plusieurs cas de retour inattendu à une circulation normale chez des patients pour lesquels la réanimation avait été interrompue et pour lesquels la ventilation a été jugée responsable d'effets délétères par un effet *trapping* des gaz administrés, à l'origine d'une altération hémodynamique. Ces données suggèrent qu'une période de déconnexion du ventilateur pendant la réanimation cardiopulmonaire pourrait être utilisée afin d'éliminer cet effet de *trapping*. Cela est particulièrement vrai chez les patients présentant une pathologie obstructive et lorsque la réanimation bien menée ne parvient pas à rétablir une RACS.

L'intubation œsophagienne non reconnue est la principale complication de l'intubation au cours de la réanimation cardiopulmonaire. La position de la sonde d'intubation doit être vérifiée systématiquement, en combinant si possible plusieurs techniques. La fiabilité de la mesure du CO_2 expiré n'est pas établie dans cette indication ; cependant, couplée à l'auscultation, elle constitue la méthode la plus simple dans ce contexte. De plus, pendant le transport, ce monitorage permet de vérifier la stabilité endotrachéale de la sonde et de détecter d'éventuels déplacements.

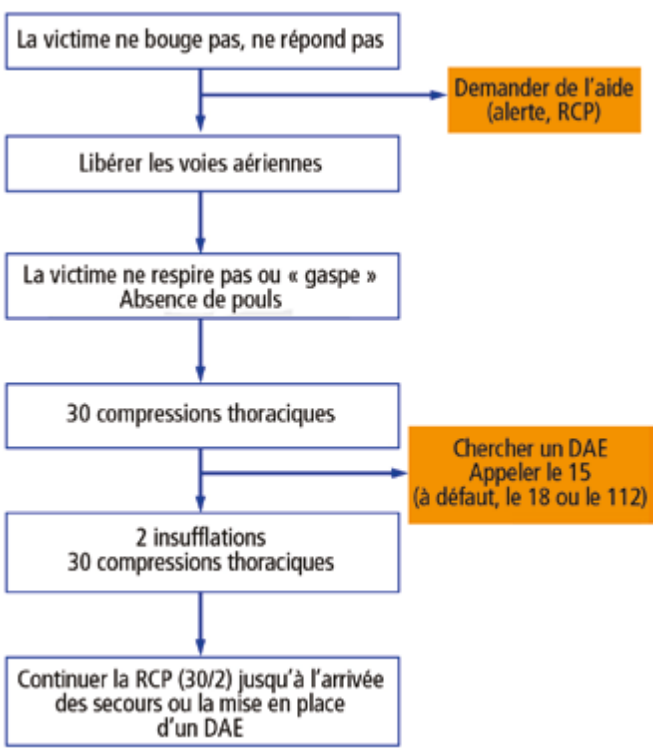


Figure 104-1 Algorithme de la RCP de base.

Abord vasculaire

La mise en place d'un abord vasculaire est un des premiers gestes à réaliser parallèlement à la défibrillation et à l'intubation trachéale. Cet abord est indispensable pour la poursuite de la réanimation, notamment pour l'administration des médicaments injectables (catécholamines et anti-arythmiques, en particulier). Cette mise en place doit être la plus simple et la plus rapide possible : elle ne doit en aucun cas gêner la poursuite de la RCP ni retarder la défibrillation.

La voie privilégiée reste la voie veineuse périphérique (VVP) située dans le territoire cave supérieur, sauf si une voie veineuse centrale est déjà en place. La VVP est en effet aussi efficace que la voie veineuse centrale et offre l'avantage de pouvoir être mise en place sans interrompre le massage cardiaque. Parfois encore utilisée pour injecter de l'adrénaline en l'absence d'autre voie disponible, la voie intratrachéale n'est désormais plus recommandée pour l'administration des médicaments. Si l'abord veineux périphérique est retardé ou ne peut être obtenu, l'abord intra-osseux doit être envisagé et nécessite chez l'adulte un dispositif approprié [27].

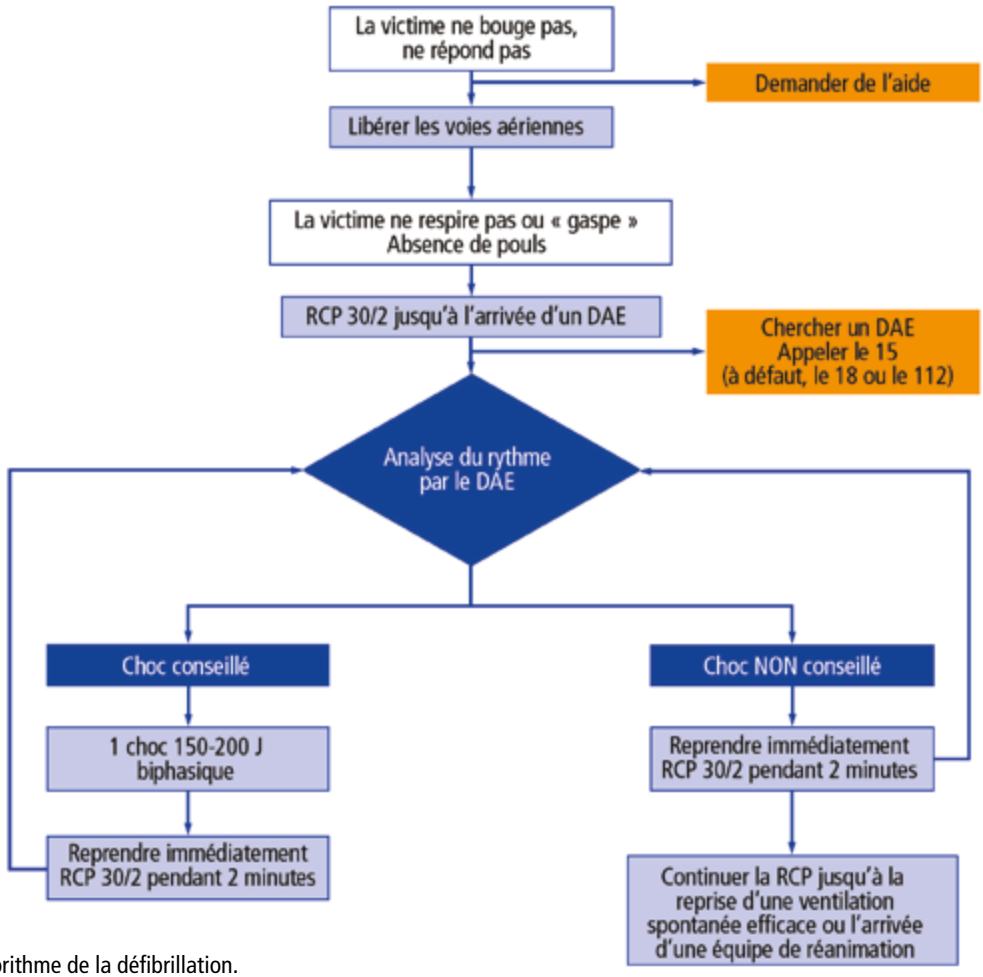


Figure 104-2 Algorithme de la défibrillation.

Soluté de perfusion

Utilisé comme vecteur des médicaments intraveineux au cours de la RCP, l'emploi du sérum salé isotonique (ou sérum physiologique) est recommandé en première intention. Le volume utilisé doit être limité et son débit est accéléré uniquement pour purger la voie veineuse après chaque injection de médicament. Le remplissage vasculaire ne doit pas être systématique, mais doit être réservé uniquement aux situations d'hypovolémies évidentes (AC sur choc hémorragique, par exemple). Il s'agit alors d'un traitement étiologique.

Médicaments

Rappelons au préalable qu'aucun médicament ne doit être utilisé pour traiter un AC avant la réalisation de chocs électriques lorsque ceux-ci sont indiqués et avant qu'une RCP comportant un MCE et une ventilation n'ait été débutée. Les traitements médicamenteux utiles au cours de la réanimation sont peu nombreux, ce qui facilite leur usage.

Vasopresseurs

Leur emploi dans le traitement de l'AC repose sur leur capacité à augmenter la pression de perfusion cérébrale et coronaire au cours de la RCP.

- L'*adrénaline*, qui possède des effets alphamimétiques puissants, augmente la pression télédiastolique de l'aorte, principal déterminant de la circulation coronaire. De plus, elle améliore le débit sanguin cérébral en redistribuant le flux carotidien vers la carotide interne aux dépens de sa branche externe. Malgré la controverse qui entoure son usage [28], elle demeure la drogue à utiliser en première intention, quelle que soit l'étiologie de l'AC. La dose recommandée est de 1 mg tous les 2 cycles de RCP, soit environ toutes les 3 à 5 minutes. Si des doses répétées de 1 mg d'adrénaline s'avèrent inefficaces en raison d'une asystolie réfractaire, une augmentation des doses jusqu'à 5 mg par injection est possible [29]. Lors du traitement d'une FV-TV, l'injection d'1 mg d'adrénaline est réalisée après le 3e choc alors que les compressions thoraciques ont été reprises, et ensuite toutes les 3 à 5 minutes pendant les cycles de RCP. Outre ses effets alphamimétiques, l'adrénaline possède également des effets bêtamimétiques qui pourraient contribuer à augmenter la pression de perfusion coronaire et cérébrale, mais génèrent des effets secondaires (augmentation de la consommation myocardique en oxygène, majoration du risque d'arythmie ventriculaire et du shunt artérioveineux pulmonaire). Ces effets délétères potentiels expliquent les efforts déployés pour rechercher des alternatives à cet agent vasopresseur.
- La *vasopressine* est une hormone polypeptidique d'origine hypothalamique dont l'action physiologique est d'une part antidiurétique et d'autre part vasopressive par l'intermédiaire de

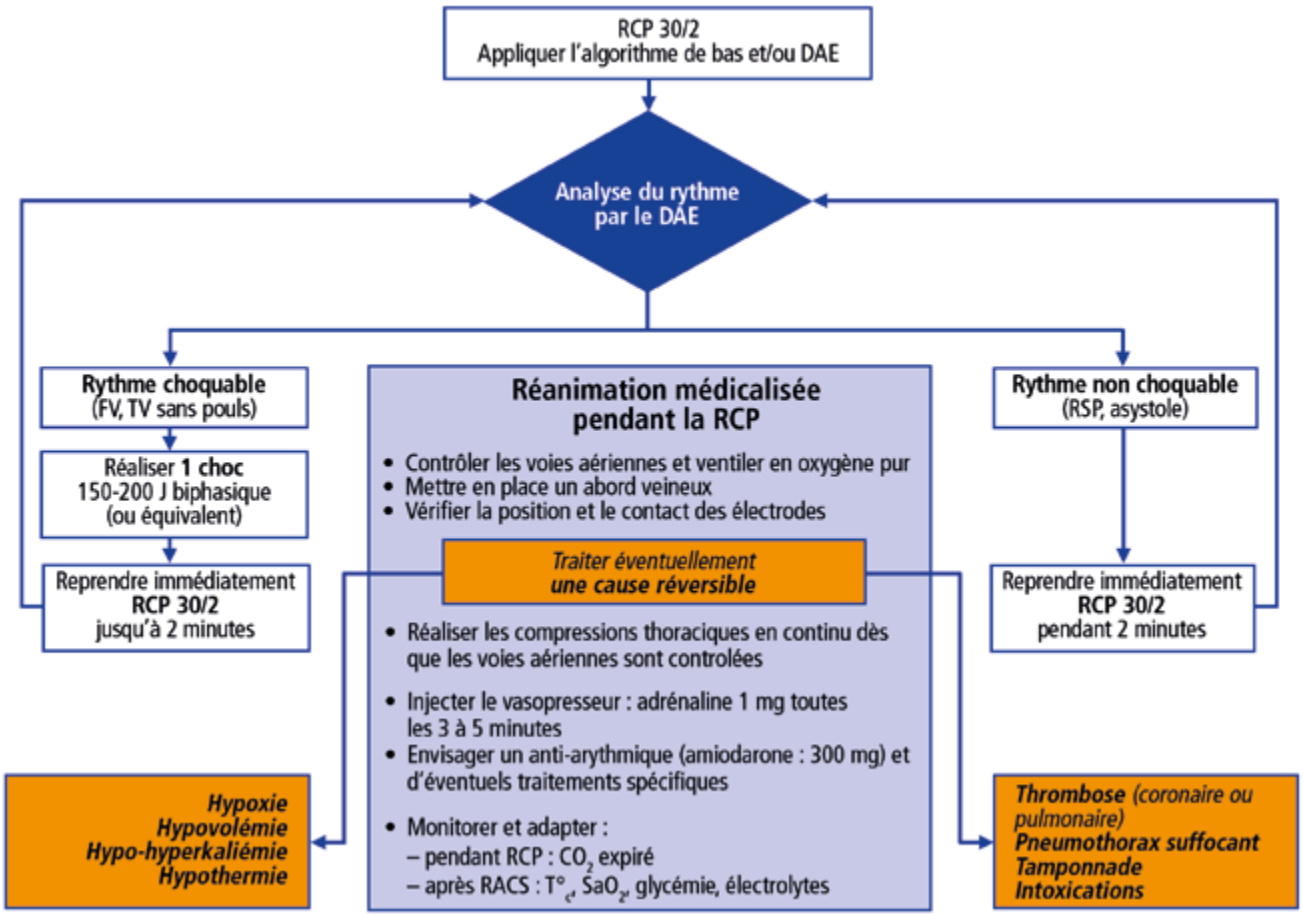


Figure 104-3 Algorithme universel.

récepteurs vasculaires spécifiques. Les premières études réalisées concernant son utilisation clinique dans le cadre de la réanimation de l'AC avaient conduit à des résultats encourageants, permettant de la situer comme alternative possible à l'adrénaline dans le traitement de la fibrillation ventriculaire réfractaire. Par la suite, deux études cliniques randomisées comparant vasopressine et adrénaline au cours de l'AC intra-hospitalier et extra-hospitalier ont été réalisées et n'ont pas montré de différence significative entre les deux médicaments. L'utilisation conjointe de ces deux vasopresseurs, qui semblait intéressante expérimentalement, ne s'est pas montrée supérieure à l'adrénaline seule dans une large étude clinique multicentrique française [30]. À ce jour, il n'existe donc pas de données scientifiques suffisantes pour recommander ou interdire l'utilisation de la vasopressine en routine. Elle peut être envisagée seule ou en association avec l'adrénaline, en tant qu'alternative à l'adrénaline seule, notamment en cas d'asystolie, sans dépasser 2 injections de 40 UI [1, 2].

- *Autres vasopresseurs* : en l'absence de documentation clinique suffisante, la noradrénaline et l'endothéline ne sont pas recommandées comme alternative à l'adrénaline.

Atropine

Parasympatholytique anticholinergique, elle n'est plus recommandée pour une utilisation en routine lors de l'asystole ou des rythmes sans pouls.

Anti-arythmiques

- L'*amiodarone*, par comparaison avec un placebo et avec la lidocaïne, améliore la survie à l'admission hospitalière dans les FV réfractaires à 3 CEE [31]. Les effets secondaires de la forme commercialement disponible sont modestes dans ce contexte (vasodilatation artérielle et effet inotrope négatif) et l'amiodarone est donc désormais le médicament recommandé en cas de FV ou de TV sans pouls résistante à la cardioversion électrique. Elle doit être utilisée immédiatement avant le 3e CEE à la dose de 300 milligrammes injectés par voie intraveineuse directe, après dilution dans un volume de 20 mL de sérum physiologique. Cette première dose peut être suivie d'une réinjection à la posologie de 150 mg. Elle est associée à une augmentation du risque d'hypotension artérielle et de bradycardie.
- La *lidocaïne* n'est plus l'anti-arythmique de référence dans l'AC et ne doit être utilisée que si l'amiodarone n'est pas disponible. Dans ce cas, la dose recommandée est de 1 à 1,5 mg/kg (soit environ 100 mg chez l'adulte) en bolus, avec des réinjections à demi-dose (sans dépasser un total de 3 mg/kg).
- Le *sulfate de magnésium* à la dose de 2 grammes par voie intraveineuse directe est réservé aux FV résistantes au choc dans un contexte d'hypomagnésémie suspectée ou aux cas de torsades de pointe [1, 2]. En effet, en dehors de ces situations, les études cliniques randomisées réalisées chez des adultes en AC (intra- ou extra-hospitalier) n'ont pas montré de bénéfice avec le magnésium.

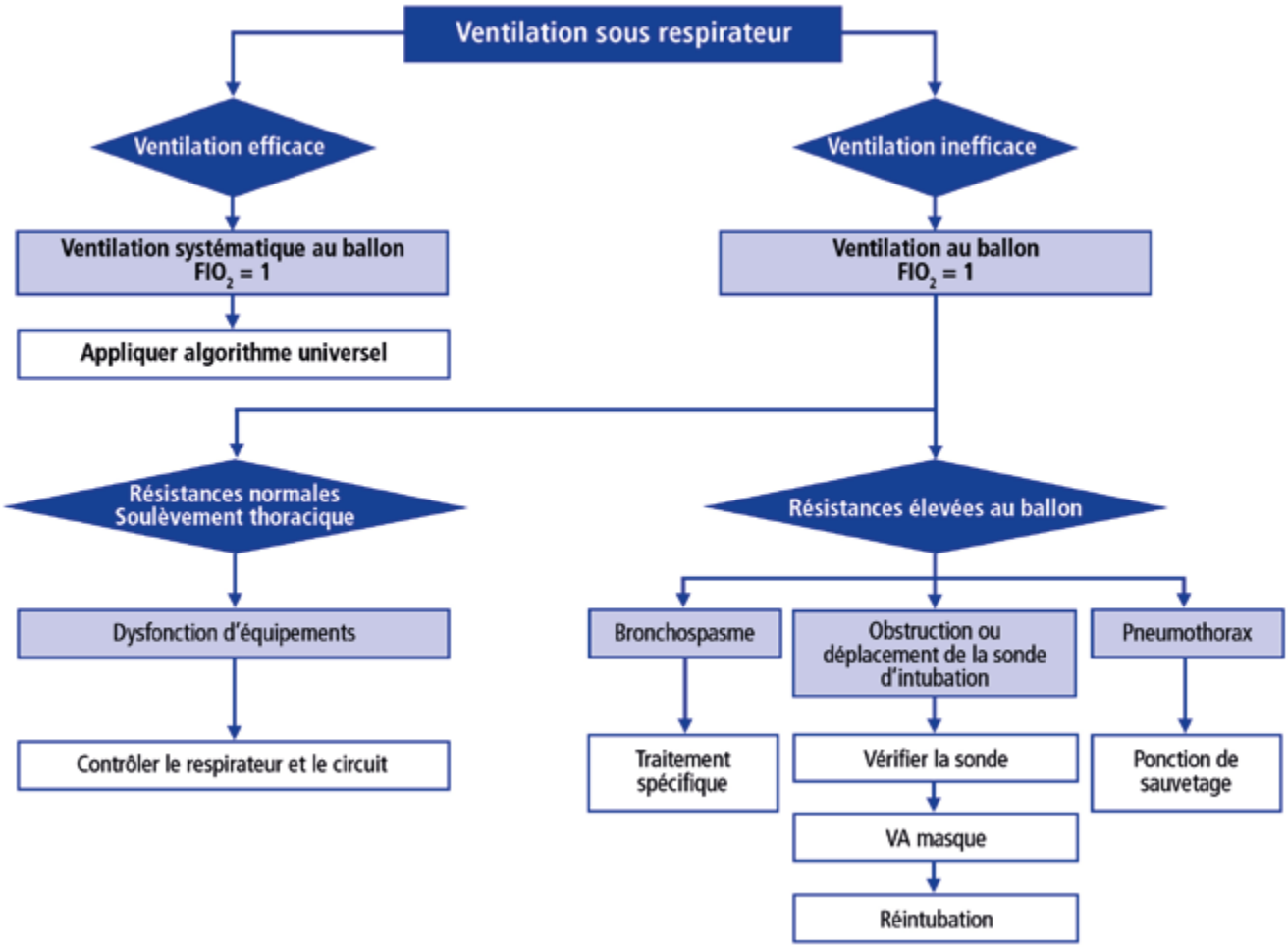


Figure 104-4 Algorithme de la prise en charge de l'AC chez le patient intubé et ventilé.

Autres thérapeutiques

- L'alcalinisation n'est pas indiquée en routine lors de la RCP. Le soluté de bicarbonate de sodium équimolaire doit être réservé aux cas d'hyperkaliémie et/ou d'acidose métabolique préexistants ou encore en cas d'AC par overdose de drogues à effet stabilisant de membrane, notamment les antidépresseurs tricycliques. La dose recommandée est alors de 1 mmol/kg, éventuellement répétée à 0,5 mmol/kg après 10 minutes. En dehors de ces situations, le meilleur traitement de l'acidose mixte qui se développe au cours de la RCP est un MCE et une ventilation efficaces en attendant le rétablissement d'une circulation spontanée. De plus, l'administration inappropriée de bicarbonates peut être délétère (acidose intracellulaire paradoxale, déplacement de la courbe de dissociation de l'hémoglobine, hyperosmolarité, hypernatrémie, inactivation de l'adrénaline).
- En dépit de données préliminaires encourageantes [32], l'administration systématique d'un thrombolytique au cours de la RCP n'est pas recommandée car elle n'offre pas de bénéfice et expose à une augmentation du risque hémorragique [33]. La thrombolyse doit cependant être considérée comme un traitement étiologique de l'AC à réaliser en cas d'embolie pulmonaire thrombotique avérée ou suspectée, et à envisager au cas par cas lorsque la RCP spécialisée initiale est infructueuse et qu'une thrombose coronarienne est fortement suspectée.
- Il n'existe pas d'argument scientifique justifiant l'emploi en routine de l'aminophylline ou du calcium.
- Enfin, l'assistance circulatoire externe est employée dans certains centres ultraspécialisés et dans des contextes très particuliers, mais sa diffusion reste bien entendu limitée à l'usage intrahospitalier et à des centres entraînés [34].

Monitorage de la réanimation

La pression de perfusion coronaire au cours de la RCP conditionne le pronostic de l'AC. À ce titre, le monitorage de la pression artérielle constitue un élément important de la prise en charge. Habituellement réalisée de manière non invasive (hors situations particulières, comme le bloc opératoire ou la réanimation), la surveillance continue de la pression artérielle peut également être réalisée de manière invasive (mise en place d'un cathéter artériel) au sein d'équipes parfaitement entraînées.

La capnométrie et la capnographie sont désormais largement utilisées dans cette indication. Plusieurs études ont montré qu'au cours de la RCP, le CO_2 s'accumulait dans le secteur veineux, et était brutalement relargué lors de la reprise d'une activité cardiaque spontanée. Le facteur limitant l'élimination du CO_2 n'est pas pulmonaire mais circulatoire, représenté par le bas débit

cardiocirculatoire au cours de la RCP. En conséquence, la quantité de CO_2 expirée pendant la RCP est un témoin de son efficacité. Chez l'homme, en intra-hospitalier, Sanders a montré que le taux de CO_2 en fin d'expiration ($EtCO_2$) au cours de la RCP avait également une bonne valeur pronostique : ainsi, les patients qui survivaient à un AC avaient un $EtCO_2$ supérieur à celui des patients non survivants. Des résultats comparables ont été obtenus au cours de la réanimation d'AC extra-hospitaliers [35]. Il faut également se souvenir que ce monitorage a des limites importantes : il est influencé par la ventilation, l'injection de bicarbonates rend son interprétation impossible et l'utilisation de fortes doses d'adrénaline diminue l'$EtCO_2$ malgré l'augmentation du débit cardiaque qui en découle.

Le danger potentiel de l'hyperoxie après le retour à une circulation spontanée (RACS) a été récemment mis en évidence. Aussi, lorsque le RACS est obtenu, il est souhaitable de monitorer la SpO_2 (oxymétrie pulsée ou gaz du sang) afin de titrer l'apport d'oxygène pour maintenir sa valeur entre 94 et 98 %.

Aspects éthiques : quand ne pas débuter et quand stopper la réanimation cardiopulmonaire ?

La décision concernant la mise en route des manœuvres de réanimation cardiopulmonaire chez un patient en arrêt circulatoire doit être prise la plupart du temps en urgence par des équipes ne connaissant pas le patient depuis longtemps. Cette décision doit être prise au cas par cas, en se basant sur des principes éthiques qui se résument à préserver la vie, à améliorer l'état de santé de la victime, à diminuer la douleur ressentie et à limiter les séquelles. Au-delà du bénéfice pressenti pour la victime, les manœuvres de réanimation doivent avoir pour principe de conserver son autonomie et de ne pas nuire à ses intérêts tout en respectant la loi. Les dispositions légales diffèrent cependant selon que la personne malade est en état d'exprimer sa volonté ou ne l'est pas. Lorsque la personne est en état d'exprimer sa volonté, le principe d'autonomie est étendu aux situations où l'abstention thérapeutique peut aboutir au décès, ce qui exonère le praticien de sanctions pénales au motif de la non-assistance à personne en péril. Ce droit des malades est accompagné d'une obligation pour le praticien d'informer sur les risques de la décision et de respecter un temps de réflexion ainsi que la possibilité de faire appel à un autre médecin, ce qui exclut de fait les situations d'urgence extrême en particulier l'arrêt cardiaque soudain. La loi citée faisant appel à la notion d'obstination et impliquant des délais avant toute décision, les urgences vitales imprévues se trouvent de fait placées en dehors de son champ d'application. De telles urgences, dès lors qu'elles ne résultent pas d'une situation anticipée, restent donc dans le cadre plus général des soins impliquant les principes d'utilité, d'équité et de proportionnalité. L'exception liée à l'urgence est déjà inscrite dans le Code de santé publique, notamment dans l'article 1111/2 pour ce qui concerne le devoir d'information : « toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé... Cette information incombe à tout professionnel de santé... seules l'urgence ou l'impossibilité d'informer peuvent l'en dispenser ». En revanche, lorsqu'il s'agit d'une maladie chronique pour laquelle une aggravation est prévisible, il y a lieu d'encourager le processus de réflexion pouvant inclure la rédaction des directives anticipées par le patient. En l'absence évidente de critères de mort avérée, des manœuvres de réanimation cardiopulmonaire doivent être entreprises de principe d'autant plus que le secouriste n'a pas une connaissance approfondie du patient. Bien entendu, lorsque le patient a pu exprimer de son vivant sa volonté de ne pas être réanimé en cas d'AC, cette décision doit être respectée si elle a été formulée conformément à la réglementation française (directives anticipées, personne de confiance).

La décision d'arrêter la réanimation est un problème difficile. Cette décision, toujours médicale, doit prendre en considération les circonstances de survenue, l'organisation des premiers gestes de secours et le contexte lié au patient et à son environnement. Lorsque cela est possible, il convient d'y intégrer une éventuelle volonté exprimée par le patient. Les données cliniques recueillies pendant la RCP ne sont pas fiables en matière de pronostic : ainsi, il faut se souvenir que la constatation d'une mydriase bilatérale au cours de la réanimation n'a pas de valeur pronostique fiable. Il est, en revanche, usuel de stopper la réanimation en cas d'asystolie persistante malgré 30 minutes de réanimation bien conduite, sauf en cas d'hypothermie, de contexte toxique ou de persistance d'une cause favorisante et curable. Il faut également garder en mémoire que les résultats des études cliniques réalisées pour tenter de préciser ces règles d'arrêt de la RCP, ont été obtenus dans le contexte nord-américain (comportant en particulier une prise en charge pré-hospitalière non médicalisée) [36].

Gestion des proches pendant la réanimation cardiopulmonaire

Dans certains pays, il est fréquent que la famille demande ou soit invitée à assister à la réanimation. En effet, la présence des proches pourrait avoir un impact positif sur le stress post-traumatique provoqué par l'événement. En France, ce n'est pas une pratique courante, mais des études d'évaluation de cette pratique sont actuellement en cours de réalisation et devrait permettre de clarifier ce débat. Qu'elle assiste ou non à la RCP, une information concise et claire sur la réanimation entreprise et les décisions prises doit être donnée à la famille. En cas d'échec de la réanimation, une éventuelle assistance médicale, psychologique et administrative auprès de la famille fait partie de la prise en charge globale de l'AC et ne doit pas être négligée.

Place de l'assistance circulatoire externe

L'assistance circulatoire a été proposée au cours de la RCP des AC réfractaires dès 1976. Depuis cette date, la simplification et la miniaturisation des techniques d'assistance circulatoire ont permis une utilisation de celle-ci de plus en plus fréquente, notamment dans certains services de chirurgie cardiothoracique et de réanimation. Plus récemment, des résultats encourageants ont été publiés par différentes équipes en France et à Taïwan sur des cohortes monocentriques rétrospectives et prospectives. Ces résultats portaient essentiellement sur des AC d'origine toxique ou primitivement cardiaque, survenant essentiellement en intra-hospitalier. Dans ces populations très sélectionnées, des survies sans séquelle neurologique importante ont été rapportées dans 20

à 30 % des cas. En revanche, les données préliminaires de l'assistance circulatoire pour les AC pré-hospitaliers en France sont encore décevantes avec très peu de cas rapportés de survie [37]. Ces mauvais résultats sont certainement en rapport avec les délais de mise en place de l'assistance circulatoire pour un AC pré-hospitalier, actuellement beaucoup plus longs que ceux rapportés par les études retrouvant une amélioration de survie des AC intra-hospitaliers. Outre les AC survenant dans un contexte d'intoxication ou d'hypothermie < 32 °C, les experts français considèrent que l'emploi de l'assistance circulatoire est également possible lorsque les conditions suivantes sont réunies : absence de comorbidités majeures, durée sans MCE (*no flow*) nulle ou inférieure à 5 minutes, durée prévisible totale du MCE (*low flow*) inférieure à 100 minutes, et EtO_2 > 10 mmHg [38].

Arrêt cardiaque chez le patient intubé et ventilé

La réanimation de l'AC du patient ventilé commence par la vérification de l'efficacité de la ventilation. Que la ventilation soit ou non efficace avec le respirateur, il est impératif de ventiler le patient au ballon en $FiO_2 = 1$, à partir d'une source annexe d'oxygène. Plusieurs situations peuvent être observées :

– sous respirateur et au ballon, la ventilation est efficace, le thorax se soulève normalement, l'algorithme universel est appliqué et il faut rechercher attentivement une cause curable (hypovolémie, troubles hydro-électrolytiques...) ;

– sous respirateur, la ventilation était inefficace mais devient efficace avec le ballon, les résistances sont normales, il s'agit d'un dysfonctionnement de l'équipement et il faut contrôler le circuit et le respirateur ;

– sous respirateur et au ballon, la ventilation est inefficace, le thorax ne se soulève pas et les résistances au ballon sont élevées ; il faut évoquer une obstruction du tube trachéal ou son déplacement accidentel. La perméabilité de la sonde est vérifiée par une sonde d'aspiration. En cas d'impossibilité d'introduction de la sonde d'aspiration, il faut immédiatement enlever la sonde d'intubation, ventiler le patient au masque et au ballon en oxygène pur et le réintuber. Si la sonde d'intubation est en place et perméable, il faut évoquer systématiquement un bronchospasme ou un pneumothorax. Ce dernier est d'autant plus probable que le patient est ventilé en pression positive télé-expiratoire ou avec des pressions élevées. Dans ce cas, on exsuffle le pneumothorax à l'aiguille avant de le drainer. Si les diagnostics précédents sont éliminés, on doit envisager un bronchospasme sévère qui nécessite un traitement spécifique.

Réanimation post-arrêt cardiaque

Les heures qui suivent la reprise d'une activité circulatoire spontanée sont fréquemment marquées par la survenue d'un syndrome post-arrêt cardiaque qui peut, à lui seul, entraîner le décès. Ce syndrome est cliniquement caractérisé par un ensemble de manifestations viscérales, notamment neurologiques, cardiocirculatoires, respiratoires et rénales, qui peuvent conduire à des défaillances d'organes multiples. Expérimentalement, la physiopathologie de ce syndrome post-arrêt cardiaque apparaît complexe, faisant intervenir l'anoxo-ischémie initiale, contemporaine de la phase de *no flow*, ainsi que les lésions induites lors des manœuvres de réanimation, contemporaines du *low flow*. Chez l'homme, il semble que le risque de survenue et l'intensité du syndrome post-arrêt cardiaque soient essentiellement conditionnés par la durée et l'intensité des manœuvres de réanimation initiale (*low flow*) [39]. Il existe également un risque de survenue de lésions induites par la reperfusion et la ré-oxygénation lors de la reprise d'une circulation spontanée. Ces lésions de ré-oxygénation seraient d'autant plus délétères qu'il existe alors une génération de radicaux libres oxygénés toxiques. Une réaction inflammatoire intense et des perturbations majeures de la coagulation et de la fibrinolyse ont été décrites très précocement, dès l'admission en réanimation. Ces anomalies sont très proches de celles décrites lors du choc septique. Elles justifient une prise en charge réanimatoire soutenue, ultime maillon de la chaîne de survie. Pendant cette période post-arrêt cardiaque, l'obtention et le maintien d'une homéostasie, en particulier sur le plan métabolique, représentent un objectif majeur. C'est souvent seulement après cette phase que peuvent être appréciées les éventuelles séquelles, en particulier neurologiques.

Malgré de nombreuses tentatives, aucun médicament n'a fait la preuve de son efficacité à réduire les conséquences tissulaires (en particulier cérébrales) de l'anoxo-ischémie induite par l'AC. Des études cliniques ont montré que la mise en œuvre rapide d'une hypothermie modérée (32 à 34 °) par refroidissement externe améliorait le pronostic vital et neurologique des victimes de FV ou TV extra-hospitalière, toujours comateuses lors de leur admission à l'hôpital. Cette technique fait désormais l'objet de recommandations d'emploi systématique dans cette situation. Pour toutes les autres situations (pour lesquelles le niveau de preuve est plus bas), l'hypothermie thérapeutique peut également être proposée mais elle doit être discutée au cas par cas, en tenant compte du rapport risque-bénéfice individuel [40]. Lorsqu'une hypothermie thérapeutique est employée, il n'existe pas de preuve de la supériorité d'une méthode sur une autre pour sa mise en œuvre. Plusieurs techniques de refroidissement (ou *cooling*) sont à la disposition des réanimateurs [41].

Par ailleurs, certains aspects de la réanimation post-arrêt cardiaque doivent être connus.

- Le niveau de capnie artérielle ($PaCO_2$) doit être soigneusement surveillé. L'hypocapnie doit être évitée car elle est responsable d'une réduction du débit cérébral lors du retour à une hémodynamique stable. Au décours d'un arrêt cardiaque, chez l'animal, la restauration d'un débit cardiaque s'accompagne d'une hyperhémie cérébrale transitoire d'environ 15 à 30 minutes, suivie secondairement d'une baisse de ce débit de façon plus prolongée. Ces anomalies du débit sanguin cérébral, décrites initialement chez l'animal, sont désormais confirmées chez l'homme. Dans un modèle canin d'arrêt cardiaque utilisant l'hypothermie thérapeutique, l'hyperventilation aggrave le pronostic neurologique. De plus, l'hyperventilation pourrait être responsable d'une augmentation des pressions intracrâniennes par augmentation des pressions positives télé-expiratoires intrinsèques (dites « auto PEP »). A contrario, l'hypercapnie, en raison de la vasodilatation vasculaire cérébrale et de l'augmentation des pressions intracrâniennes qu'elle induit, devrait être proscrite. Au total, malgré l'absence d'étude clinique portant spécifiquement sur l'objectif ventilatoire à obtenir, il semble logique de maintenir la $PaCO_2$ dans les limites de la normale (soit entre 35 et 40 mmHg). Pour cela, il est indispensable de surveiller la qualité de la ventilation du

patient en utilisant, lorsque cela est possible, la mesure de l'$EtCO_2$ et/ou la mesure régulière des gaz du sang artériels.

• Le niveau de pression artérielle (PA) optimal dans cette situation n'est pas différent du niveau de PA habituellement visé au cours des états de choc et doit correspondre au niveau de PA habituel du patient.

• Après RACS, le contrôle de la glycémie est indispensable, et des valeurs élevées de glycémie (> 10 mmol/L) doivent être traitées, en évitant toute hypoglycémie. Cependant, un contrôle plus strict de la glycémie ne semble pas apporter de bénéfice supplémentaire.

• Au cours des premiers jours post-arrêt cardiaque, il est nécessaire de traiter la fièvre et de détecter la survenue d'une infection. Les plus fréquentes sont les infections pulmonaires, favorisées par le risque d'inhalation au cours de la RCP et par la pratique éventuelle d'une hypothermie thérapeutique [42].

• Le syndrome coronaire aigu étant la cause la plus fréquente d'arrêt cardiaque extra-hospitalier, l'indication de coronarographie doit être évoquée en fonction du contexte clinique, dès la prise en charge pré-hospitalière. En effet, une plaque coronarienne instable (rupture de plaque ou thrombose coronaire) est présente dans 57 % des autopsies d'AC extra-hospitaliers. Une étude angiographique avec réalisation systématique d'une coronarographie dès l'arrivée chez tous les survivants d'un AC extra-hospitalier a retrouvé une occlusion coronaire récente dans 49 % des cas. Par ailleurs, il existe une association indépendante entre le succès d'une dilatation d'une artère coronaire responsable d'un infarctus récent et la survie. Enfin, la valeur prédictive de l'ECG et des données cliniques (douleur thoracique, facteurs de risque) pour prédire l'occlusion coronaire est malheureusement médiocre [43]. En fonction du contexte, la décision d'exploration coronarographique sera donc prise au mieux dès la phase pré-hospitalière, de manière à orienter le patient vers un centre susceptible de pouvoir réaliser ce geste lorsque celui-ci s'avère nécessaire. Des données récentes suggèrent qu'une telle attitude permet d'obtenir des résultats particulièrement encourageants [44].

Conclusion

Le pronostic de l'AC dépend de la rapidité avec laquelle la circulation spontanée est rétablie. L'évolution des recommandations privilégie désormais la simplification des gestes et des techniques permettant l'obtention du meilleur bénéfice en termes de pronostic. L'enseignement de la RCP de base au grand public est indispensable pour améliorer le pronostic des AC. C'est un élément crucial de la « chaîne de survie » au même titre que la défibrillation précoce. L'introduction de nouvelles techniques de réanimation spécialisée nécessite avant tout des preuves scientifiques de leur efficacité en termes de survie et de réduction des séquelles neurologiques. Enfin, il est désormais admis que la mise en place d'un protocole structuré de réanimation post-arrêt cardiaque peut améliorer la survie des victimes après RACS.

BIBLIOGRAPHIE

1. Recommandations formalisées d'experts. Société française d'anesthésie et de réanimation, Société de réanimation de langue française. Prise en charge de l'arrêt cardiaque. Ann Fr Anesth Réanim. 2008;26:1008-19 (erratum: Ann Fr Anesth Réanim. 2008;27:273).
2. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, et al. ERC guidelines writing group. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2010. Section 1: Executive summary. Resuscitation. 2010;81:1219-76.
3. Pochmalicki G, Le Tarnec JY, Franchi JP, et al. Management of sudden death in a semi-rural district, Seine-et-Marne: the DEFI 77 study. Arch Mal Cœur Vaiss. 2007;100:838-44.
4. Adrie C, Laurent I, Monchi M, et al. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? Curr Opin Crit Care. 2004;10:208-12.
5. Huet O, Dupic L, Batteux F, et al. Postresuscitation syndrome: potential role of hydroxyl radical-induced endothelial cell damage. Crit Care Med. 2011;39:1712-20.
6. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, et al. Emergency medicine shock research network (EMShockNet) investigators. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. JAMA. 2010;303:2165-71.
7. Iwami T, Nichol G, Hiraide A, et al. Continuous improvements in "chain of survival" increased survival after out-of-hospital cardiac arrests: a large-scale population-based study. Circulation. 2009;119:728-34.
8. Weisfeldt ML, Sitlani CM, Ornato JP, et al. ROC Investigators. Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1713-20.
9. Berdowski J, Beekhuis F, Zwinderman AH, et al. Importance of the first link: description and recognition of an out-of-hospital cardiac arrest in an emergency call. Circulation. 2009;119:2096-102.
10. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. JAMA. 1960;173:1064-7.
11. SOS-KANTO study group. Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only (SOS-KANTO): an observational study. Lancet. 2007;369:920-6.
12. Bohm K, Rosenqvist M, Herlitz J, et al. Survival is similar after standard treatment and chest compression only in out-of-hospital bystander cardiopulmonary resuscitation. Circulation. 2007;116:2908-12.
13. Yu T, Weil MH, Tang W, et al. Adverse outcomes of interrupted precordial compression during automated defibrillation. Circulation. 2002;106:368-72.
14. Plaisance P, Lurie KG, Vicaut E, et al. A comparison of standard cardiopulmonary resuscitation and active compression-decompression resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. French active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation study group. N Engl J Med. 1999;341:569-75.
15. Hallstrom A, Rea TD, Sayre MR, et al. Manual chest compression vs use of an automated chest compression device during resuscitation following out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. JAMA. 2006;295:2620-8.
16. Ong ME, Ornato JP, Edwards DP, et al. Use of an automated, load-distributing band chest compression device for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation. JAMA. 2006;295:2629-37.
17. Rea TD, Fahrenbruch C, Culley L, et al. CPR with chest compression alone or with rescue breathing. N Engl J Med. 2010;363:423-33.
18. Wik L, Kramer-Johansen J, Myklebust H, et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. JAMA. 2005;293:299-304.
19. Abella BS, Alvarado JP, Myklebust H, et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest. JAMA. 2005;293:305-10.
20. Wik L, Hansen TB, Fylling F, et al. Delaying defibrillation to give basic cardiopulmonary resuscitation to patients with out-of-hospital ventricular fibrillation: a randomized trial. JAMA. 2003;289:1389-95.
21. Lloyd MS, Heeke B, Walter PF, Langberg JJ. Hands-on defibrillation: an analysis of electrical current flow through rescuers in direct contact with patients during biphasic external defibrillation. Circulation. 2008;117:2510-4.

22. Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, et al. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med. 2004;351:637-46.
23. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, et al. Major differences in 1-month survival between hospitals in Sweden among initial survivors of out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2006;70:404-9.
24. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med. 2002;346:557-63.
25. The Hypothermia after cardiac arrest study group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med. 2002;346:549-56.
26. Aufderheide TP, Sigurdsson G, Pirallo RG, et al Hyperventilation-induced hypotension during cardiopulmonary resuscitation. Circulation. 2004;109:1960-5.
27. Lamhaut L, Dagron C, Apriotesei R, et al. Comparison of intravenous and intraosseous access by pre-hospital medical emergency personnel with and without CBRN protective equipment. Resuscitation. 2010;81:65-8.
28. Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, et al. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. JAMA. 2009;302:2222-9.
29. Gueugniaud PY, Mols P, Goldstein P, et al. A comparison of repeated high doses and repeated standard doses of epinephrine for cardiac arrest outside the hospital. European epinephrine study group. N Engl J Med. 1998;339:1595-601.
30. Gueugniaud PY, David JS, Chanzy E, et al. Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. N Engl J Med. 2008;359:21-30.
31. Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. N Engl J Med. 2002;346:884-90.
32. Bottiger BW, Bode C, Kern S, et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. Lancet. 2001;357:1583-5.
33. Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, et al. TROICA trial investigators. European resuscitation council study group. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med. 2008;359:2651-62.
34. Mégarbane B, Leprince P, Deye N, et al. Emergency feasibility in medical intensive care unit of extracorporeal life support for refractory cardiac arrest. Intensive Care Med. 2007;33:758-64.
35. Levine RL, Wayne MA, Miller CC. End-tidal carbon dioxide and outcome of out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med. 1997;337:301-6.
36. Morrison LJ, Visentin LM, Kiss A, et al. Validation of a rule for termination of resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med. 2006;355:478-87.
37. Le Guen M, Nicolas-Robin A, Carreira S, et al. Extracorporeal life support following out-of-hospital refractory cardiac arrest. Crit Care. 2011;15:R29.
38. Conseil français de réanimation cardiopulmonaire ; Société française d'anesthésie et de réanimation ; Société française de cardiologie ; Société française de chirurgie thoracique et cardiovasculaire ; Société française de médecine d'urgence ; Société française de pédiatrie ; Groupe francophone de réanimation et d'urgence pédiatriques ; Société française de perfusion ; Société de réanimation de langue française. Guidelines for indications for the use of extracorporeal life support in refractory cardiac arrest. French Ministry of Health. Ann Fr Anesth Réanim. 2009;28:182-90.
39. Laurent I, Monchi M, Chiche J D, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. J Am Coll Cardiol. 2002;40:2110-6.
40. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients? Insights from a large registry. Circulation. 2011;123:877-86.
41. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. Lancet. 2008;371:1955-69.
42. Perbet S, Mongardon N, Dumas F, et al. Early onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:1048-54.
43. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med. 1997;336:1629-33.
44. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (parisian region out of hospital cardiac arrest) registry. Circ Cardiovasc Interv. 2010;3:200-7.

POLYTRAUMATISME 105

Mathieu RAUX et Bruno RIOU

La traumatologie constitue un problème majeur de santé publique, représentant la première cause de décès dans la tranche d'âge des 15 à 25 ans, et la première cause d'années de vie perdues. L'évaluation de la gravité est un élément important de la prise en charge initiale des polytraumatisés qui détermine les moyens pré-hospitaliers nécessaires et surtout l'orientation vers une structure apte à les prendre en charge [1]. La nécessité d'un bilan lésionnel complet et rapide rend souhaitable la prise en charge des polytraumatisés dans des centres disposant d'un plateau technique complet, car celle-ci ne s'improvise pas et nécessite une équipe particulièrement rodée et entraînée. Certaines études ont montré que jusqu'à 30 % des décès des patients traumatisés auraient pu être évités par une meilleure prise en charge (Tableau 105-I) [2, 3]. L'organisation de l'équipe selon un plan pré-établi est au centre de cette prise en charge.

Évaluation de la gravité

Classiquement, un polytraumatisé est un patient atteint de deux lésions ou plus, dont une au moins menace le pronostic vital. C'est une définition a posteriori donc sans intérêt en urgence car elle suppose le bilan lésionnel déjà connu. À la phase initiale, un traumatisé grave est un patient dont une des lésions menace le pronostic vital ou fonctionnel, ou bien dont le mécanisme ou la violence du traumatisme laissent penser que de telles lésions existent. Il est donc très important d'inclure la notion de mécanisme et la violence du traumatisme dans la notion de traumatisme grave, au moins lors de la phase initiale de l'évaluation. L'évaluation de la gravité a deux objectifs essentiels, le premier est l'orientation ou triage des patients, le second est l'évaluation lors de la prise en charge [1].

Tableau 105-I Principales causes des décès évitables chez les polytraumatisés (52 sur 246 traumatisés consécutifs décédés, soit 21 % des décès) (d'après [3]).

Cause évitable	*Nombre (%)*
Indication chirurgicale non posée	25 (48 %)
Délai avant la chirurgie trop important	21 (40 %)
Erreur de réanimation	5 (10 %)
Lésion non diagnostiquée	4 (8 %)

La somme est supérieure à 100 %, plusieurs causes pouvant être présentes chez le même patient.

Triage

Le triage a lieu à la phase pré-hospitalière, évaluant la nécessité de recourir à une ambulance de réanimation (SMUR) ou d'orienter le patient vers un plateau technique lourd, mais aussi à la phase intra-hospitalière, évaluant la nécessité de recourir à une équipe spécialisée (*trauma team*) ou à la salle d'accueil des urgences vitales (SAUV). L'importance du triage est mise en évidence par des études récentes qui ont montré que la prise en charge pré-hospitalière par un SMUR [4] et l'accueil dans un centre de traumatologie spécialisé [5] amélioraient le pronostic des traumatisés graves.

Il est parfois avancé que le médecin a une expérience suffisante pour réaliser le triage de manière aussi efficace qu'un algorithme ou un score. Toutefois, l'hétérogénéité des médecins et la phase d'apprentissage inéluctable au cours de leur formation initiale et au début de leur carrière professionnelle rendent nécessaire la formalisation du processus de triage. En effet, celui-ci constitue une aide non négligeable, avec notamment une quantification de la gravité qui aide à sa formulation dans un langage bref et accessible à tous, comme le montre l'utilisation universelle du score de Glasgow. De plus, il semble exister un déficit de connaissances quant à l'appréciation globale de la gravité des polytraumatisés qui se manifeste par l'absence d'une connaissance détaillée et pragmatique de la relation entre certaines variables et le pronostic [1].

Parmi les scores disponibles, le *revised trauma score* (RTS) est très utilisé en Amérique du Nord [6]. Récemment, un nouveau score, le MGAP a été développé. Plus performant et plus simple, il permet de mieux discriminer la gravité des patients dans une approche trichotomique (Tableau 105-II) [7]. Il est souhaitable que les médecins hospitaliers et pré-hospitaliers utilisent désormais ce langage commun pour définir ce qui doit être considéré par tous comme un traumatisme grave (score MGAP < 23).

Malgré leur apparente efficacité, les scores de triage ne sont pas sans faille. Ces limites ont conduit à proposer non pas un score mais un algorithme d'analyse procédant par étapes successives comme celui de l'*American College of Surgeons*. Cette méthodologie a l'avantage d'être beaucoup plus médicale et de prendre en compte un raisonnement stratégique. À l'occasion des Journées scientifiques du Samu de France à Vittel, un algorithme d'évaluation de la gravité et de triage pré-hospitalier a été proposé [1]. Ces critères (Tableau 105-III) ont l'intérêt d'avoir été adaptés à l'existence d'une réanimation pré-hospitalière. Les deux approches (score versus algorithme) sont complémentaires mais leurs valeurs respectives n'ont pas été comparées.

Tableau 105-II Score MGAP (d'après [7]).

	Nombre de points : score de Glasgow	*Valeurs du score*	*Proportion de patients*	*Mortalité*
Pression artérielle systolique				
> 120 mmHg	+ 5	23-27	45 %	2,8 %
60 à 120 mmHg	+ 3			
< 60 mmHg	0	18-22	21 %	15 %
Trauma fermé (versus pénétrant)	+ 4			
Âge < 60 ans	+ 5	3-17	33 %	48 %
	Total : 3 à 29			

Tableau 105-III Critères de Vittel : la présence d'un seul critère (étapes 1 à 4) suffit à caractériser la gravité du traumatisme, sauf pour le terrain (étape 5) où il s'agit d'une évaluation cas par cas.

Cinq étapes d'évaluation	*Critères de gravité*
1. Variables physiologiques	Score de Glasgow < 13 Pression artérielle systolique < 90 mmHg Saturation en O_2 < 90 %
2. Éléments de cinétique	Éjection d'un véhicule Autre passager décédé dans le même véhicule Chute > 6 m Victime projetée ou écrasée Appréciation globale (déformation du véhicule, vitesse estimée, absence de casque, absence de ceinture de sécurité) Blast
3. Lésions anatomiques	Trauma pénétrant de la tête, du cou, du thorax, de l'abdomen, du bassin, du bras ou de la cuisse Volet thoracique Brûlure sévère, inhalation de fumées associée Fracas du bassin Suspicion d'atteinte médullaire Amputation au niveau du poignet, de la cheville, ou au-dessus Ischémie aiguë de membre
4. Réanimation pré-hospitalière	Ventilation assistée Remplissage > 1000 mL de colloïdes Catécholamines Pantalon antichoc gonflé
5. Terrain (à évaluer)	Âge > 65 ans Insuffisance cardiaque ou coronarienne Insuffisance respiratoire Grossesse (2e et 3e trimestres) Trouble de la crase sanguine

Scores de gravité

Les scores de gravité sont construits pour prédire la mortalité et supposent une utilisation sur une population de patients plus que sur des individus. Cette utilisation se fait a posteriori, lorsque l'ensemble du bilan lésionnel traumatique est connu. Il s'agit de définir une probabilité de survie et donc de prédire, pour un groupe de patients, le nombre de décès attendus et de le comparer au nombre de décès réellement observés. Ce sont des outils épidémiologiques permettant de comparer l'efficacité de systèmes ou de structures de soins ou des outils de recherche clinique [1, 8].

Actuellement, le plus utilisé et le plus performant reste le *Trauma related injury severity score* (TRISS) [9]. La méthode TRISS a été la base de l'étude MTOS (*Major trauma outcome study*) qui a inclus plus de 200 000 patients provenant de 150 hôpitaux nord-américains [10]. Le TRISS est établi à partir de l'âge, de la nature du traumatisme (fermé versus pénétrant), du RTS (qui comprend la pression artérielle systolique, le score de Glasgow, et la fréquence respiratoire), et les lésions anatomiques évaluées par l'*Injury severity score* (ISS). L'ISS est basé sur un catalogue régulièrement révisé des lésions anatomiques décrivant plus de 2000 lésions cotées de 1 (mineure) à 6 (constamment mortelle).

Pour permettre d'évaluer les résultats d'une structure, des calculs statistiques sont utilisés : le score W évalue la différence entre le pourcentage des survivants (ou des morts) prévu et celui réellement observé, et le score Z détermine si cette différence est significative. Le score M compare la gravité de la série étudiée à la gravité de la banque de données de référence. Lorsque le score M est supérieur à 0,88, on considère que la série étudiée a une gravité significativement différente de celle de la base de données. Il convient alors d'utiliser des scores ajustés (Ws et Zs) pour déterminer si le pourcentage de survivants est différent ou non de celui de la base de données, tenant compte de la gravité de l'échantillon [1, 8].

Arrivée du traumatisé

Préparation de l'équipe

La régulation effectuée au niveau du Samu permet de déterminer l'équipe hospitalière apte à prendre en charge ce patient au vu du bilan initial et de prévenir celle-ci de l'arrivée de ce patient. Le temps d'acheminement du patient permet à cette équipe de préparer le matériel nécessaire à sa prise en charge rapide et de prévenir les intervenants potentiellement impliqués (chirurgiens, radiologues, banque du sang). Dans certains cas, des dispositions particulières doivent être prises avant l'arrivée du patient, en fonction du type de transport utilisé (préparation d'une hélistation) ou du type de traumatisme.

Accueil

Le médecin responsable recueille l'ensemble des informations transmises par l'équipe pré-hospitalière. Pendant ce temps, la réanimation est poursuivie sans discontinuité et le reste de l'équipe assure le retrait du matelas à dépression et le transfert du patient sur le brancard. Ce transfert se fait en maintenant l'axe tête-cou-tronc mais sans traction axiale, notamment cervicale, susceptible de mobiliser un foyer de fracture du rachis cervical ; il ne devrait être effectué qu'après mise en place d'un collier cervical, généralement pendant la phase pré-hospitalière. C'est au moment de l'accueil qu'il est parfois nécessaire de prendre une décision importante : conduire directement le patient au bloc opératoire sans aucun bilan complémentaire. Cette décision s'impose lorsque l'état hémodynamique du patient est critique malgré la réanimation pré-hospitalière et que la cause de la détresse

circulatoire est évidente (plaie par balle, plaie par arme blanche, amputation traumatique). Elle concerne donc essentiellement les traumatismes pénétrants ou ouverts. Lorsque le traumatisme est fermé, un bilan lésionnel et une période de réanimation initiale sont pratiquement toujours nécessaires avant d'orienter le patient au bloc opératoire.

Lors de l'accueil, l'ensemble de l'équipe doit assurer un certain nombre de tâches plus ou moins simultanées :

– mise sous scope (fréquence cardiaque, pression artérielle non invasive, SpO_2, $EtCO_2$ chez le patient intubé) ; la mesure de la pression artérielle moyenne (PAM) par méthode non invasive doit être considérée comme provisoire, le temps de mettre en place une mesure par voie sanglante ;

– vérification des voies veineuses, voire adjonction de voies supplémentaires. Le remplissage rapide et la transfusion massive doivent être réalisés préférentiellement sur une voie veineuse périphérique, le débit obtenu à l'aide d'un cathéter périphérique de 18 Gauge est supérieur à celui obtenu au moyen d'un cathéter central. Dans le cas d'un choc hémorragique, il peut être nécessaire de recourir à un cathéter de très gros diamètre type Désilet®. Lorsqu'une voie centrale est requise, la voie fémorale doit être privilégiée car associée à un très faible taux de complications. La voie sous-clavière est interdite en raison d'une incidence élevée (14 %) de complications graves. La voie jugulaire interne est possible mais nécessite une mobilisation cervicale non souhaitée dans ce cas. Il s'agit alors dans tous les cas de la pose de cathéter de gros diamètre type Désilet® ;

– mise en place d'un cathéter artériel radial ou fémoral pour mesure de la pression artérielle sanglante ; ce geste constitue une priorité car seule la pression artérielle sanglante permet un monitorage continu et fiable de la pression artérielle, et de pratiquer facilement et rapidement l'ensemble des prélèvements biologiques ; la voie fémorale doit être privilégiée en cas d'instabilité hémodynamique :

– vérification de l'intubation trachéale et poursuite de la ventilation chez le traumatisé intubé, administration d'oxygène en cas de ventilation spontanée ;

– mise en place d'une sonde gastrique, en contre-indiquant la voie nasale en cas de traumatisme crânien ou maxillofacial ;

– mise en place d'une sonde thermique œsophagienne ou rectale ;

– prélèvements biologiques (*cf. infra*) ;

– vérification de l'identité et admission administrative du patient dans l'hôpital.

D'autres gestes peuvent être différés dans le temps mais ne doivent pas être oubliés :

– vérification de la situation du patient vis-à-vis de la prévention du tétanos, et éventuel administration d'une sérothérapie et/ou d'une vaccination antitétanique ;

– nettoyage et pansement, même grossier, même provisoire, des plaies et excoriations cutanées ;

– occlusion des yeux chez le patient inconscient après instillation d'un collyre antiseptique et vérification de l'absence de lentilles de contact ;

– administration d'une antibioprophylaxie dont les doses initiales doivent être majorées chez le traumatisé ;

– réalisation d'un ECG [11].

Dès ce stade, l'analgésie et la sédation du patient doivent être envisagées. Cette phase d'accueil doit être accomplie dans les 15 minutes qui suivent l'arrivée du patient.

Traitement des détresses vitales

Le traitement des détresses vitales, circulatoire, ventilatoire, et neurologique, est indissociable du bilan initial. La détresse circulatoire est le plus souvent en rapport avec une hypovolémie (80 % des cas) surtout d'origine hémorragique [12]. Le remplissage vasculaire massif, pour être efficace, nécessite un accélérateur de perfusion mécanique, muni d'une alarme de détection d'air (risque d'embolie gazeuse) et impérativement couplé à un réchauffeur performant. En effet, l'hypothermie est un facteur de risque majeur chez le traumatisé, aggrave l'hémodynamique, et perturbe l'hémostase [13]. La mise en place d'une sonde thermique rectale ou œsophagienne est donc impérative. Les principales causes d'hémorragies importantes sont les lésions abdominales, rétropéritonéales et thoraciques. Toutefois, certaines causes d'hémorragies sont volontiers sous-estimées : plaies du scalp, épistaxis et fractures fermées (fémur) ou ouvertes (plaies artérielles et veineuses associées) (Tableau 105-IV) [14]. Il faut retenir que les traumatismes crâniens sont rarement responsables d'une détresse circulatoire (hors lésions du tronc cérébral) mais que des lésions médullaires hautes peuvent être responsables d'une hypotension artérielle par vasoplégie dans le territoire sous-lésionnel. Dans 19 % des cas, la cause de la détresse circulatoire est une compression endothoracique par un pneumothorax ou un hémothorax compressifs, plus rarement par un hémopéricarde responsable de tamponnade [12]. Le choc cardiogénique par contusion myocardique est exceptionnel (moins de 1 % des cas) [11].

Le monitorage hémodynamique à cette phase est limité à la pression artérielle invasive. Toutefois, il ne faut pas négliger les informations obtenues d'une part par la courbe de pression artérielle et notamment la variation de la pression artérielle systolique avec la ventilation mécanique, et d'autre part celles obtenues par la mesure du CO_2 dans l'air expiré [12]. En l'absence de traumatisme crânien sévère et devant un choc hémorragique, un objectif de pression artérielle systolique de 80 à 90 mmHg est acceptable tant que l'hémostase n'est pas réalisée. Toutefois, devant un traumatisme crânien sévère cet objectif doit être de 110 à 120 mmHg. En effet, l'hypotension artérielle constitue la plus importante agression cérébrale secondaire d'origine systémique (ACSOS) des traumatismes crâniens. Un tel objectif de pression artérielle chez ces patients vise à maintenir une pression de perfusion cérébrale au moins supérieure à 70 mmHg.

Tableau 105-IV Évaluation approximative du volume de sang perdu pendant les 6 premières heures post-traumatiques au cours de différentes fractures (d'après [14]).

Fracture	*Volume de sang (mL)*
Côte	125
Vertèbre, radius/cubitus	250
Humérus	500
Tibia	1000
Fémur	2000
Bassin	500 à 5000

La détresse respiratoire impose l'intubation trachéale et la ventilation mécanique, parfois associées à un drainage thoracique. L'apparition d'une détresse circulatoire après ventilation artificielle doit faire évoquer l'existence d'un pneumothorax compressif ou d'un hémothorax abondant diminuant la compliance thoracique. L'indication de l'intubation trachéale et de la ventilation mécanique ne doit pas être retardée par la crainte de ce type de lésions. La diminution du volume courant et l'exsufflation à l'aiguille du pneumothorax sous tension permettent le plus souvent de corriger transitoirement cet état d'instabilité hémodynamique. En tout état de cause, l'indication de l'intubation doit être en fait très large afin de ne pas ralentir le bilan lésionnel et de rendre la prise en charge plus confortable pour le patient et plus efficiente par l'équipe soignante et comprend :

– l'existence d'une détresse circulatoire, et/ou respiratoire, et/ou neurologique (score de Glasgow ≤ 8) ;

– la présence de lésions traumatiques douloureuses ou devant nécessiter une intervention chirurgicale urgente (fractures ouvertes) ;

– parfois l'agitation du patient quelle qu'en soit la cause.

Le diagnostic d'une détresse neurologique ne peut être fait qu'à partir du moment où les détresses circulatoire et ventilatoire sont corrigées. L'évaluation initiale repose sur l'examen clinique et le calcul du score de Glasgow, après réanimation, mais la sédation rend le score de Glasgow ininterprétable. Cet examen est par définition insuffisant et un scanner est nécessaire (*cf. infra*). Lorsque le score de Glasgow est inférieur ou égal à 8, l'intubation trachéale et la ventilation mécanique s'imposent. La recherche d'une lésion médullaire (paraplégie, tétraplégie, tonus du sphincter anal) est importante, mais un patient dans un coma profond doit être considéré comme un blessé médullaire jusqu'à preuve du contraire. De plus en plus, le Doppler cérébral est intégré à l'évaluation initiale des traumatisés crâniens graves.

Examens biologiques

De nombreux examens biologiques sont demandés à l'accueil des polytraumatisés, toutefois très peu sont réellement urgents. Groupe Rhésus, recherche d'agglutinines irrégulières sont certes utiles, mais demandent du temps (30 minutes à 1 heure) et ne sont pas forcément nécessaires pour débuter une transfusion massive réalisée en groupe O. En revanche, la détermination de l'hémoglobinémie (ou de l'hématocrite) est requise sans délai pour décider ou non la nécessité de cette transfusion. Il est donc nécessaire de disposer d'un appareil permettant la mesure de l'hémoglobine en quelques minutes (Hémocue®). Chaque structure d'urgence doit avoir une procédure écrite, élaborée en collaboration avec l'établissement de transfusion, permettant la détermination rapide du groupe ABO et Rhésus et un démarrage de la transfusion avant le résultat final de la recherche des agglutinines irrégulières.

L'hématocrite ou le taux d'hémoglobine initiaux constituent un reflet de la gravité du choc hémorragique. Deux facteurs expliquent cette relation étroite entre la baisse du taux d'hémoglobine et l'importance de l'hémorragie : 1) l'importance du remplissage pré-hospitalier qui est généralement nécessaire pour maintenir la pression artérielle dans ce contexte ; 2) la spoliation sanguine initiale, avant tout remplissage, qui majore l'effet de dilution du remplissage vasculaire. Un patient ayant une masse sanguine de 5 L et une spoliation sanguine de 50 % avant le remplissage vasculaire pré-hospitalier voit ainsi son hématocrite chuter de 40 à 20 % avec un remplissage de 2,5 L, sans tenir compte de la poursuite de l'hémorragie. L'objectif habituel du taux d'hémoglobine (> 7 g/dL) est souvent révisé à la hausse en traumatologie, soit en raison de l'intensité de l'hémorragie nécessitant une anticipation, soit en raison d'un traumatisme crânien sévère (> 9-10 g/dL).

L'hémostase est également très importante (TP, fibrinogène) car ces anomalies sont susceptibles, en l'absence de correction rapide, d'aggraver les saignements, en particulier intracrâniens [15]. Le rôle de l'hématocrite dans la formation de thrombus impose probablement de revoir à la hausse les seuils transfusionnels habituellement consentis en chirurgie réglée [16]. Les objectifs classiques pour l'hémostase (fibrinogène > 1 g/L ; taux de prothrombine > 50 % ; plaquettes > 50 G/L) doivent être majorés lorsque l'intensité de l'hémorragie nécessite une anticipation ou devant un traumatisme crânien sévère. Depuis les résultats de l'étude CRASH-2 [17], la plupart des équipes ont intégré l'administration systématique d'acide tranexamique à l'arrivée des polytraumatisés hémorragiques.

La gazométrie artérielle est également un examen qu'il est nécessaire d'obtenir rapidement, surtout en cas de traumatisme crânien, pour corriger les hypoxémies et hypercapnies. La mesure du calcium ionisé est utile en raison d'une hypocalcémie de dilution fréquente et/ou des conséquences de la transfusion massive [18]. Les autres examens biologiques sont souvent utiles mais débouchent rarement sur des décisions thérapeutiques urgentes. Toutefois, la troponine cardiaque doit être systématiquement dosée. Si une élévation peu importante et transitoire est en général en rapport avec le choc hémorragique [19], un traumatisme crânien, ou une contusion myocardique [20], en revanche, une élévation importante et prolongée évoque l'existence de lésions coronariennes justifiant alors la réalisation d'une coronarographie [19].

Sédation et analgésie

La plupart des traumatisés graves sont intubés et ventilés dès la phase pré-hospitalière. Une induction de type « estomac plein » est requise et les médicaments utilisés ne doivent pas avoir des effets hémodynamiques délétères. En pratique, les associations étomidate-succinylcholine ou kétamine-succinylcholine doivent être privilégiés, volontiers relayées par une association midazolam-sufentanil à la seringue électrique. Chez les patients non intubés, une titration morphinique (ou par du sufentanil) est souvent utile pour contrôler la douleur.

À l'arrivée à l'hôpital, cette sédation/analgésie est poursuivie. Toutefois, chez les patients qui arrivent non intubés, il faut rapidement se demander si une intubation n'est pas souhaitable. Les indications de la sédation avec intubation chez ces patients doivent être très étendues et inclure les circonstances dans lesquelles la sédation permet d'effectuer plus rapidement le bilan lésionnel et d'améliorer la prise en charge globale chez un patient très douloureux et/ou agité. Par ailleurs, il faut souvent anticiper une intubation de toute façon nécessaire pour la réalisation d'un geste chirurgical. Enfin, dans certains traumatismes cervicaux, l'intubation doit être envisagée précocement, avant qu'elle ne devienne difficile voire impossible.

Bilan lésionnel

Bilan lésionnel initial

L'examen clinique du polytraumatisé est difficile. Ainsi l'examen clinique n'a-t-il guère de valeur pour le diagnostic d'un hémopéritoine. En revanche, un examen clinique sommaire est utile en se concentrant sur l'examen neurologique, l'auscultation du thorax, la recherche des pouls distaux, l'examen osseux en particulier du thorax, du rachis, du bassin et des membres, et les touchers pelviens.

Le bilan initial d'imagerie vise à déterminer si une intervention urgente (drainage thoracique, laparotomie ou thoracotomie d'hémostase, embolisation lors d'un traumatisme du bassin) est nécessaire (Tableau 105-V) [21]. Ce bilan est aussi destiné à vérifier les gestes effectués en pré-hospitalier dans des conditions difficiles (intubation sélective, vérification d'un drainage thoracique). Très rapidement, trois examens essentiels doivent être obtenus : radiographie du thorax, radiographie du bassin et échographie abdominale. Ces examens de débrouillage sont effectués sans délai, sur le brancard, et sans mobiliser le traumatisé.

La radiographie thoracique est souvent de qualité médiocre, mais elle ne vise à répondre qu'à une seule question : y a-t-il un pneumothorax et/ou un hémothorax nécessitant un drainage thoracique en urgence ? On lui adjoint un cliché du bassin, qui permet d'éliminer une fracture du bassin. Ce cliché a deux fonctions. En l'absence de fracture du bassin, il autorise le sondage urinaire chez l'homme (risque d'aggravation de lésions de l'urètre lors du sondage). Surtout, devant un choc hémorragique ne trouvant pas d'explication abdominothoracique et une fracture grave du bassin, il permet d'envisager une artériographie pour embolisation. L'échographie abdominale est devenue l'examen de référence pour le diagnostic des hémopéritoines et a remplacé la ponction-dialyse péritonéale. L'échographie abdominale permet de rechercher un épanchement intrapéritonéal et de quantifier grossièrement son importance. En urgence, la précision diagnostique de l'origine de cet hémopéritoine est insuffisante (environ 50 % des cas), mais ce diagnostic précis est effectué au cours de la laparotomie. C'est essentiellement sur le résultat de l'échographie abdominale que la décision de laparotomie immédiate doit être prise.

L'échographie cardiaque transœsophagienne (ETO) est parfois associée dans ce bilan initial, en particulier pour les patients en choc sévère et pour les traumatismes graves du thorax, car l'ETO apporte des renseignements essentiels [22]. Elle permet bien sûr de rechercher un épanchement péricardique (hémopéricarde) et d'évaluer son retentissement hémodynamique (tamponnade), mais aussi d'évaluer sans délai la volémie du traumatisé, de rechercher une contusion myocardique et une rupture éventuelle de l'isthme aortique [23], voire des embolies gazeuses systémiques dans les contusions pulmonaires sévères.

À notre sens, le scanner ne fait pas partie de ce bilan initial. En effet, il faut mettre en balance la relative rareté des urgences neurochirurgicales (2,5 % des cas) par rapport à la fréquence des laparotomies et thoracotomies d'hémostase (21 %), bien soulignées par l'étude de Thomason et al. [24]. D'autre part, la conduite d'une réanimation lourde chez un patient instable n'est pas compatible avec les contraintes environnementales du scanner. La tomodensitométrie ne doit donc être réalisée que chez un patient stabilisé.

Tableau 105-V Décisions urgentes prises et pertinences de ces décisions au cours du bilan lésionnel initial de polytraumatisés (n = 400). Ce bilan a comporté une radiographie thoracique (décision de drainage thoracique et/ou thoracotomie d'hémostase), une radiographie de bassin (décision d'embolisation) et une échographie abdominale (décision de laparotomie) (d'après [21]).

	Décisions prises	*Décisions pertinentes*
Radiographie thoracique	78 (19 %)	78 (100 %)
Échographie abdominale	48 (12 %)	47 (98 %)
Radiographie du bassin	8 (2 %)	5 (62 %)

Bilan lésionnel secondaire : scanner corps entier

Une fois ce premier bilan effectué, qui permet de décider d'une éventuelle intervention urgente, un bilan complet est entrepris. Le scanner occupe une place essentielle dans ce bilan lésionnel [25, 26] : scanner cérébral pour diagnostiquer les rares urgences neurochirurgicales (2,5 % des cas) et pour préciser les lésions cérébrales très fréquentes chez ces polytraumatisés, scanner abdominal permettant de compléter les données de l'échographie sur les organes pleins, et de diagnostiquer les hématomes rétropéritonéaux, scanner thoracique permettant un diagnostic précis des pneumothorax (10 à 20 % des pneumothorax traumatiques sont méconnus à la radiographie), une évaluation des contusions pulmonaires et des hémothorax de faible abondance, et une évaluation du médiastin ; scanner du rachis qui a remplacé les multiples clichés radiographiques pratiqués dans le passé. La séquence habituelle est scanner cérébral sans injection, rachis cervical, puis scanner thoraco-abdominopelvien avec injection de produit de contraste. Enfin, le scanner avec injection permet de diagnostiquer les saignements actifs. Des images complémentaires sur les troncs artériels supra-aortiques et du cou (carotides et vertébrales) sont de plus en plus souvent associées.

Examen clinique détaillé

La prise en charge initiale des polytraumatisés se caractérise par une rapidité d'exécution et des choix stratégiques qui privilégient les lésions menaçant le pronostic vital. Toutefois, de nombreuses lésions traumatiques peuvent passer inaperçues lors de l'examen clinique initial et se traduire par des complications ou des séquelles redoutables sources de handicaps pour le patient. Il est donc nécessaire de ré-examiner soigneusement le polytraumatisé, par exemple après 24 heures ou lorsqu'il quitte la zone de déchocage pour être admis dans une unité de réanimation, afin de rechercher ces lésions oubliées (lésions des mains et des pieds, organes génitaux, lésions oculaires, rectales, articulations en particulier le genou, lésions cutanées cachées du dos ou du plancher pelvien...).

Au cours de ce bilan tertiaire, il est également souhaitable de s'enquérir des antécédents précis du patient souvent négligés ou ignorés à la phase initiale, et notamment des médicaments pris chroniquement par le patient, de son mode de vie (tabagisme,

alcoolisme, toxicomanie). Le contact avec le psychiatre traitant est important dans le cadre de la prise en charge des tentatives de suicides. Enfin, ce bilan est l'occasion de se préoccuper des conditions de couvertures sociales de ce patient et de rédiger le document essentiel qu'est le certificat descriptif des lésions initiales. C'est également le moment d'une information détaillée des proches, information qui n'a pu qu'être sommaire au départ, et qui prend en compte les risques de complications secondaires et évoque déjà les séquelles éventuelles.

Autres examens complémentaires

D'autres examens complémentaires peuvent être nécessaires, en particulier les radiographies standards des membres. L'artériographie joue un rôle parfois important : diagnostic des causes d'ischémie aiguë des membres ou pour l'embolisation des traumatismes graves du bassin. Devant un traumatisme thoracique, la fibroscopie bronchique doit être largement pratiquée et devenir systématique lorsque le patient est intubé. Elle permet en effet de diagnostiquer l'inhalation bronchique très fréquente en cas de perte de conscience, des hémorragies intrabronchiques en rapport avec une contusion pulmonaire, et les ruptures trachéobronchiques qui peuvent se révéler tardivement. De plus, la fibroaspiration permet parfois de désobstruer une bronche (sécrétions, caillots) et donc de prévenir une atélectasie.

Le bilan lésionnel complet et la chirurgie urgente qui s'en dégage doivent être terminés au plus tard dans les 24 heures qui suivent l'admission. Éventuellement, des investigations complémentaires et des gestes chirurgicaux complémentaires peuvent être différés, mais ceux-ci doivent être idéalement planifiés pendant ces 24 premières heures. C'est notamment le cas de la chirurgie maxillofaciale et du traitement chirurgical des traumatismes du bassin.

Stratégie de prise en charge

Prise en charge hémodynamique

L'hémorragie est une cause importante (> 50 %) de mortalité précoce des traumatismes sévères. Dans un centre de traumatologie américain, il a été rapporté que 9 % des patients bénéficient d'une transfusion sanguine, 6 % reçoivent du plasma, et 3 % des plaquettes [27]. Dans notre centre d'accueil des traumatisés de la Pitié-Salpêtrière où les patients traumatisés graves sont filtrés par le Samu, 46 % des traumatisés sont transfusés et 12 % reçoivent plus de 10 unités de sang [8].

À la phase initiale, l'hypotension artérielle traduit une hypovolémie d'origine hémorragique et/ou une compression endothoracique des cavités cardiaques dans la plupart des cas. Les effets de l'hypovolémie sur le retour veineux sont aggravés par la pression positive intrathoracique liée à la ventilation mécanique. Toutefois, deux phénomènes interviennent rapidement, compliquant l'analyse de la situation hémodynamique dans la phase secondaire. Lorsque le choc hémorragique est intense et surtout prolongé, la relation pression artérielle/volémie est altérée [28] et le recours à un vasoconstricteur devient nécessaire. Par ailleurs, le choc hémorragique et traumatique est responsable d'un syndrome inflammatoire réactionnel sévère (SIRS), qui se caractérise par une vasodilatation périphérique et une fonction cardiaque modérément altérée [12]. Trois facteurs permettent de prédire le risque de défaillance multiviscérale : l'âge > 55 ans, un ISS > 25, et une transfusion > 6 unités dans les 12 premières heures [29].

En dehors de la phase initiale, il n'est pas souhaitable de se baser uniquement sur des éléments simples de monitorage comme la pression artérielle. Il convient alors de monitorer le débit cardiaque et le remplissage ventriculaire, soit par échographie, soit par monitorage invasif et de s'aider de variables cliniques importantes (diurèse) et de variables biologiques (pH, lactates). L'objectif est de rationaliser l'utilisation d'un vasoconstricteur (noradrénaline) et de justifier le recours moins fréquent à un inotrope (adrénaline). Le recours à l'adrénaline est surtout nécessaire lors des chocs hémorragiques prolongés, en cas de contusion ventriculaire droite ou pulmonaire sévère. La réanimation des polytraumatisés s'est profondément modifiée ces dernières années avec une utilisation de plus en plus fréquente des vasoconstricteurs. Toutefois, il ne faut pas oublier que ces vasoconstricteurs, employés à mauvais escient, notamment en cas d'hypovolémie non corrigée, ne sont pas dépourvus d'effets secondaires redoutables : nécrose tubulaire rénale, souffrance splanchnique. D'où l'importance du monitorage et de l'analyse précise de la situation hémodynamique.

Enfin, en cas de traumatisme crânien grave associé, le maintien de la pression artérielle pour assurer une pression de perfusion cérébrale adéquate devient une priorité, nécessitant également le plus souvent le recours à un vasoconstricteur.

Prise en charge de la coagulopathie

La coagulopathie est un facteur important de morbidité et de mortalité des traumatismes sévères, y compris après contrôle chirurgical des lésions hémorragiques, d'autant que cette coagulopathie s'associe à une hypothermie et une acidose définissant une triade létale en traumatologie [30]. Toutefois, des progrès importants sont survenus, la mortalité des patients nécessitant une transfusion sanguine massive de plus de 50 unités ayant été réduite de manière importante.

De très nombreux facteurs contribuent à induire une coagulopathie chez les traumatisés sévères (Tableau 105-VI). La principale cause de coagulopathie est due à la consommation

Tableau 105-VI Principaux facteurs responsables d'une coagulopathie chez les traumatisés graves.

1	Consommation des facteurs de coagulation et des plaquettes
2	Dilution des facteurs de coagulation et des plaquettes
3	Hypothermie
4	Acidose
5	Hypocalcémie (transfusion sanguine et dilution)
6	Hématocrite bas
7	Lésions traumatiques spécifiques (hématome rétropéritonéaux, traumatisme crânien, contusion pulmonaire, embolie graisseuse)
8	Traitement anticoagulant, anti-agrégant plaquettaire, ou interférant avec le facteur Von Willebrand
9	Déficits congénitaux

des plaquettes et des facteurs de coagulation liées à l'hémorragie, indissociable de l'hémodilution liée au remplissage vasculaire et à la transfusion de concentrés érythrocytaires dépourvus de plaquettes et de facteurs de la coagulation. La diminution du nombre de globules rouges interfère avec l'hémostase primaire, directement du fait du rôle des globules rouges dans celle-ci et indirectement en diminuant la probabilité des plaquettes d'être en périphérie des vaisseaux sanguins et donc d'interagir au niveau des brèches vasculaires. Escolar et al. [16] ont montré in vitro qu'un hématocrite abaissé se traduisait par une capacité moindre de faire du thrombus, que le nombre de plaquettes soit normal ou diminué, et ces résultats ont été confirmés in vivo [31]. Le remplissage vasculaire ne se limite pas à induire une hémodilution des facteurs de la coagulation et des plaquettes, mais provoque également une hypocalcémie. Nous avons observé une incidence de 10 % d'hypocalcémies sévères (< 0,9 mmol/L) chez des polytraumatisés à l'arrivée à l'hôpital, donc avant toute transfusion [18]. Cette hypocalcémie répond à plusieurs mécanismes intriqués : l'hémodilution principalement, mais aussi la fixation de calcium sur certains colloïdes comme les gélatines et sur les lactates plasmatiques libérés par l'état de choc. Cette hypocalcémie nécessite la mesure du calcium ionisé pour être détectée et elle est susceptible d'interférer avec l'hémostase. L'état de choc hémorragique et traumatique se traduit par une acidose qui participe à l'aggravation de la coagulopathie. L'hypothermie est très fréquente chez les traumatisés graves, aggravée par le remplissage vasculaire et la transfusion sanguine malgré les précautions de réchauffement des perfusions utilisées. Cette hypothermie est reconnue de longue date comme un facteur de mauvais pronostic [13]. Certaines lésions traumatiques s'accompagnent d'une fibrinolyse majeure (TP < 10 %, fibrinogène < 0,1 g/L) alors même que le saignement est relativement limité de même que l'hémodilution. Il s'agit surtout des hématomes rétropéritonéaux (environ 5 à 6 % des traumatismes graves du bassin), des traumatismes craniocérébraux, notamment en cas de traumatisme pénétrant balistique, et plus exceptionnellement de contusion pulmonaire sévère ou d'embolies graisseuses. Enfin, si les déficits congénitaux de l'hémostase restent rares en traumatologie, des patients de plus en plus nombreux bénéficient d'un traitement anticoagulant ou anti-agrégant plaquettaire. La transfusion sanguine est un facteur indépendant associé à la mortalité, mais aussi aux infections, au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), au syndrome de défaillance multiviscérale (SDVM), et à l'admission en réanimation [29, 32]. Il est très difficile d'établir une relation de causalité mais celle-ci semble très probable.

La coagulopathie ne doit pas être perçue comme un événement inéluctable car elle est accessible, dans une certaine mesure, à des actions de prévention. Cette prévention passe d'abord par une prise en charge coordonnée, pré-hospitalière et hospitalière, multidisciplinaire à l'hôpital, qui vise à orienter d'emblée le traumatisé grave vers le centre disposant d'un plateau technique adapté, et d'autre part à ne pas prendre de retard dans les décisions d'hémostase chirurgicale ou interventionnelle au sens large. Certaines hémorragies insidieuses peuvent être stoppées précocement, souvent dès la phase pré-hospitalière, limitant ainsi le saignement global et le remplissage vasculaire : hémorragies des plaies nécessitant une suture, notamment au niveau du scalp, ou un pansement compressif, hémorragies faciales nécessitant un tamponnement postérieur. La rapidité des décisions de chirurgie d'hémostase est un des facteurs importants, de même que la stratégie chirurgicale adoptée qui doit intégrer les concepts de *damage control*. De la même façon, la radiologie interventionnelle avec embolisation a pris une place majeure dans le traitement des traumatismes graves du bassin ou du foie. La rapidité de décision et de réalisation de l'embolisation est également un facteur de prévention important des coagulopathies. Enfin, le monitorage étroit des variables influençant l'hémostase et leur correction rapide peuvent limiter la réalisation d'un véritable cercle vicieux.

Étant donné les conséquences délétères de l'hémodilution, une nouvelle tendance se fait vers une rationalisation du remplissage vasculaire chez les traumatisés visant à réduire le remplissage inutile, notamment avec une utilisation plus précoce et plus large des vasoconstricteurs. Le rôle propre des produits de remplissage (dextrans, hydroxy-éthyl-amidons) est devenu une question marginale avec la quasi-disparition des dextrans et l'arrivée des nouveaux hydroxy-éthyl-amidons qui interfèrent peu avec le facteur Von Willebrand. La question reste toutefois posée pour les utilisations massives de ces derniers.

Le traitement de la coagulopathie repose avant tout sur l'apport de facteurs de la coagulation par les plasmas frais congelés (PFC) et de plaquettes. Beaucoup d'équipes utilisent également le fibrinogène, notamment à la phase précoce en attendant de pouvoir disposer de PFC. La seule indication reconnue du PPSB (Kaskadil®) est un traitement par les antivitamines K, mais certaines équipes préconisent son emploi. À ces mesures s'ajoute la correction de l'hypothermie et du choc qui font partie intégrante du traitement de la coagulopathie.

C'est dans le cadre des traumatismes les plus graves sur le plan hémorragique que le facteur VII activé recombinant (FVIIa, NovoSeven®) peut être proposé. Un essai clinique multicentrique a montré l'efficacité du rFVIIa chez des patients victimes d'un traumatisme fermé en réduisant la quantité de concentrés érythrocytaires transfusés, l'incidence de la transfusion massive (> 20 concentrés érythrocytaires), et l'incidence du SDRA chez les patients survivants plus de 48 heures [33]. Des recommandations européennes ont validé cette conclusion [34]. L'hémorragie massive est classiquement définie comme la perte d'au moins une masse sanguine en 24 heures. Des pertes sanguines plus importantes de l'ordre de 50 % de la masse sanguine en moins de 3 heures sont en général considérées comme requises pour envisager d'utiliser le rFVIIa [34], ce qui correspond assez bien aux critères d'inclusion (> 8 concentrés érythrocytaires) de l'essai clinique [33]. Toutefois, le rFVIIa ne doit être utilisé que comme une thérapeutique adjuvante au contrôle interventionnel (chirurgie/embolisation) de l'hémorragie et seulement lorsque les autres tentatives de contrôle du saignement ont échoué. L'utilisation du rFVIIa ne doit pas remplacer l'utilisation conventionnelle des produits sanguins et dérivés du sang, concentrés érythrocytaires, PFC, plaquettes, cryoprécipités, fibrinogène. Le rFVIIa n'est donc pas un traitement de première intention. Pour être efficace sur le plan hémostatique, le rFVIIa nécessite un taux suffisant de plaquettes et de fibrinogène. Tous les efforts doivent être faits pour corriger ou au moins réduire les effets des facteurs interférant avec l'hémostase. Il est par ailleurs nécessaire d'encadrer les prescriptions de ce médicament dont les effets secondaires ne sont pas encore complètement répertoriés dans cette indication, bien que les premières études conduites montrent un profil de sécurité d'utilisation très favorable.

Concept de *damage control* et son extension

Les polytraumatisés nécessitent le plus souvent un traitement chirurgical, ne serait-ce qu'en raison de la fréquence des lésions orthopédiques. Plusieurs interventions chirurgicales peuvent être requises simultanément et il est parfois nécessaire de faire des choix stratégiques. Les interventions d'hémostase sont prioritaires. Certaines lésions associées peuvent contre-indiquer des interventions chirurgicales. Ainsi la chirurgie du rachis est-elle contre-indiquée devant une contusion pulmonaire sévère ou un traumatisme crânien grave. Avant une chirurgie prolongée, comme la chirurgie orthopédique, il convient de s'interroger pour savoir si le bilan lésionnel a été suffisant et si un monitorage de la pression intracrânienne est ou non nécessaire en raison d'un traumatisme crânien sévère.

Un des concepts les plus utiles à la prise en charge des traumatisés les plus graves est celui du *damage control*. Ce concept qui trouve son origine dans la marine de guerre américaine a été appliqué à la chirurgie de guerre et à la prise en charge des patients ayant des traumatismes graves du foie [30]. Chez ces patients, le principe d'un traitement chirurgical ne visant pas à un rétablissement anatomique mais au rétablissement d'une fonction physiologique (hémodynamique) par une intervention la plus rapide possible (laparotomie écourtée) comportant des techniques rudimentaires mais efficaces (*packing*) associées à une prise en charge incomplète des lésions ne posant pas de problème immédiat d'hémostase, a permis de réduire la mortalité des patients les plus graves. Toutefois, ces principes doivent être probablement étendus à la prise en charge globale des polytraumatisés. Ces principes peuvent se résumer à quatre règles majeures :

1) priorité absolue à l'hémostase interventionnelle, et celle-ci comprend en traumatologie moderne l'hémostase chirurgicale et l'hémostase par embolisation au cours d'une artériographie ;

2) intégration à cette priorité absolue de la réanimation dont les objectifs sont la correction des altérations hémodynamiques et de l'hémostase, et la prise en charge de leurs conséquences délétères ;

3) nécessité dans les cas les plus sévères de se contenter d'un objectif chirurgical limité dans un premier temps. Ceci comprend les techniques de laparotomie écourtée mais aussi l'utilisation de techniques plus rapides et moins hémorragiques en orthopédie (mise en traction simple, utilisation de fixateurs externes, voire décision précoce d'amputation). Ceci implique de renoncer à un traitement chirurgical complet et idéal dans un premier temps et donc d'envisager une reprise chirurgicale à distance, une fois l'hémorragie et ses conséquences contrôlées ;

4) contre-indiquer à la phase initiale chez un patient instable toute intervention dont le but n'est pas l'hémostase. Cette instabilité peut se comprendre comme une instabilité hémodynamique, une coagulopathie, ou une acidose sévère mais doit probablement s'étendre à la possibilité d'aggravation de lésions neurologiques ou pulmonaires par des interventions à fort potentiel hémorragique.

L'application de cette stratégie nécessite une grande expérience et une approche multidisciplinaire avec le partage d'un socle de connaissances communes entre les différentes disciplines qui concourent à la prise en charge du polytraumatisé. Ce n'est pas évident actuellement avec la raréfaction des traumatises graves et l'hyperspécialisation de la formation des différents acteurs. Des formations communes à la prise en charge globale de ces patients, des *staffs* multidisciplinaires (*staff* de morbidité/mortalité), et la mise en place de réseaux régionaux permettront d'améliorer une situation qui est loin d'être idéale en France.

Traitement non opératoire des traumatismes hépatospléniques

Initialement prôné chez l'enfant, le traitement non opératoire (ou conservateur) est actuellement reconnu comme le traitement de référence pour les traumatismes de la rate aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Les conditions requises pour la réalisation d'un traitement conservateur sont [35] : 1) patient stable hémodynamiquement sans suspicion de péritonite par perforation d'organe creux ; 2) possibilité de bilan initial par scanner avec un opérateur entraîné ; 3) grades 1, 2 ou 3 au scanner ; 4) indication de traitement conservateur posée par un chirurgien viscéral pouvant à tout moment décider et réaliser sans délai une laparotomie ; 5) possibilité de surveiller le patient en réanimation avec une équipe médicale rôdée à la traumatologie. La plus grande série étudiant les traumatismes fermés de la rate (*EAST study*, 1488 patients) [36] rapporte un taux de succès du traitement conservateur de 89 %, avec en cas d'échec la nécessité d'un traitement chirurgical dans les 24 heures pour 60 % de ces échecs de traitement conservateur, et pour 8 % d'entre-eux après un délai de 9 jours ou plus après la survenue du traumatisme. Les critères prédictifs de réussite du traitement conservateur étaient associés dans ce travail à une pression artérielle et un hématocrite conservés, à des lésions de gravité moyenne ou faible avec un ISS bas, un score de Glasgow élevé, un grade lésionnel splénique au scanner inférieur ou égal à 3 et un hémopéritoine de faible abondance [36]. Des ruptures différées peuvent survenir à des délais variables pouvant aller jusqu'à 30 jours après le traumatisme, et résultent souvent d'une méconnaissance de l'ampleur de la lésion notamment par défaut ou mauvais suivi au scanner, et sont souvent associées à des lésions basithoraciques gauches, notamment des fractures de côtes, lésions qui doivent inciter à une surveillance accrue et plus prolongée par scanner. L'artériographie embolisation peut être réalisée dans le cadre du traitement conservateur et constitue même une thérapeutique adjuvante qui permet d'augmenter le taux de réussite de non-intervention de 65 à 82 %, en sachant que seulement 7 % du total des patients sont concernés par la pratique d'une embolisation [37]. La durée classique de surveillance d'une contusion splénique non opérée est d'environ 15 jours.

Le traitement non opératoire concerne actuellement de 60 à 80 % des traumatismes hépatiques. La décision d'une abstention chirurgicale implique une surveillance continue en réanimation pendant plusieurs jours, en raison du risque de complication hémorragique brutale. Une embolisation par artériographie peut là encore s'avérer être une alternative thérapeutique essentielle face à l'hépatectomie chirurgicale en présence d'un saignement d'origine hépatique [38].

Règles simples

Les caractéristiques principales du traumatisé grave peuvent être résumées ainsi : 1) la gravité des lésions ne s'additionne pas mais se multiplie, par potentialisation de leurs conséquences respectives ;

2) la sous-estimation de la gravité des lésions est un piège mortel ; 3) l'oubli de certaines lésions traumatiques peut avoir des conséquences vitales ou fonctionnelles dramatiques ; 4) le temps perdu ne se rattrape pas ; 5) les solutions thérapeutiques rendues nécessaires par certaines lésions peuvent être contradictoires impliquant des choix stratégiques difficiles.

Transport du polytraumatisé

Chaque fois qu'un examen complémentaire ou une intervention s'avèrent nécessaires, il faut transporter ce traumatisé. Ces transports comportent des risques non négligeables (arrêt cardiocirculatoire, hypoperfusion cérébrale, hypoxémie) et il convient donc de bien peser le rapport risque/bénéfice de l'examen envisagé, le moment où cet examen peut être effectué de façon optimale, et d'apprécier correctement l'état du traumatisé, notamment ventilatoire et hémodynamique.

Ce transport nécessite la poursuite et la continuité des manœuvres de réanimation et il impose donc le plus souvent l'accompagnement par une partie de l'équipe (médecin, infirmière). Pendant toute la durée du transport et de la réalisation de l'examen, le patient est sous la responsabilité de cette équipe. Avant le transport, l'équipe doit donc préparer soigneusement le traumatisé : mise en place d'un ventilateur de transport avec une autonomie d'oxygène et de batterie suffisantes et la possibilité d'une ventilation manuelle, mise en place d'un scope de transport (pression artérielle sanglante, ECG, SpO_2, $ETCO_2$), vérification des lignes veineuses et artérielles, provision de produits de remplissage et de médicaments vasoconstricteurs, prévision de l'analgésie, de la sédation, et de l'immobilisation, mise en place de valve antiretour en cas de drainage thoracique. Avant de débuter le transport, il faut s'assurer qu'il n'y aura pas de retard à la réalisation de l'examen (ascenseur prêt et immobilisé, salle de radiographie disponible, véhicule pour le brancardage prêt...).

Au retour du patient d'un examen ou du bloc opératoire, un nouveau bilan clinique et biologique doit être effectué : le médecin vérifie la stabilité cardiovasculaire, ventilatoire et neurologique, l'infirmière vérifie particulièrement les lignes veineuses et artérielles, les drains et redons mis en place, les sondes trachéale, thermique, et œsophagienne, les pansements ; une nouvelle radiographie thoracique est faite, et un nouveau bilan biologique est le plus souvent nécessaire (détermination immédiate de l'hématocrite ou de l'hémoglobine, numération sanguine, hémostase, gazométrie artérielle, ionogramme).

Comportement de l'équipe

Les conditions d'urgence parfois extrêmes et la multiplicité des intervenants autour d'un traumatisé peuvent altérer considérablement la qualité et la rapidité de prise en charge de ces patients. Les équipes multidisciplinaires qui prennent en charge de tels patients doivent impérativement réfléchir à l'organisation appropriée qu'il convient de mettre en place pour optimiser cette prise en charge. Les points suivants nous semblent particulièrement importants, tout en sachant que des modifications peuvent être rendues nécessaires par les conditions locales.

La répartition des tâches doit être évidente pour l'ensemble de l'équipe (médecins, infirmières, aides-soignants) avant l'arrivée du traumatisé. Un médecin (et un seul) doit assurer le rôle de *leader* et prendre l'ensemble des décisions, coordonnant dans le temps et l'espace les intervenants médicaux multiples (anesthésistes, chirurgiens de diverses spécialités, radiologues) et paramédicaux (infirmières, manipulateurs radio, brancardiers). C'est de ce médecin que doivent partir les ordres importants et c'est vers lui que doivent aboutir toutes les informations. La spécialité du médecin responsable (anesthésiste-réanimateur, chirurgien, médecin) est un élément finalement secondaire sous réserve qu'il ait une formation suffisante en traumatologie et qu'il maîtrise les techniques de réanimation. C'est ainsi qu'il s'agit plutôt d'un chirurgien aux États-Unis, d'un médecin-réanimateur médical en Belgique, ou d'un anesthésiste-réanimateur en France. Toutefois, en France, du fait des cursus actuels de formation de ces différentes spécialités, l'anesthésiste-réanimateur nous semble le plus apte pour ce rôle. De plus, l'anesthésiste-réanimateur peut conduire la réanimation initiale et la réanimation per- et postopératoire, et est souvent bien placé pour définir, en arbitre neutre, les priorités d'imagerie et d'intervention entre plusieurs spécialités chirurgicales. Du fait de l'importance de la réanimation dans la prise en charge des traumatismes fermés, qui sont les plus fréquents en Europe (80-90 %), le choix de l'anesthésiste-réanimateur y est logique. Du fait de l'importance de la chirurgie dans la prise en charge des traumatismes pénétrants, les plus fréquents aux États-Unis (70-90 %), le choix du chirurgien y est logique.

L'accueil d'un traumatisé se fait habituellement dans des structures qui ont d'autres tâches à accomplir (salle de surveillance postinterventionnelle, urgences). Il est donc important que l'ensemble de l'équipe ne se focalise pas sur ce traumatisé, mais qu'une partie au contraire s'occupe des autres patients qui nécessitent soins et surveillance. Le rôle des aides-soignants et agents hospitaliers ne doit pas être négligé car il peut s'avérer crucial (acheminement d'examens urgents, récupération de radiographies ou de produits sanguins, brancardage...).

Il faut évacuer les spectateurs inutiles (ou leur confier une tâche) car l'agglutination des personnes autour du traumatisé nuit à une vision claire de la situation. Dans ces conditions d'urgence et de stress, il faut éviter les critiques vives (sauf risque vital et menaçant) : la prise en charge doit être analysée à froid, et l'attitude de chacun critiquée de manière constructive afin de permettre l'amélioration de celle-ci. Ceci requiert à l'évidence un personnel spécifiquement formé, permanent et correctement encadré. Les traumatisés ayant la fâcheuse tendance à se présenter à l'hôpital la nuit, l'encadrement médical et paramédical doit être continu, 24 heures sur 24.

Conclusion

La prise en charge d'un traumatisé grave nécessite une équipe multidisciplinaire médicale (anesthésistes, chirurgiens, radiologues) et paramédicale, entraînée à cette pratique, et un plateau technique important (bloc opératoire d'urgence disponible 24 heures sur 24, disciplines chirurgicales multiples en particulier neurochirurgie et chirurgie cardiothoracique et vasculaire, radiologie vasculaire interventionnelle, scanner, centre de transfusion, laboratoires multidisciplinaires d'urgence). Cette compétence ne peut être acquise que si un grand nombre de traumatisés est accueilli par ces équipes, ce qui souligne l'importance du regroupement des polytraumatisés dans de tels centres, bien équipés

humainement et matériellement, et par conséquent peu nombreux [39]. Ce regroupement n'a de sens qu'avec un renforcement des moyens pré-hospitaliers permettant effectivement de diriger rapidement les polytraumatisés vers de tels centres. La prise en charge d'un traumatisé ne s'improvise pas et doit être préparée. De telles urgences prises en charge de manière non optimale conduisent inévitablement à des décès et des handicaps indus.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vivien B, Raux M, Riou B. Évaluation pré-hospitalière de la gravité des polytraumatisés. Ann Fr Med Urg. 2011;1:33-42.
2. Cayten CG, Stahl WM, Agarwal N, Murphy JG. Analyses of preventable deaths by mechanism of injury among. 13,500 trauma admissions. Ann Surg. 1991;214:510-20.
3. Kreis DJ, Plasencia G, Augenstein D, et al. Preventable trauma deaths: Dade County, Florida. J Trauma. 1986;26:649-54.
4. Yeguiayan JM, Garrigue D, Binquet C, et al. Medical pre-hospital management reduces mortality in severe blunt trauma: a prospective epidemiological study. Crit Care. 2011;15:R34.
5. MacKenzie EJ, Rivara FP, Jurkovich GJ, et al. A national evaluation of the effect of Trauma-center care on mortality. N Engl J Med. 2006;366-78.
6. Sasser SM, Hunt RC, Sullivent EE, et al. Guidelines for field triage of injured patients recommendations of the National expert panel on field triage. MMWR. 2009;58:1-35.
7. Sartorius D, Le Manach Y, David JS, et al. Mechanism, Glasgow coma scale, age, arterial pressure (MGAP): a new simple prehospital triage score to predict mortality in trauma patients. Crit Care Med. 2010;38:831-7.
8. Riou B, Landais P, Vivien B, et al. Distribution of the probability of survival is a strategic issue for randomized trials in critically ill patients. Anesthesiology. 2001;95:56-63.
9. Boyd CR, Tolson MA, Copes WS. Evaluation trauma care: the TRISS method. Trauma score and the Injury Severity Score. J Trauma. 1987;27:370-8.
10. Champion HR, Copes WS, Sacco WJ, et al. The Major trauma outcome study: establishing national norms for trauma care. J Trauma. 1990;30:1356-65.
11. Orliaguet G, Ferjani M, Riou B. The heart in blunt trauma. Anesthesiology. 2001;95:544-548.
12. Edouard A, Mimoz O. Aspects hémodynamiques des polytraumatisés. In: Société française d'anesthésie et de réanimation, ed. Conférences d'actualisation. Paris: Elsevier; 1997. p. 445-63.
13. Jurkovich GJ, Greiser WB, Luterman A, Curreri PW. Hypothermia in trauma victims: an ominous predictor of survival. J Trauma. 1987;27:1019-24.
14. van Niekerk J, Goris RJ. Management of the trauma patient. Clin Intensive Care. 1990;1:32-6.
15. Stein SC, Young GS, Talucci RC, et al. Delayed brain injury after head trauma: significance of coagulopathy. Neurosurgery. 1992;30:160-5.
16. Escolar G, Garrido M, Mazzara R, et al. Experimental basis for the use of red cell transfusion in the management of anemic-thrombocytopenic patients. Transfusion. 1988;28:406-11.
17. CRASH-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. Lancet. 2011;377:1096-101.
18. Vivien B, Langeron O, Morell E, et al. Early hypocalcemia in severe trauma. Crit Care Med. 2005;33:1946-52.
19. Edouard AR, Felten ML, Hebert JL, et al. Incidence and significance of cardiac troponin I release in severe trauma patients. Anesthesiology. 2004;101:1262-8.
20. Ferjani M, Riou B, Droc G, et al. Circulating cardiac troponin T in myocardial contusion. Chest. 1997;111:427-33.
21. Peytel E, Menegaux F, Cluzel P, et al. Initial imaging assessment of severe blunt trauma. Intensive Care Med. 2001;27:1756-61.
22. Chirillo F, Totis O, Cavarzerani A, et al. Usefulness of transthoracic and transesophageal echocardiography in recognition and management of cardiovascular injuries after blunt chest trauma. Heart. 1996;75:301-6.
23. Goarin JP, Cluzel P, Gosgnach M, et al. Transoesophageal echocardiography for the diagnosis of traumatic aortic injury. Anesthesiology. 2000;93:1373-7.
24. Thomason M, Messick J, Rutlege R, et al. Head CT scanning versus urgent exploration in the hypotensive blunt trauma patient. J Trauma. 1993;34:40-5.
25. Huber-Wagner S, Lefering R, Qvick LM, et al. Effect of whole-body CT during trauma resuscitation on survival: a retrospective, multicentre study. Lancet. 2009 373:1455-61.
26. Wurmb TE, Fruhwald P, Hopfner W, et al. Whole-body multislice computed tomography as the first line diagnostic tool in patients with multiple injuries: the focus on time. J Trauma. 2009;66:658-65.
27. Armand R, Hess JR. Treating coagulopathy in trauma patients. Transfusion Med Rev. 2003;17:223-31.
28. Dalibon N, Schlumberger S, Saada M, et al. Haemodynamic assessment of hypovolaemia under general anaesthesia in pigs submitted to graded haemorrhage and retransfusion. Br J Anaesth. 1999;82:97-103.
29. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, et al. Early predictors of postinjury multiple organ failure. Arch Surg. 1994;129:39-45.
30. Moore EE. Staged laparotomy for the hypothermia, acidosis and coagulopathy syndrome. Am J Surg. 1996;172:405-10.
31. Ouaknine-Orlando B, Samama CM, Riou B, et al. Role of hematocrit in a rabbit model of arterial thrombosis and bleeding. Anesthesiology. 1998;88:1310-7.
32. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. J Trauma. 1995;38:185-93.
33. Boffard KD, Riou B, Warren B, et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients. Two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. J Trauma. 2005;59:8-15.
34. Vincent JL, Rossaint R, Riou B, et al. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding- a European perspective. Crit Care. 2006;10:R120.
35. Richardson JD. Changes in the management of injuries to the liver and spleen. J Am Coll Surg. 2005;200:648-69.
36. Peitzman AB, Heil B, Rivera L, et al. Blunt splenic injury in adults: multi-institutional study of the Eastern association for the surgery of trauma. J Trauma. 2000;49:177-87.
37. Dent D, Alsabrook G, Erickson BA, et al. Blunt splenic injuries: high nonoperative management rate can be achieved with selective embolization. J Trauma. 2004;56:1063-7.
38. Kozar RA, Moore JB, Niles SE, et al. Complications of nonoperative management of high-grade blunt hepatic injuries. J Trauma. 2005;59:1066-71.
39. Nathens AB, Brunet FP, Maier RV. Development of trauma systems and effect on outcomes after injury. Lancet. 2004;363:1794-801.

TRAUMATISME CRÂNIEN ET TRAUMATISME MÉDULLAIRE

106 —

Bernard VIGUÉ

Le choix de traiter, en un seul chapitre, traumatismes crânien et médullaire est délibéré. Malgré une mortalité très différente, jusqu'à 50 % pour le traumatisme crânien grave et 5 % pour le traumatisme médullaire, de très nombreux liens rapprochent ces lésions, et d'abord, bien sûr, la similitude du tissu atteint : le système nerveux central. L'extrême vulnérabilité à l'ischémie de ce tissu après un traumatisme ou encore les études sur les mécanismes de régénération neuronale démontrent tout l'intérêt à considérer ces traumatismes côte à côte. De phénomènes physiopathologiques communs découlent les mêmes règles de prise en charge : rôle crucial des premières heures post-traumatiques, importance du contrôle immédiat de la pression artérielle et de l'oxygénation afin d'éviter toute ischémie secondaire, importance du contrôle étroit du métabolisme et de l'hémodynamique du système nerveux central durant les premiers jours et enfin importance d'une mise en œuvre rapide de la rééducation.

Chaque avancée enregistrée dans un domaine sera immédiatement profitable à l'autre.

Traumatisme crânien

Le traumatisme crânien grave (TCG) est défini par un patient traumatisé crânien dont le score sur l'échelle de Glasgow (GCS) est inférieur ou égal à 8. Le TCG est une pathologie extrêmement lourde en terme de mortalité et de morbidité. Si l'on tient compte des premières heures de prise en charge, la mortalité totale est de l'ordre de 35 à 45 % [1, 2, 3]. La morbidité aussi est importante avec seulement 15 à 20 % de reprise du travail à 1 an et la constatation principale de déficiences cognitives graves : syndromes frontaux appelés maintenant syndromes dysexécutifs dominés par les difficultés de réalisation des actes de la vie quotidienne, la fatigabilité et la dépression [4]. La mortalité dramatique des premières heures, 40 % des décès a lieu les premières 24 heures, ou celle des premiers jours, 75 % des décès la première semaine, impose de se concentrer d'abord sur le traitement initial [3]. Diminuer cette mortalité est un but d'autant plus important qu'en traumatologie cérébrale, une telle diminution est souvent accompagnée aussi d'une diminution de morbidité [5].

Importance de la prise en charge des 24 premières heures

De très nombreux travaux soulignent l'importance des premières heures post-traumatiques. Après un traumatisme, les mécanismes de défense à l'ischémie du tissu cérébral sont inefficaces et le cerveau post-traumatique est très sensible à l'ischémie et ce, d'autant plus, que l'on est proche du traumatisme [6]. L'hypoxie et l'hypotension artérielle qui limitent les apports mais aussi l'hyperthermie qui augmente les besoins sont reconnues comme délétères. Le contrôle des voies aériennes est donc une priorité. L'intubation pré-hospitalière limite la morbidité [1]. Par ailleurs, un seul épisode d'hypotension artérielle pendant la prise en charge pré-hospitalière (pression artérielle systolique [PAS] < 90mmHg pendant au moins 5 minutes) double la mortalité [7]. Contrôler ventilation et circulation sont donc les deux axes centraux de la prise en charge immédiate. Les premières études qui soulignent le poids de l'hypotension artérielle sur la mortalité des TCG datent du début des années 1990 [7, 8]. Depuis cette date, aucune étude ne montre une diminution de fréquence de l'hypotension artérielle pré-hospitalière qui concernent un tiers des patients et un épisode d'hypotension double (ou triple) toujours la probabilité de décès [9, 10]. Un contrôle plus strict de l'hypotension pré-hospitalière doit donc devenir un objectif.

Rôle du maintien de la pression artérielle systolique (PAS)

L'origine de l'hypotension est le plus souvent multifactorielle : l'hypovolémie liée aux hémorragies extracérébrales, la baisse brutale du retour veineux liée à la pression positive intrathoracique instaurée par la ventilation contrôlée [11] et, surtout, l'entretien d'une sédation profonde [12, 13]. Pour qu'un contrôle pré-hospitalier strict soit effectif, il faut d'abord imposer une surveillance fréquente (toutes les 2 minutes) de la PAS puis instaurer une «culture» de prévention et de traitement systématique de la PAS avec titration de la sédation et utilisation rapide des catécholamines (injection de phényléphrine et/ou perfusion de noradrénaline). Ces conditions sont indispensables au recul du nombre d'hypotension. D'autre part, l'introduction plus rapide de la noradrénaline en perfusion pour obtenir un niveau recommandé de PAS (120-140 mmHg) [14] pourrait très probablement limiter les épisodes d'hypotension profonde.

Déchoquage

Le «déchoquage» ou comment «un gramme de traitement dans les premières heures peut éviter des kilos de traitement en réanimation» [11].

Les recommandations pour la pratique clinique qui traitent de la prise en charge *à la phase précoce* des TCG sous-entendent,

jusque dans leur titre, l'absence de différence entre conduite médicale pré-hospitalière et conduite médicale à l'arrivée à l'hôpital [14, 15]. Comme en pré-hospitalier, le plus important à l'accueil est le contrôle des perturbations périphériques que sont l'hypoxie et l'hypotension. L'arrivée à l'hôpital est d'abord l'occasion de renforcer le contrôle de la ventilation et de la circulation en utilisant des moyens non disponibles en pré-hospitalier. Cette phase du premier bilan à l'arrivée est importante, elle doit se faire dans un espace consacré à l'accueil des traumatisés (salle de déchoquage).

Les premières règles, communes à tous les traumatisés graves, sont :

– vérifier le travail pré-hospitalier (contrôle des voies aériennes, position de la sonde d'intubation, sonde gastrique, $EtCO_2$, voie veineuse périphérique), PAM et SaO_2 et contrôler l'absence de gêne à la ventilation : radio et échographies pleurales et péricarde et drainage pulmonaire si épanchement ;

– vérifier l'absence de saignement occulte : radiographies pulmonaire, du bassin et échographie abdominale. La chirurgie d'hémostase est impérative avant même un diagnostic précis intracrânien [16] ;

– obtenir une pression continue invasive (artère fémorale) : surveillance continue de la pression artérielle et bilan biologique facilité et poser, dans le même temps, un cathéter veineux fémoral (3 voies) pour la perfusion contrôlée de la sédation et, si nécessaire, de la noradrénaline ;

– assurer la PAM ; oxygénation, expansion volémique et catécholamine (noradrénaline) si nécessaire en fonction du Doppler transcrânien mesurant les flux cérébraux des artères sylviennes [17] ;

– corriger les troubles biologiques dont l'hémostase, facteur aggravant potentiel des lésions cérébrales ;

– prévenir et coordonner les équipes chirurgicales susceptibles d'intervenir (neurochirurgiens ou autres).

Un TCG est donc d'abord et avant tout un traumatisé. À ce titre, il est important qu'il bénéficie de la même logique de prise en charge que n'importe quel autre traumatisé. En fait, le TCG apparaît comme le grand bénéficiaire d'un accueil standardisé en centre spécialisé de traumatologie [18]. Cet accueil passe d'abord par une phase diagnostique et thérapeutique qui permet le contrôle de la ventilation et de l'hémodynamique périphérique [19]. Tenant compte du rôle crucial sur le pronostic des épisodes d'hypotension et d'hypoxie d'un TCG, nous pouvons dire que ce n'est qu'une fois le contrôle hémodynamique et ventilatoire obtenu que la question de la gravité du traumatisme crânien se pose.

Intérêt du Doppler transcrânien (DTC) à l'arrivée du patient

Le DTC est performant pour la détection rapide d'une diminution du flux sanguin cérébral induite par l'augmentation des résistances vasculaires cérébrales [20]. Les résistances vasculaires augmentent soit par hypocapnie, soit par baisse de la pression de perfusion cérébrale (PPC) [20]. Quelle qu'en soit l'origine, la diminution du flux doit être traitée car elle est susceptible d'induire une ischémie cérébrale [20]. L'hypocapnie se corrige facilement en ventilation contrôlée, la PPC est basse quand la pression artérielle moyenne (PAM) est basse ou quand la pression intracrânienne (PIC) est haute (PPC = PAM-PIC). On comprend bien qu'il est indispensable de contrôler au mieux la circulation périphérique (PAM) avant la réalisation du Doppler. La fenêtre temporale permet de sonoriser l'artère cérébrale moyenne qui représente 70 % du flux de la carotide homolatérale. Tous les appareils d'échographie actuels sont tous capables de mesurer les flux cérébraux. Cet examen est donc déjà disponible dans tous les hôpitaux, sa réalisation est brève même chez des opérateurs peu entraînés (2'25 ± 2'00 pour des débutants, données personnelles). Il permet d'identifier rapidement la population à haut risque ischémique qui est évaluée à 40 % des TCG graves [17, 20]. Il devient alors possible d'adapter la prise en charge thérapeutique et la stratégie diagnostique en fonction de l'altération de la perfusion cérébrale.

C'est la conjonction d'une vitesse diastolique (Vd) mesurée basse et d'un index de pulsativité élevé [IP = (Vsystolique – Vd) / Vmoyenne] qui indique une circulation cérébrale à haut risque ischémique [17, 20, 21]. Les seuils de gravité ne sont pas encore définis précisément mais les premiers résultats suggèrent la nécessité d'un traitement urgent (osmothérapie : mannitol 20 %, 250 mL) pour une IP > 1,4 avec Vd < 20 cm/s (Figure 106-1) [17]. L'osmothérapie permet de normaliser le DTC en 15 minutes [20] et d'obtenir le plus souvent un délai supplémentaire de 4 heures permettant d'organiser la tomodensitométrie (TDM) en sécurité puis, si nécessaire, de préparer le bloc neurochirurgical ou d'introduire de nouveaux traitements (catécholamines, hypothermie, volet de décompression).

Dans le cas de vélocités normales (60 % des situations après stabilisation), si concentration d'hémoglobine et température demeurent contrôlées, le patient est à faible risque ischémique pour les paramètres (PAM, $EtCO_2$) notés à la réalisation du Doppler. Cette information modifie, de fait, immédiatement, la stratégie de prise en charge. Le DTC permet donc d'individualiser rapidement le niveau de PAM et les traitements utiles à l'équilibre hémodynamique d'un patient TCG.

Comme cet examen informe rapidement sur l'état de la perfusion cérébrale, il est intéressant à développer en pré-hospitalier [10]. Il est alors un argument important pour traiter mais aussi

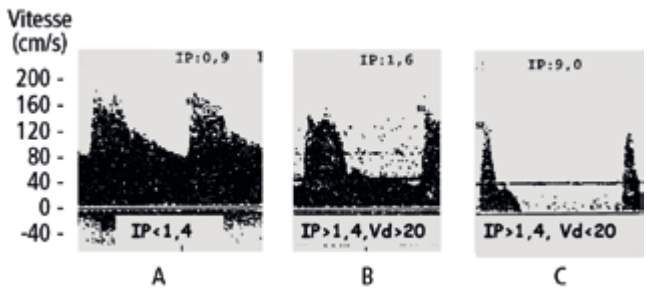


Figure 106-1 Cette illustration rapporte les 3 situations en urgence de la perfusion cérébrale dans les artères cérébrales moyennes (ACM) : les valeurs normales (A) où aucun traitement particulier n'est nécessaire ; les valeurs inquiétantes (B, IP élevé > 1,4 mais Vd normale) où il faut rééquilibrer le patient (température, PAM, $ETCO_2$) et, surtout, la situation d'urgence (40 % des patients) (C, IP > 1,4 et Vd basse, < 20 cm/s) nécessitant un traitement immédiat (osmothérapie, le plus souvent) pour rétablir la perfusion dans l'artère étudiée puis l'organisation d'une TDM immédiate pour analyser les causes de l'hypoperfusion et définir une thérapeutique adaptée. Les 2 ACM seront, bien sûr, étudiées, il ne sera tenu compte que du côté le plus pathologique [11, 50].

trier et orienter les TCG avec ou sans lésions associées vers des centres spécialisés en traumatologie [10]. Il est aussi très intéressant dans l'évaluation des traumatismes crâniens mineurs ou modérés permettant, là aussi, le tri des patients à hauts risques d'aggravation [21]. Par ailleurs, il est utile pour la détection des dissections des vaisseaux du cou, lésions souvent négligées après traumatisme crânien [22]

Place de la tomodensitométrie

Comme dans toutes les situations d'urgence, la gestion du temps est centrale pour le pronostic vital et fonctionnel. C'est pourquoi, les situations les plus extrêmes nécessitent, avant toute imagerie, un traitement d'urgence pour rétablir la perfusion cérébrale. Un exemple est l'arrêt circulatoire cérébral, lié à une hypertension intracrânienne (HTIC), objectivé par les signes de localisation (mydriases aréactives). Sans traitement, l'irréversibilité des lésions est rapide. L'utilisation de l'osmothérapie est importante puisqu'elle peut permettre une restauration temporaire (3-4 heures) de la perfusion cérébrale, une régression des mydriases et un délai avant l'irréversibilité des lésions [23].

La tomodensitométrie (TDM) est indispensable car elle permet de poser les indications chirurgicales. Cependant, elle ne permet pas d'avoir une vision fine des risques ischémiques. En effet, même si la classification des images tirées de la *Traumatic coma data bank* est corrélée à l'HTIC [24], la TDM n'est pas un témoin précis de la PIC, elle permet surtout le diagnostic des lésions chirurgicales d'urgence (Figure 106-2), celles-ci ne concernent dans les études qu'environ 7 à 19 % des patients TCG [3, 25, 26]. De plus, l'image renseigne sur la situation à un moment précis et multiplier TDM et transports intra-hospitaliers est un exercice difficile et dangereux. La TDM permet difficilement une approche des modifications induites par un traitement. Par ailleurs, il est reconnu que la deuxième TDM est plus prédictive du devenir des patients que la première [27]. Il est donc utile de réfléchir au meilleur moment pour l'organiser.

Enfin, il a été montré que les lésions hémorragiques sont susceptibles de s'aggraver dans les premières heures post-traumatiques. Une TDM trop précoce peut alors méconnaître des lésions significatives voire chirurgicales. Oertel et al. ont ainsi observé une aggravation lésionnelle (dont 1/4 étaient chirurgicales) chez 50 % des TCG dont le premier scanner avait été réalisé avant la 2^{e} heure post-traumatique [28].

Mise en place des moyens de surveillance continue

Les règles de surveillance sont clairement définies dans les conférences de consensus [14, 15]. La PIC permet de surveiller la valeur de la pression intracrânienne en continue. Elle est recommandée dès que le GCS est inférieur à 9, dans tous les cas quand la TDM est anormale et, quand la TDM est normale, dans les situations où le cerveau est fragilisé (âge > 40 ans, hypotension ou signes de localisation) [14, 15]. Une valeur de PIC > 20 mmHg est pathologique. Une PIC > 30 mmHg pendant plus de 30 min ou > 40 pendant plus de 5 min est qualifiée de critique [29]. Il est souhaitable pour bien contrôler les risques d'ischémie de la poser le plus rapidement possible. Mais, il est préférable, avant de réaliser ce

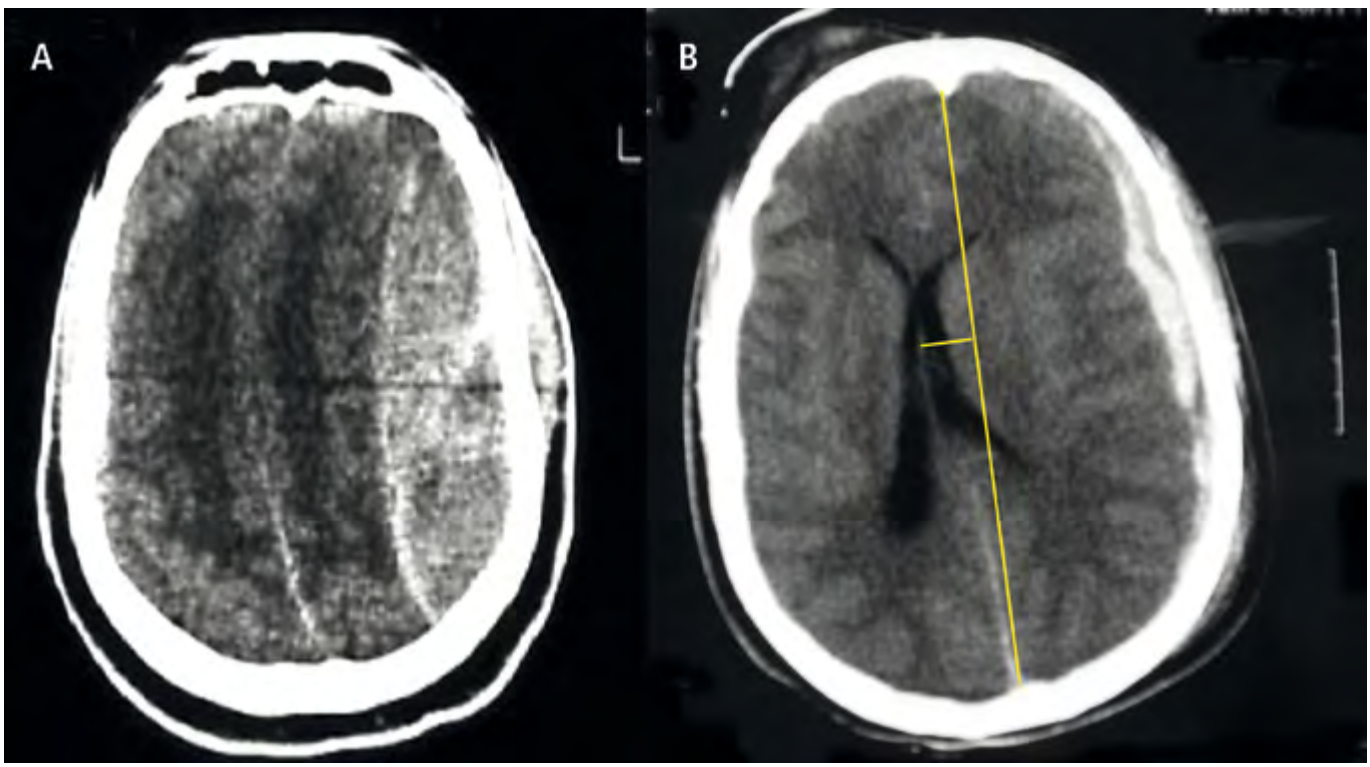


Figure 106-2 La principale fonction de la TDM est de dépister les causes chirurgicales d'hypertension intracrânienne (7-19 % des patients), causes codifiées dans les recommandations pour la pratique clinique. Ici, la TDM montre l'indication chirurgicale d'un hématome extradural (A) et d'un hématome sous-dural aigu (B). Une déviation de la ligne médiane de plus de 5 mm (B) est considérée comme un critère d'indication chirurgicale.

geste invasif, d'avoir une évaluation de l'état neurologique (GCS) indépendante de la sédation ou d'une prise de toxique, l'alcoolémie pouvant être positive chez 60 % des TCG [29]. Il faut donc réaliser, avant la pose, la TDM pour évaluer si le réveil est possible. Il est utile aussi de s'aider de la mesure du diamètre du nerf optique (*optic nerve sheath diameter* ou ONSD). L'enveloppe de ce nerf est en continuité des méninges, en contact avec le liquide céphalorachidien. L'augmentation du diamètre échographique du nerf derrière l'œil approche avec une bonne sensibilité (90 %) et une bonne spécificité (85 %) la mesure de la PIC et permet donc de détecter les HTIC [30].

La mise en place de la PIC nécessite aussi la correction de l'hémostase (INR ≤ 1,5 [31] ; plaquettes ≥ 100 000). Au total, la pose de la PIC (intraparenchymateuse ou intraventriculaire), posée par des réanimateurs ou des chirurgiens [24]), se fait de 2 à 10 heures (médiane à 6 heures) après l'arrivée du patient [3]. Ce délai renforce l'importance d'un outil comme le DTC pour évaluer la perfusion cérébrale à l'arrivée des patients. Un cathéter jugulaire, permettant la mesure de la saturation veineuse en oxygène à la sortie du cerveau ($SvjO_2$), peut être posé à la phase d'accueil et peut renseigner sur la gravité du déséquilibre entre apports et consommation (situation pathologique si $SvjO_2$ < 55 % à 37°C) [32]. La lourdeur d'installation à l'arrivée des patients a gêné la diffusion de ce moyen. La pression tissulaire en oxygène ($PtiO_2$) apparaît comme une alternative élégante. Posée en même temps que la PIC, dans le même écrou, elle est susceptible d'informer ($PtiO_2$ < 15 mmHg) d'épisodes de bas débit cérébral pas toujours concomitant d'une augmentation de la PIC [33].

La PIC est donc obligatoire chez les TCG, la pose de la forme intraparenchymateuse est la plus rapide car elle est possible hors bloc opératoire sur le brancard de l'accueil. La $PtiO_2$ systématique pourrait être utile, mais son intérêt reste à démontrer. Une autre technique, attrayante parce que non invasive, la spectroscopie infrarouge (NIRS) tend à se développer mais n'est pas encore validée. Elle donnerait une valeur de la saturation de l'hémoglobine dans le tissu cérébral.

Discussions autour des moyens de surveillance

Des études historiques montrent que la mise en place de moyens de surveillance continue invasifs dans le traitement des TCG est responsable de la baisse de mortalité et de morbidité enregistrée des années 1970 aux années 1990. D'autres études présentent les résultats de centres prenant en charge les TCG comparant soit centres invasifs versus centres non-invasifs, soit, dans le même centre, patients monitorés versus non monitorés (en fait, patients assurés versus sans assurance personnelle). Ils décrivent une diminution de la mortalité de 50 à 25 % dans les centres invasifs [5], et une augmentation significative de la mortalité chez les TCG non assurés [34]. Ces progrès sont parfois discutés par l'absence d'études randomisées à hauts niveaux de preuves et par la faiblesse des progrès de ces dernières années [35].

L'étude de 504 patients TCG pris en charge en Île-de-France par les SAMU (étude Paris-TBI) témoigne de ces problèmes posés par l'accueil des TCG à l'hôpital [3]. La mortalité observée à la sortie de l'hôpital est de 45 %. Une PIC a été posée chez 51 % des patients. Une analyse multivariée avec score de propension centré sur la présence ou non d'une PIC montre un doublement significatif de la mortalité précoce (première semaine) chez les patients sans PIC [3]. Les observations démontrent que la PIC est moins posée dans des situations supposées de moins bon pronostic comme un âge supérieur à 45 ans ou un GCS à 3 [3]. Les paramètres qui augmentent la mortalité indépendamment de la présence d'une PIC sont une hypotension (PAS < 90mmHg), un choc hémorragique, une mydriase aréactive, un âge supérieur à 75 ans et un GCS inférieur ou égal à 6. L'arrivée en centre spécialisé est un critère favorable à la survie [18, 3]. Il en résulte que l'âge de 45 à 75 ans ou un GCS à 3 comparé aux GCS 4-5 ne sont pas des données aggravant la mortalité si et seulement si une PIC est présente. La décision de poser ou non une PIC, alors qu'elle est, par exemple, très spécifiquement recommandée après 40 ans même si la TDM est normale [15], est, ici, le témoin d'une volonté de soins et a des conséquences graves sur la mortalité précoce. La mortalité des 2 premiers jours (60 % des décès) est tellement forte chez les patients sans PIC qu'il n'existe plus de différence de mortalité entre TCG avec ou sans PIC si l'on exclut les patients décédés ces 2 jours-là.

La décision de réanimer ou non, prise en urgence et déterminés sans critère scientifique mais liée à des jugements préconçus à priori est appelée prédiction autoréalisée ou *self-fulfilling prophecy*. Elles sont très souvent rencontrées en neurologie comme facteur aggravant la mortalité [36]. Les analyses statistiques sont biaisées par ces choix initiaux [37] et entraînent incertitudes et polémiques identiques aux discussions sur l'intérêt de la pose de PIC chez les TCG [35].

Comme dans toutes pathologies aiguës, la survie du TCG dépend de l'effort de soins. Il est donc important, dans l'avenir, de renforcer le réseau de soins des traumatisés crâniens vers des centres spécialisés, de mieux contrôler les traitements et de respecter les recommandations, notamment à propos de la pose de la PIC. Ces conditions sont indispensables pour progresser et organiser des études cliniques libérées de tous préjugés qui dégageront de nouveaux éléments. Les premières heures post-traumatiques sont reconnues comme contrôlant le devenir des patients. Les questions éthiques doivent se poser plus tard. Les progrès sont dans l'organisation d'un réseau de soins où l'accueil en centre spécialisé est souhaitable [18]. Mais ce centre spécialisé doit mériter son nom et donner l'exemple d'une pratique unique et systématique. Cela, seul, en réduisant les pratiques aléatoires, permettra la diminution de l'impressionnante mortalité immédiate et renforcera une culture unique de traitement pour l'ensemble de la chaîne médicale, même pré-hospitalière.

Prise en charge au bloc opératoire

Le nombre de TCG présentant dans les premières heures une indication chirurgicale est faible, de 7 à 19 % des patients [3, 25, 26]. Mais tout TCG peut nécessiter une prise en charge au bloc opératoire après un délai : apparition ou aggravation d'une lésion, pose d'une dérivation ventriculaire externe (DVE) ou décision d'un volet de décompression (Figure 106-3). Les centres d'accueil des traumatisés doivent donc toujours être adossés à un service de neurochirurgie et la collaboration avec les neurochirurgiens est essentielle pour progresser dans la prise en charge de ces patients. De plus, les lésions décrites des patients décédés dans les premières heures sont souvent chirurgicales (hématomes sous-duraux) et une prise charge plus efficace pourrait entraîner une augmentation du nombre d'intervention en urgence.

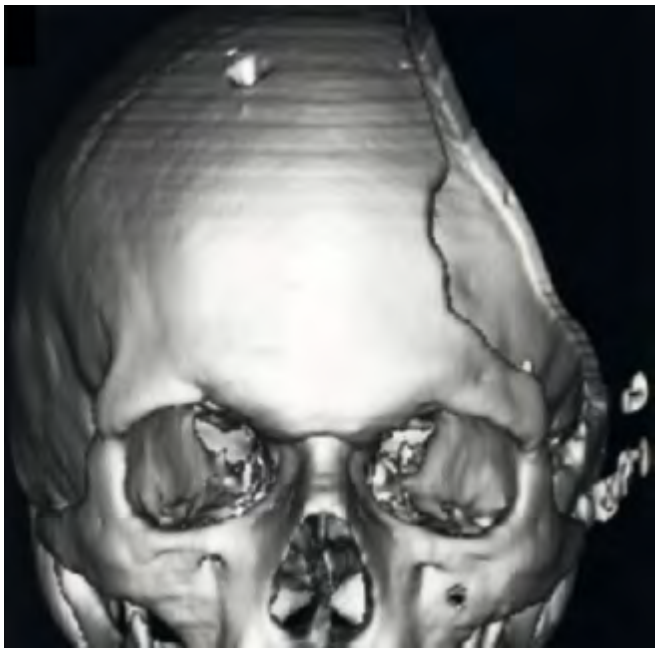


Figure 106-3 Reconstitution 3D d'un volet de décompression temporal. Le volet temporal doit être large pour répartir l'augmentation de pression sur toute la surface du cortex et empêcher de provoquer l'extrusion du cerveau de la boîte crânienne. L'ouverture de la dure-mère, seule ou accompagnée d'une plastie, est une condition indispensable à l'augmentation de la compliance cérébrale.

Lésions chirurgicales courantes

La chirurgie, quand il y a indication, est la voie la plus facile pour régler rapidement un problème d'HTIC et permettre un allègement des moyens de la réanimation. En cas de diminution des flux sanguins pré-opératoires, l'osmothérapie permet le plus souvent de maintenir un flux et donne le temps d'organiser la TDM et le bloc opératoire.

Les moyens de surveillance au bloc opératoire doivent êtres centrés sur le contrôle de la volémie, du niveau de PAM et de l'hémostase. Les solutés isotoniques sont recommandés, l'équilibre est respecté entre apports liquidiens et catécholamines pour maintenir la PAM. La noradrénaline est l'amine de choix dans cette situation [38]. L'ouverture de la dure-mère entraîne une valeur de PIC à 0, le niveau de PPC est alors donné par la PAM. Maintenir une PAM (ou une PPC) élevée (> 80 mmHg) après ouverture de la dure-mère favorise l'œdème vasogénique et est donc à éviter.

Par avis d'expert, les seuils de transfusion dans ces situations d'urgence neurologique sont souvent rehaussés devant la gravité de l'hémorragie dans ce tissu : 60 % de TP, 100 000 plaquettes et 10 g/dL de concentration d'hémoglobine. Une fibrinolyse est souvent présente, potentialisée par l'augmentation plasmatique de facteur tissulaire cérébral. Le seuil pour la transfusion de fibrinogène, recommandé à 1 g/dL, est de plus en plus estimé vers 2 g/dL.

Suivant le contexte, extraduraux, sous-duraux aigus, embarrure, il peut être licite de ré-évaluer cliniquement, en levant la sédation, le patient en postopératoire. L'absence de repose chirurgicale du volet osseux permet une augmentation de la compliance cérébrale qui permet de mieux contrôler une poussée d'œdème mais peut aussi laisser inaperçue, par absence d'augmentation de la PIC, l'apparition d'un hématome (Figure 106-4). Un TDM de contrôle est donc recommandé. La décision de garder sous hypnotiques un patient en postopératoire impose une discussion sur les moyens de surveillance à mettre en œuvre. Le maintien d'une sédation oblige à monitorer la PIC pour la poursuite du traitement.

Quelle que soit l'origine de l'HTIC, la diminution brutale de la PIC, en peropératoire après l'ouverture de la dure-mère, peut avoir des conséquences immédiates. L'arrêt brutal de toute stimulation sympathique due à l'HTIC peut entraîner la baisse immédiate des catécholamines plasmatiques et une chute brutale de la PAM. La perfusion de catécholamines avant l'ouverture de la dure-mère permet de mieux contrôler cette chute souvent potentialisée par le saignement notamment du cuir chevelu.

Dérivation ventriculaire externe (DVE)

Tout TCG qui présente une HTIC et des ventricules latéraux présents à la TDM doit bénéficier de la pose d'une DVE. Cette dérivation permettra une meilleure évacuation du liquide céphalorachidien et donc un meilleur contrôle de la PIC. L'absence de ventricule rend difficile et dangereuse la pose de la DVE. L'opportunité de sa mise en place dans ce contexte n'est pas démontrée et peu d'équipe pose systématiquement une DVE à tous les TCG.

La DVE est donc intéressante en cas de défaut de résorption du LCR avec absence d'adaptation physiologique du volume du liquide intracérébral face à l'augmentation de PIC. La DVE permet de suppléer aux difficultés de résorption du liquide. Cependant la position de la DVE est importante puisque, une fois en place, elle contrôle la pression tissulaire. Une chute du niveau de la DVE peut entraîner un œdème vasogénique *a vacuo*. Il est donc utile de contrôler la PIC avant de régler la hauteur de la DVE. La différence entre la PIC et la pression tissulaire imposé au cerveau par la DVE ne doit pas être supérieure à 10-15 cm d'eau sous peine d'aggraver l'œdème voire, si une différence importante est imposée brutalement, provoquer une HTIC mortelle.

Cranioplastie de décompression

La cranioplastie de décompression est la dépose chirurgicale d'un grand volet osseux (*voir* Figure 106-3) qui permet d'améliorer la compliance cérébrale. Cette amélioration autorise l'expansion du tissu cérébral sans écraser les artérioles, améliorant les paramètres de surveillance et limitant ainsi l'ischémie [39]. Elle n'est effective que si la dure-mère est aussi ouverte ou élargie par un patch. Elle se fait dans deux situations différentes : dans les suites d'une intervention chirurgicale, sous-durale, par exemple, devant un œdème cérébral le plus souvent localisé qui gêne ou empêche la remise du volet osseux ou devant un œdème diffus avec une HTIC non contrôlable et malgré l'absence d'indication chirurgicale.

C'est cette dernière indication qui la plus intéressante mais aussi la plus discutée. Le volet est alors le plus souvent large et temporal (*voir* Figure 106-3). L'évaluation de volets de décompression bi-frontaux s'est révélée négative, entraînant une augmentation significative du nombre de patients végétatifs [40]. La preuve de l'intérêt d'un large volet temporal unilatéral dans les lésions diffuses pour contrôler l'HTIC reste à faire. Le

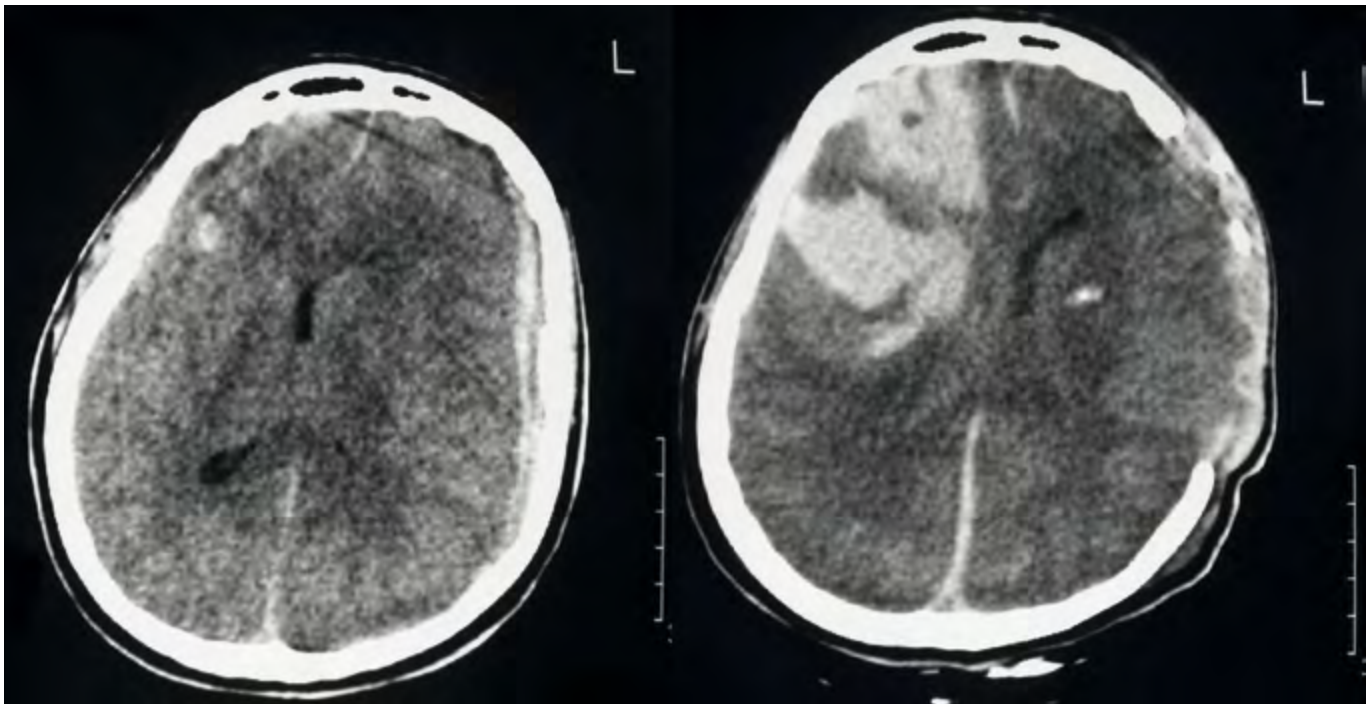


Figure 106-4 Le volet de décompression, par l'ouverture de la boîte osseuse et de la dure-mère, permet à une augmentation de volume, par exemple liée à un œdème cérébral, de se faire sans augmentation de pression intracrânienne (augmentation de la compliance cérébrale). Cependant, le risque d'une augmentation de volume non désirée, ici, augmentation d'un hématome en postopératoire à partir d'une contusion, sans augmentation de la pression intracrânienne est possible.

Réanimation

Après la phase d'accueil, phase d'équilibration du patient et de diagnostic des lésions, la réanimation du TCG va s'orienter vers le contrôle de l'hémodynamique cérébrale et le maintien du métabolisme pour limiter et de contrôler la formation d'œdème cérébral. Contrôler la circulation cérébrale et limiter l'œdème cérébral, c'est chercher à limiter les zones ischémiques responsables de mortalité par HTIC et mort encéphalique mais aussi de morbidité et des séquelles futures. Les thérapeutiques et leurs suivis sont jugés en fonction des moyens de surveillance mis en place. Le choix de ces moyens est donc très important, leur nombre va augmenter en fonction de la gravité du patient.

Mise en place des moyens de surveillance

Comme nous l'avons vu, les premiers des moyens de surveillance sont le contrôle continu de la PAM par cathéter, la pose d'une PIC et, donc, la surveillance continue de la PPC (PPC = PAM-PIC). Au-delà des recommandations reconnues [14, 15], cette surveillance continue se discute aussi à chaque fois que l'on maintient un patient sous hypnotiques, c'est-à-dire sans surveillance clinique possible. Le travail de la réanimation est de rechercher la meilleure PPC un jour donné pour un patient.

La surveillance continue du gaz carbonique expiré ou $ETCO_2$ et le suivi de la température corporelle (ou cérébrale) sont les deux autres moyens indispensables à la surveillance de ces patients. Le respect d'une ventilation normocapnique et l'absence d'hyperthermie sont deux des principes de cette phase de la réanimation. L'objectif d'une normothermie n'est pas toujours facile à obtenir en pratique et peut entraîner une cascade de traitement : paracétamol puis renforcement de la sédation voire curarisation, rendant le patient très dépendant des soins.

Le Doppler transcrânien est un outil non invasif et reproductible qui permet surtout de juger, comme nous l'avons vu à la phase d'accueil, de la présence d'un flux à résistances élevées (IP > 1,4) témoin d'un flux sanguin cérébral bas. La mesure des flux sylviens [17] ou basilaire [6] et la recherche de flux normaux sont utiles à l'ajustement des thérapeutiques. La présence d'un flux élevé ne permet pas de distinguer entre hyperhémie et spasme.

La $SvjO_2$ et la $PtiO_2$ sont des marqueurs de l'oxygénation cérébrale. La $SvjO_2$, reflet de la différence artério-veineuse en oxygène cérébral, permet de mesurer le rapport entre transport et consommation en oxygène cérébral. La présence du cathéter dans une seule jugulaire en fait un reflet global et peu précis. Une $SvjO_2$ basse (< 55 % à 37 °C) indique toujours un défaut d'apport par rapport à la demande et nécessite un traitement pour rétablir l'équilibre. En revanche, une $SvjO_2$ normale ou élevée n'indique pas l'absence de risque ischémique [41]. La $PtiO_2$ reflète la pression en oxygène du volume de tissu (7 mm^3) entourant la sonde. Elle est généralement localisée en zone frontale droite avec la PIC dans le même écrou. Sa valeur dépend de la microcirculation locale et de la pression artérielle en oxygène (PaO_2). Cette technique a permis de mettre en évidence des épisodes d'hypoxie du tissu cérébral ($PtiO_2$ < 15mmHg) sans trouble de la PPC avec une influence sur le pronostic de ces épisodes [33, 42]. Ces résultats restent à confirmer mais laissent penser que la $PtiO_2$ a un rôle complémentaire dans le traitement des épisodes secondaires de diminution des apports en oxygène. De plus, l'étude des relations entre $PtiO_2$ et PPC apparaît utile pour déterminer la meilleure PPC [43].

La microdialyse cérébrale est une technique qui permet de mesurer la concentration de petites particules (glucose, lactate, pyruvate, glutamate, glycérol...) dans l'interstitium cérébral. La technique consiste à insérer dans le parenchyme cérébral une micropipette fermée d'une membrane à son extrémité. Le soluté perfusé dans cette pipette s'équilibre à travers cette membrane avec le milieu extracellulaire cérébral. Le recueil à la sortie du soluté équilibré avec le liquide extracellulaire cérébral permet de mesurer les concentrations des petites particules désirées. Cette technique, qui autorise une analyse métabolique précise de la situation à un moment donné, a permis de comprendre plusieurs phénomènes physiologiques importants. Par exemple, il existe, en post-traumatique, des situations où le rapport lactate/pyruvate augmente significativement (L/P > 30) sans épisodes ischémiques évidents [44]. Ces travaux ont permis de souligner l'importance de la consommation de glucose et de lactate ainsi que l'équilibre du couple NAD^+/NADH dans les cellules du tissu cérébral. Cette constatation oriente aussi vers l'analyse des troubles de la mitochondrie après traumatisme et pourrait expliquer l'incapacité du tissu cérébral post-traumatique à lutter contre un événement ischémique. Un autre intérêt est la mesure des rapports entre glucose interstitiel et glycémie. Ces recherches ont entraîné un conseil de prudence dans un contrôle trop strict de la glycémie chez les cérébrolésés [45].

L'électro-encéphélogramme (EEG) continu permet de surveiller les éventuelles crises d'épilepsie. Il est recommandé de prévenir les crises, la première semaine post-traumatique, avec de la phénylhydantoïne [14, 15].

Le contrôle de l'osmolarité plasmatique est une règle d'or. Toute baisse de l'osmolarité risque d'augmenter l'œdème cérébral. La mesure biologique régulière des osmolarités sanguine et urinaire (Δ cryoscopique) est souvent utile à la compréhension des phénomènes ioniques fréquents dans cette pathologie (polyurie osmotique, diabète insipide, syndrome inapproprié de sécrétion d'hormone antidiurétique, perte de sel). Le calcul du bilan entrée/sorties permet de faire le point sur les apports en eau et en sel et évite nombre de surcharge hydrosodée importante souvent à l'origine de surcharge pulmonaire et d'hypoxémie [46]

Recherche de la « meilleure » PPC

(*voir* Figure 106-4)

Les rapports de la PPC et du débit sanguin cérébral (DSC) sont dominés par la définition de l'autorégulation pour lequel le débit reste constant autour d'un intervalle de pression allant, en phy-siologie humaine, de 50 à 150 mmHg de PPC définissant ainsi un plateau d'autorégulation (Figure 106-5). Le maintien d'une PPC sur le plateau d'autorégulation indique une relative indé-pendance entre PPC et DSC, ce qui autorise le bon fonctionnement des régulations régionales et, ainsi, une meilleure capacité à limiter les zones ischémiques. L'objectif est donc de maintenir le patient sur son plateau d'autorégulation. Pour se faire, l'uti-lisation de toutes les données des moyens de surveillance mise en place est nécessaire. Le positionnement du patient, sa ventilation, sa température, sa concentration d'hémoglobine, tout peut être utilisé pour équilibrer au mieux le patient et indivi-dualiser le traitement pour que les moyens de surveillance soient les plus équilibrés. Trop baisser la PPC (≤ 50mmHg) peut créer de l'ischémie dans les zones

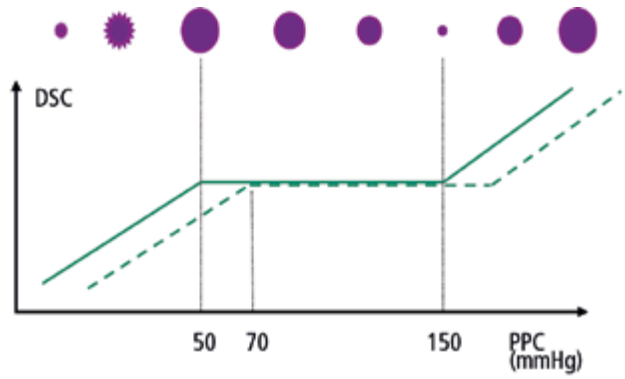


Figure 106-5 Modification du débit sanguin cérébral (DSC) en fonction des variations de pression de perfusion cérébrale (PPC) chez l'homme normal (courbe pleine) et chez le TCG (courbe pointillé). Le plateau d'autorégulation est défini comme la zone de DSC constant pour des variations de PPC. Sur le plateau, le DSC est constant parce qu'il existe une vasoconstriction artériolaire contrecarrant l'effet de l'augmentation de la PPC (vaisseaux stylisés en haut de la figure). Chez le patient traumatisé crânien, le seuil inférieur est souvent déplacé à gauche (ici de 50 à 70 mmHg).

vasogénique. La recommandation générale est donc de maintenir une PPC autour de 60 mmHg mais il est important de comprendre que les moyens de surveillance sont là pour orienter le traitement et individualiser si c'est nécessaire le niveau de PPC. L'utilisation de la PRx, pente de la relation entre PAM et PIC, qui rend compte de l'autorégulation à une PPC donnée, peut être utile pour déterminer la meilleure PPC. Le couplage avec la $PtiO_2$ peut permettre d'améliorer la recherche [43]. La bonne PPC est donc différente pour chaque patient mais peut aussi changer d'un jour à l'autre chez le même patient si les conditions de l'équilibre ont changé.

La PPC sur le plateau n'empêche pas la lutte contre l'HTIC. Une PIC élevée est un signe de compliance cérébrale basse et donc un risque d'engagement inacceptable. Si une PIC supérieure à 20 mmHg est pathologique, un chiffre supérieur à 30 mmHg n'est pas tolérable. La présence d'une telle HTIC impose d'augmenter les moyens de surveillance et d'approfondir les traitements de contrôle : certaines équipes augmentent le niveau de sédation et utilisent alors le thiopental à la recherche des *burst suppression* (plages de tracé plat) à l'EEG ou discutent un volet de décompression. D'autres instaurent un traitement d'hypothermie modérée (33-34 °C) qui permet de diminuer la PIC sous couvert d'un contrôle de l'oxygénation cérébrale ($SvjO_2$ ou $PtiO_2$). Si l'hypothermie précoce et systématique pour tous TCG ne montre pas d'amélioration du pronostic [29], le contrôle de la PIC peut être grandement facilité par le contrôle de la température et les variations de $PaCO_2$ qui en découlent [48].

Même si les moyens mis en place manquent souvent de spécificité et n'empêchent pas des événements ischémiques de se dérouler hors notre contrôle [41, 49], tout ce travail tend à limiter leurs nombres et tâche ainsi de diminuer la mortalité. Notre travail doit s'efforcer de progresser et d'être plus précis pour diminuer la morbidité et la gravité des séquelles.

Limitation des séquelles

Malgré la diversité des atteintes initiales, l'analyse des séquelles post-traumatiques après TCG laisse apparaître quelque chose de commun à tous les survivants : les atteintes frontales et thalamiques. Qu'elles soient cliniques, mises en évidence par un syndrome dysexécutif [désinhibition et/ou dépression avec troubles du comportement [4]) et/ou radiologiques (PET-Scan [50], résonance magnétique (IRM)], ces lésions sont les plus fréquemment retrouvées. Leur physiopathologie n'est pas encore déterminée et de nombreux travaux tentent de les caractériser pour organiser un traitement. Elles peuvent être secondaires, d'origine ischémique, avec ou sans contusion initiale sous-jacente, ou apoptotiques post-traumatiques. Le développement de ces lésions a lieu en réanimation où nous voyons apparaître les atteintes frontales bilatérales aux tomodensitométries successives. Essayer de limiter cette atteinte passe par un renforcement des moyens de surveillance locaux. L'habitude de situer les moyens de surveillance comme la $PtiO_2$ ou la microdialyse dans ces régions frontales avec la PIC devrait nous aider à mieux analyser les événements locaux et prévenir ces atteintes.

Une tâche importante est donc de travailler sur ces régions particulières du cerveau dont les lésions engendrent des handicaps majeurs, gênant considérablement la réinsertion de ces patients et ce d'autant plus qu'ils ne sont pas visibles immédiatement comme un handicap physique.

La réflexion éthique en neuroréanimation a lieu au moment de l'évaluation des séquelles après la période aiguë de prise en charge. Les décisions médicales sont éclairées par les souhaits qu'a pu exprimer le patient avant son traumatisme, souhaits relatés par ses proches. L'analyse de la situation clinique est renforcée par l'IRM et peut conduire à la limitation des soins ou même à privilégier le confort du patient à sa survie éventuelle.

Rééducation

Il est nécessaire d'organiser spécifiquement la rééducation des patients en réanimation. Les atteintes somatiques d'abord : l'hyperspasticité, les rétractions tendineuses ou l'apparition de para-ostéo-arthropathies se font en réanimation. Ces troubles ne sont pas seulement l'apanage des TCG, mais sont fréquents chez eux et limitent considérablement la réinsertion future. L'attention portée en réanimation à ces problèmes est souvent faible alors que l'utilisation de moyens techniques (péridurale de baclofène ou injection musculaire sous échographie de toxine botulique) devrait être facilitée aux médecins formés aux techniques d'anesthésie. La compréhension des phénomènes physiopathologiques à l'origine de ces atteintes doit aussi être mieux analysée pour pouvoir mieux les prévenir.

Des études sur une stimulation précoce du cerveau post-traumatique favorisant la plasticité cérébrale avant l'irréversibilité de certaines atteintes doivent être menées. Hors traumatisme crânien, alléger le plus rapidement possible la sédation en réanimation est démontré comme un facteur diminuant les complications immédiates [51] mais aussi comme autorisant de meilleures récupérations cognitives à long terme [52]. Après TCG, la recherche de stimulation post-sédation (musique, tests...) pourrait influencer la récupération des patients et limiter les séquelles cognitives, favorisant la plasticité cérébrale. La phase de réveil souvent agitée rencontrée après la première période de lutte contre l'œdème est mal étudiée. L'environnement du patient (attaches, alarmes, stress, désorganisation spatiale et temporelle) influe fortement sur le comportement entraînant une augmentation significative des délirium. Il est possible qu'une meilleure attention à l'environnement et des stimulations appropriées des patients TCG, très tôt en réanimation, permette de limiter les troubles cognitifs futurs et favorise la réinsertion de patients. Cette hypothèse est renforcée par certaines études cliniques qui établissent un lien entre durée et intensité des troubles cognitifs du premier mois après traumatisme et devenir cognitif du patient à un an [53].

Conclusion

Comme on peut le voir, les progrès à faire ne peuvent se cantonner à un seul domaine. Le pré-hospitalier (contrôle de la PAS), l'accueil en hôpital spécialisé (pose de la PIC) et l'organisation générale de la chaîne médicale, les moyens de surveillance et les soins en réanimation comme l'attention à l'environnement, la stimulation des patients, tous ces domaines sont touchés et peuvent progresser. Cet effort est indispensable si l'on désire diminuer les conséquences de cette pathologie terrible qu'est le traumatisme crânien grave souvent comparé à une, peu médiatique, épidémie silencieuse [4].

Traumatisme médullaire

Déchoquage

À l'image de la prise en charge du TCG, le principal objectif de la prise en charge du blessé médullaire est de lutter contre l'apparition de lésions secondaires ischémiques aggravant ainsi les lésions primaires traumatiques. La lutte contre l'hypotension et l'hypoxie aggravant l'œdème médullaire est donc la première tâche du réanimateur. Le contrôle de la perfusion et de la ventilation doit donc être continu de la prise en charge dans la rue jusqu'au déplacement du patient vers les examens complémentaires utiles à l'évaluation des lésions. La décision chirurgicale est fréquente, le délai entre traumatisme et décompression de la moelle peut être important mais ne doit en aucun cas différer la mise place des moyens de contrôle des lésions secondaires.

De fait, les mêmes règles s'imposent : pas de différence entre pré-hospitalier et accueil, contrôle strict et continu de la PAM (artère sanglante systématique mise en place en salle de déchocage), abords veineux corrects, recherche d'autres lésions hémorragiques (radios bassin et pulmonaire) et préparation d'un éventuel bloc opératoire en urgence (bilan biologique, groupe, commande de sang). Ces règles sont définies précisément en France depuis 2003 par l'ensemble des sociétés savantes concernées [54].

La première de ces règles est de considérer tout traumatisé comme susceptible d'avoir une lésion médullaire pouvant s'aggraver jusqu'à preuve du contraire. Toute mobilisation du patient, la présence d'une minerve rigide, les règles d'intubation (blocage du rachis sans traction, succinylcholine associée à un hypnotique, compression cricoïdienne autorisée), l'interdiction des curares non dépolarisants pouvant augmenter la mobilité osseuse, tout sera orienté vers les précautions à prendre pour limiter les risques d'aggraver une lésion. Parmi les signes cliniques d'appel, une bradycardie constante et régulière quelle que soit la situation volémique doit faire craindre une atteinte médullaire haute.

Même si une même physiopathologie que les TCG et donc des règles identiques de prise en charge ont été décrites, il semble qu'en pré-hospitalier comme à l'accueil, le contrôle de la pression artérielle soit encore moins bien respectée. Une étude observationnelle menée sur 32 centres français d'accueil (étude IRME) a montré que 75 % des patients blessés médullaires avait au moins un épisode de PA systolique inférieure à 90 mmHg [55]. L'hypotension dépend de l'atteinte du système sympathique mais aussi d'une moins grande attention des intervenants médicaux. Ce contrôle, en dehors de l'expansion volémique nécessaire à toutes situations hémorragiques, doit se faire assez vite avec la noradrénaline, catécholamine la plus appropriée dans ce contexte. Le contrôle des voies aériennes est fondamental pour éviter l'hypoxémie. Les lésions thoraciques sont les plus fréquentes des lésions associées aux lésions médullaires, elles touchent plus d'un patient sur deux en cas d'atteinte dorsale [55]. L'évaluation de ces lésions est bien sûr importante et justifie radiographie pulmonaire et échographie pleurale de débrouillage immédiatement à l'arrivée. Le drainage systématique des épanchements découverts au premier dépistage se fera avant déplacement du patient vers la TDM.

Il est important de comprendre la sensibilité de ces patients aux changements de position. L'absence de réactivité sympathique dans les territoires périphériques sous-lésionnels implique la dysfonction du baro-réflexe et provoque, aux changements de position, des mouvements importants de volume intravasculaire. Les conséquences sont un risque important de chute brutale du retour veineux qui entraîne hypotension artérielle profonde et même arrêt cardiaque brutal par « désamorçage ». La prévention de ces phénomènes passe par la mise en route d'un traitement vasoconstricteur de noradrénaline à doses faibles.

De la même façon, l'atteinte vasomotrice, dont l'importance est, bien sur, liée au niveau de la lésion médullaire, provoque l'impossibilité de la mise en jeu des mécanismes régulant la thermorégulation. La température du patient sera donc surveillée attentivement pour éviter une hypothermie profonde souvent aggravée par l'importance des solutés de remplissage non réchauffés. L'absence de preuve précise d'un effet protecteur de l'hypothermie sur la lésion médullaire nous fait plus craindre les risques hémorragiques et infectieux. La normothermie est donc recherchée.

Évaluation clinique et traitements médicaux

L'évaluation clinique des patients à l'arrivée est extrêmement importante. Elle est indicatrice de l'avenir. Le premier critère pronostique de récupération est le caractère complet ou incomplet de la lésion. Il est important de considérer qu'il existe deux types d'atteinte médullaire différente : l'atteinte incomplète qui va récupérer partiellement dans 90 % des cas quel que soit le niveau lésionnel (70 % déambulation possible à 1 an) et l'atteinte complète dont la récupération, beaucoup moins fréquente, dépend du niveau de l'atteinte. L'atteinte dorsale complète a le pronostic le plus lourd avec seulement 17 % de récupération et 6 % déambulation à 1 an. Les atteintes cervicales et lombaires comptent, elles, 30 % et 56 % de récupération.

L'analyse clinique est donc importante. Le toucher rectal est l'élément le plus important d'appréciation d'une atteinte complète : l'absence de tonus et de contraction volontaire sphinctérienne est un signe d'atteinte des fibres les plus centrales de la moelle et donc d'une atteinte complète. L'impossibilité de mouvements des orteils est aussi un signe de gravité de la lésion pour les mêmes raisons. La recherche des niveaux moteur et sensitif doit aussi être soigneuse pour caractériser la lésion clinique et la comparer à l'atteinte obtenue en imagerie. Il est important d'utiliser un score clinique reconnu obtenu d'après l'examen moteur et sensitif appelé le score ASIA et en déterminant l'un des 5 états (A-B-C-D-E) décrits par Frankel [56] (Figure 106-6). Les états C, D et E autorisent la déambulation. Ceci permet une surveillance individuelle précise mais aussi une uniformisation des évolutions, indispensable à la définition d'objectifs caractérisant l'obtention d'une récupération ou l'effet d'un traitement. L'obtention du score ASIA à l'arrivée est donc très important, son premier intérêt est d'obliger à une évaluation clinique soigneuse.

La définition d'objectifs cliniques précis à atteindre (comme, par exemple, une définition précise de la récupération) est au centre des débats sur les traitements protecteurs [57]. C'est une analyse plus fine de la méthodologie et des objectifs de récupération déclarés par les co-auteurs qui a fait rediscuter les bénéfices et les risques des traitements corticoïdes recommandés pendant un temps [58]. Les sociétés savantes ont décidé qu'il n'y avait pas bénéfice prouvé à ce traitement et que les risques étaient supérieurs aux avantages supposés [54]. Ce traitement n'est donc plus un traitement recommandé.

Un très grand nombre de molécules potentiellement protectrices a été testé sur des modèles animaux : érythropoïétine, NSAIDs, anticorps anti-CD11d, minocycline, progestérone, estrogène, magnésium, riluzole, polyéthylène glycol, atorvastatine, inosine, et pioglitazone [59]. Le problème central est la méthodologie de l'étude clinique avec les problèmes de qualité de prise en charge et de fenêtre thérapeutique. Jusqu'à présent, aucun bénéfice n'a été démontré pour aucun des très nombreux traitements médicamenteux protecteurs testés. Il est d'abord nécessaire d'obtenir une prise en charge optimale de l'ensemble des acteurs de la chaîne médicale avec contrôle de la PAM et délai chirurgical précis pour permettre une éventuelle amélioration pronostic des patients et autoriser une évaluation propre d'un traitement isolé.

Chez les patients traumatisés et paraplégiques, le risque de thrombose veineuse est important. Il est important de prévenir ce risque immédiatement par la prescription de bas à varices avec compressions intermittentes et de prévoir rapidement l'introduction des héparines de bas poids moléculaires.

À la différence de la traumatologie crânienne, les moyens de surveillance continus du tissu médullaire ne sont pas développés et manquent pour comprendre et traiter d'éventuels phénomènes pathologiques. On comprend bien à quel point l'absence presque complète de moyen de surveillance ralentit les progrès. L'échographie, transcutanée pour les vertèbres cervicales ou transœsophagienne pour la moelle dorsale, est une approche prometteuse.

Chirurgie

Il n'existe aucune étude randomisée démontrant l'intérêt de la chirurgie dans les lésions médullaires [60]. Mais les progrès des techniques (laminectomie, types de fixation, chirurgie transcutanée) poussent la plupart des équipes à considérer la chirurgie comme indispensable. Si l'on considère cette chirurgie nécessaire, de nombreux arguments sont en faveur de sa précocité. Ces

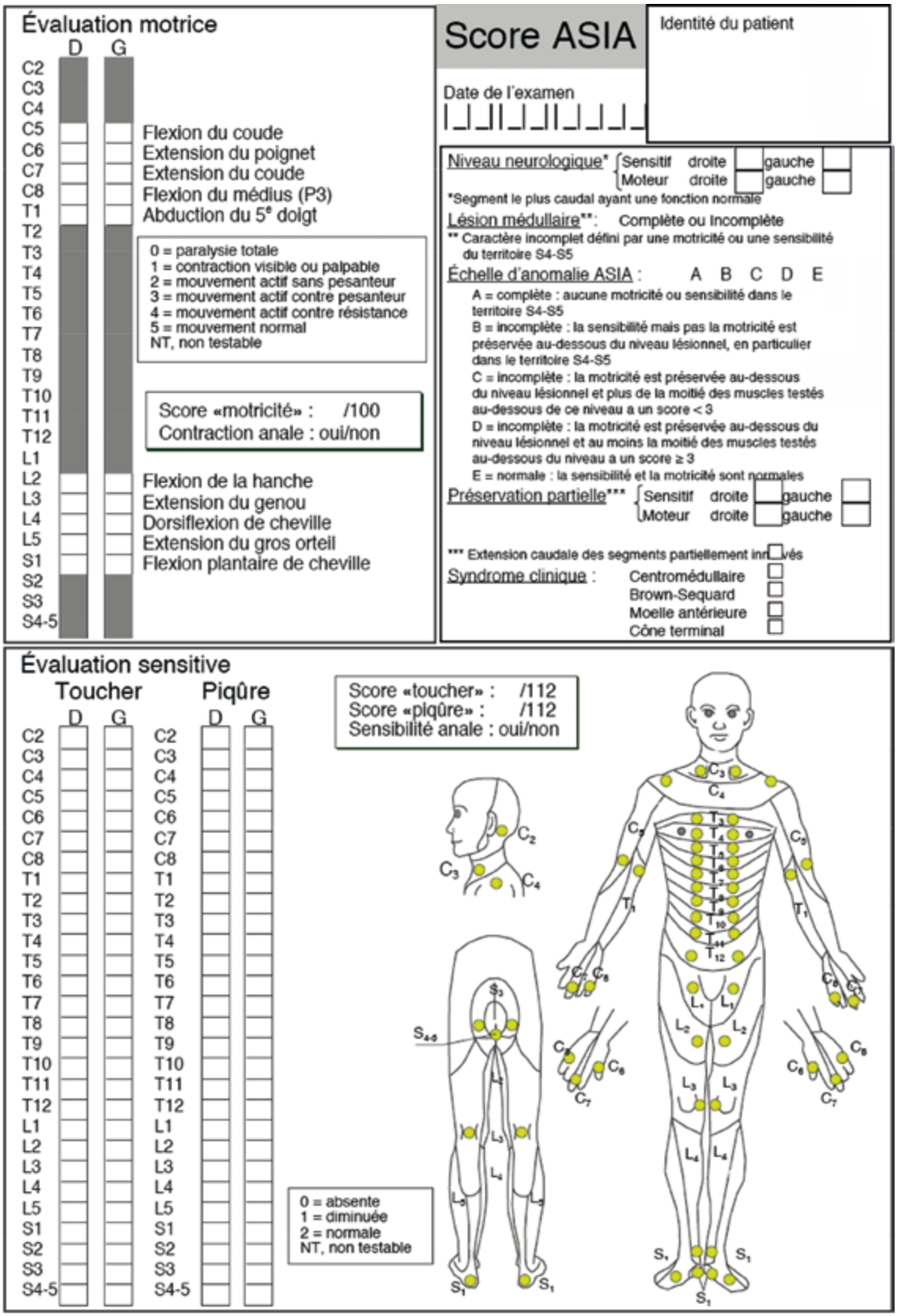


Figure 106-6 Détail du score ASIA à mesurer puis à calculer à l'arrivée du patient traumatisé médullaire avant la chirurgie. Ce score permettra de juger de la progression clinique du patient. Les 5 niveaux définis par Frankel [65] (A, B, C, D et E) sont présentés dans la partie supérieure droite de la figure.

arguments sont la crainte de compléter une atteinte incomplète en atteinte complète, la stabilisation les lésions osseuses autorisant la mobilisation des patients en diminuant les complications (pulmonaires ou décubitus) et l'importance d'une décompression de la moelle traumatique œdématiée pour limiter les lésions secondaires [60]. Néanmoins, à l'image de la chirurgie cérébrale, la logique du raisonnement d'une décompression médullaire devrait faire discuter plus précisément le traitement de la dure-mère.

Si la plupart des équipes reconnaissent l'intérêt du traitement chirurgical précoce, aucun consensus n'existe sur ce que précoce veut dire. La définition de la précocité varie suivant les auteurs de 6 heures à 72 heures post-traumatique [60, 61]. Le grand avantage retrouvé des délais chirurgicaux courts (< 8 heures) est la baisse significative des complications pulmonaires [61]. La limitation de ces complications pulmonaires est un enjeu non négligeable car, même si la mortalité rapportée est toujours assez faible (5 %) [60], les causes pulmonaires apparaissent toujours comme la première cause [62].

Certaines enquêtes observationnelles montrent une récupération neurologique meilleure pour les lésions complètes, même dorsales, quand la chirurgie a lieu les 24 heures post-traumatisme [55]. Ces résultats encouragent l'organisation d'une étude randomisée démontrant l'intérêt de la chirurgie des premières 24 heures [60].

Il est important de ne jamais oublier le risque d'hypotension à chaque changement de position. Après la chirurgie, les changements de position nécessaires au retour en salle de réveil sont à très hauts risques d'hypotension grave ou de désamorçage cardiaque. Le patient est alors très souvent hypothermique et hypovolémique et l'équipe pressée.

En l'absence d'études d'un niveau de preuve élevée, l'ensemble des travaux publiés démontrent qu'il y a très peu de risque à une intervention précoce : mortalité inchangée, moins de complications notamment pulmonaires et risque hémorragique non différent [60, 63]. En revanche, l'intérêt du transfert vers une équipe spécialisée ou l'attente quelques heures de l'arrivée des intervenants compétents semblent réaliste et souhaitable, la précipitation ne peut être confondu avec la précocité [64].

Conclusion

Il reste beaucoup à faire autour des pathologies traumatiques du système nerveux central. Améliorer la prise en charge, tant du point de vue de l'organisation que de la formation individuelle des médecins, en insistant sur l'importance des premières heures et la nécessité, pour tout le monde, d'appliquer et de travailler à partir les recommandations des sociétés savantes [14, 15, 54]. Il est aussi important de faire comprendre qu'aucune molécule ne sera miraculeuse, ni même efficace, sans un travail soigné des équipes médicale et paramédicale et la collaboration forte des spécialistes médicaux concernés : urgentistes, anesthésistes-réanimateurs, neurochirurgiens, neuroradiologues et rééducateurs. La recherche des molécules protectrices ou réparatrices prendra alors tout son sens et pourra, très certainement, limiter les séquelles lourdes que les traumatismes du système nerveux central provoquent à nos patients. Les nombreux progrès scientifiques enregistrés dans le domaine de la compréhension des mécanismes post-traumatiques comme le développement de nouveaux moyens techniques d'investigation laisse augurer les possibilités d'une meilleure réparation du tissu neuronal mais ceci ne se démontrera pas sans l'arrêt de conduites prédictives supposés qui biaisent et ralentissent la mesure des limites de nos traitements.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bernard SA. Nguyen V, Cameron P, et al. Prehospital rapid sequence intubation improves functional outcome for patients with severe traumatic brain injury. A randomized controlled trial. Ann Surg. 2010;252:959-65.
2. Bulger EM, May S, Brasel KJ, et al. Out-of-hospital resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;304:1455-64.
3. Vigué B, Matéo J, Ghout I, et al. Influence de la pose de la PIC dans la mortalité immédiate des patients TCG. Étude PariS-TBI, PHRC 2007. Abstract Sfar; 2011.
4. Vaishnavi S, Rao V, Fann JR. Neuropsychiatric problems after traumatic brain injury: unraveling the silent epidemic. Psychosomatics. 2009;50:198-205.
5. Bulger EM, Nathens AB, Rivara FP, et al. Brain Trauma Foundation. Management of severe head injury: institutional variations in care and effect on outcome. Crit Care Med. 2002;30:1870-6.
6. Geeraerts T, Friggeri A, Mazoit X, et al. Post-traumatic brain vulnerability to hypoxia-hypotension. The importance of the delay between brain trauma and secondary insult. Intensive Care Med. 2008;34:551-60.
7. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from stern head injury. J Trauma. 1993;34:216-22.
8. Jones PA, Andrew PJD, Midgley S, et al. Measuring the burden of secondary insults in head-injured patient during intensive care. J Neurosurg Anesthesiol 1994;6:4-14.
9. Butcher I, Maas AIR., Lu J, Marmarou A, et al. The prognostic value of admission blood pressure in TBI: results from the IMPACT study. J Neurotrauma. 2007;24:293-302.
10. Tazarourte K, Atchabahian A, Tourtier JP, et al. Pre-hospital Transcranial Doppler in severe brain injury: a pilot study. Acta Anaesthesio Scandinav. 2011.
11. Pepe P, Raedler C, Lurie KG, Wigginton JG. Emergency ventilatory management in hemorrhagic states: elemental or detrimental? J Trauma. 2003;54:1048-55.
12. Rouxel JM, Tazarourte K, Le Moigno S, et al. Prise en charge préhospitalière des traumatisés crâniens. Ann Fr Anesth Réanim. 2004;23:6-14.
13. Tazarourte K, Ghout I, Matéo J, et al. L'hypotension pré-hospitalière reste en 2011 un facteur prédictif majeur de mortalité des traumatisés crâniens graves. Étude PariS-TBI, PHRC 2007. Abstract Sfar; 2011.
14. ANAES. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce. Recommandations pour la pratique clinique. Ann Fr Anesth Réanim. 1999;18:1-172.
15. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2007;27:S1-S117.
16. Wisner DH, Victor NS, Holcroft JW. Priorities in the management of multiple trauma. Intracranial pressure versus intraabdominal injury. J Trauma. 1993;35:271-8.
17. Ract C, Le Moigno S, Bruder N, Vigué B. Early transcranial Doppler ultrasound goal-directed therapy for the early management of severe traumatic brain injury. Intensive Care Med. 2007;33: 645-51.
18. MacKenzie EJ, Rivara FP, Jurkovich GJ, et al. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. N Engl J Med. 2006;354: 366-78.
19. Peytel E, Menegaux E, Cluzel P, et al. Initial imaging assessment of severe blunt trauma. Intensive Care Med. 2001;27:1756-61.
20. Kirkpatrick PJ, Chan KH. National neurotrauma society guest book, transcranial Doppler. In: Reilly P, Bullock R, eds. Head Injury. London. 1997;13:244-259.
21. Bouzat P, Fancony G, Declety P, et al. Transcranial Doppler to screen on admission patients with mild to moderate traumatic brain injury. Neurosurgery. 2011;68:1603-10.
22. Bouzat P, Fancony G, Brun J, et al. Detecting traumatic internal carotid artery dissection using transcranial Doppler in head-injury patient. Intensive care Med. 2010;36:1514-20.

23. Seelig JM, Becker DP, Miller JD, et al. Traumatic acute subdural hematoma. Major mortality reduction in comatose patients treated within four hours. N Engl J Med. 1981;304:1511-8.
24. Ehtisham A, taylor S, Bayless L, et al. Placement of external ventricular drains and intracranial pressure monitors by neurointensivists. Neurocrit Care. 2009;10:241-7.
25. Bouhours G, Lehousse T, Mylonas J, et al. Évaluation de la régulation pré-hospitalière et de la prise en charge initiale des traumatisés crâniens graves dans la région des Pays-de-la-Loire. Étude prospective, multicentrique. Ann Fr Anesth Réanim. 2008. 27:397-404.
26. Myburgh JA, Cooper J, Finfer SR, et al. Epidemiology and 12-month outcomes from traumatic brain injury in Australia and New Zeland. J Trauma. 2008;64:854-62.
27. Lobato RD, Gomez PA, Alday R, et al. Sequetial computerized tomography changes and related final outcome in severe head injury patients. Acta Neurochir. 1997;139:385-91.
28. Oertel M, Kelly DF, McArthur D, et al. Progressive hemorrhage after head trauma: predictors and consequences of evoluting injury. J Neurosurg. 2002;96:109-16.
29. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the national acute brain injury study: hypothermia II): a randomized trial. Lancet Neurol. 2011;10:131-9.
30. Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T, et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath diameter for raised intracranial pressure detection: a systematic review and meta-analysis. Intensive care Med. 2011;37:2062-7.
31. Bauer DF, McGwin G, Malton SM, et al. The relationship between between INR and development of hemorrhage with placement of ventriculostomy. J Trauma. 2011;70:1112-7.
32. Vigué B, Ract C, Benayed M, et al. Early $SvjO_2$ in patients with severe brain trauma. Intensive Care Med. 1999;25:445-51.
33. Chang JJJ, Youn TS, Benson D, et al. Physiologic and functional outcome correlates of brain tissue hypoxia in traumatic brain injury. Crit Care Med. 2009;37:283-90.
34. Tilford JM, Aitken ME, Anand KJ, et al. Hospitalizations for critically ill children with traumatic brain injuries: a longitudinal analysis. Crit Care Med. 2005;33:2074-81.
35. Lavinio A, Menon DK. Intracranial pressure: why we monitor it, how to monitor it, what to do with the number ans what's the future? Cur Opin Anaesthesiol. 2011;24:1-7.
36. Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, et al. Early care limitations independently predict mortality after intracerebral hemorrhage. Neurology. 2007;68:1651-7.
37. Creutzfeldt CJ, Becker KJ, Weinstein JR, et al. Do-not-attempt-resuscitation orders and prognostic models for intraparenchymal hemorrhage. Crit Care Med. 2011;39:158-62.
38. Ract C, Vigué B. Comparaison of the cerebral effects of dopamine and norepinephrine in severely head-injured patients. Intensive Care Med. 2001;27:101-6.
39. Daboussi A, Minville V, Leclerc-Foucras S, et al. Cerebral hemodynamic changes in severe head injury patients undergoing decompressive craniectomy. J Neurosurg Anesthesiol. 2009;21:339-45.
40. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al. Australian and New Zealand intensive care society clinical trials group. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. N Engl J Med. 2011;364:1493-502.
41. Coles JP, Fryer TD, Smielewski P, et al. Incidence and mechanisms of cerebral ischemia in early clinical head injury. J Cereb Blood Flow Metab. 2004;24:202-11.
42. Spiotta AM, Stiefel MF, Gracias VH, et al. Brain tissue oxygen–directed management and outcome in patients with severe traumatic brain injury. J Neurosurg. 2010;113:571-80.
43. Jaeger, Lang EW, Czosnyka M, Mehdorn M. Tissue oxygen reactivity and cerebral autoregulation after severe traumatic brain injury. Crit Care Med. 2010;31:267-71.
44. Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, et al. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. J Cereb Blood Flow Metab. 2005;25:763-74.
45. Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL, et al. Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. Crit Care Med. 2006;34:850-6.
46. Robertson CS, Valadka AB, Hannay HJ, et al. Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury. Crit Care Med. 1999;27:2086-95.
47. Nordström CH, Reinstrup P, Xu W, et al. Assessment of the lower limit for cerebral perfusion pressure in severe head injuries by bedside monitoring of regional energy metabolism. Anesthesiology. 2003;98:809-14.
48. Vigué B, Ract C, Zlotine N, et al. Relationship between intracranial pressure, mild hypothermia and temperature-corrected $PaCO_2$ in patients with traumatic brain injury. Intensive Care Med. 2000;26:722-8.
49. Coles JP, Steiner LA, Johnston AJ, et al. Does induced hypertension reduce cerebral ischemia within the traumatized human brain ? Brain. 2004;127:2479-90.
50. Kawai N, Maeda Y, Kudomi N, et al. Focal neuronal damage in patients with neuropsychological impairment after diffuse traumatic brain injury: evaluation using 11C-Flumazenil positron emission tomography with wtatistical image analysis. J Neurotrauma. 2010;27:2131-8.
51. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Dailly interuption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. N Engl J Med 2000;342:1471-7.
52. Jackson JC, Girard TD, Gordon SM, et al. Long-term cognitive and psychological outcomes in the awakening and breathing controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:183-91.
53. Nakase-Richardson R, Yablon SA, Sherer M. prospective comparison of acute confusion severity with duration of post-traumatic amnesia in predicting employment outcome after traumatic brain injury. J Neurol neurosurg Psychiatry. 2007;78:872-6.
54. Edouard A. Prise en charge d'un blessé adulte présentant un traumatisme vertébro-médullaire. Conférence d'experts. Sfar; 2003.
55. Vigué B. Traumastismes vertébromédullaires. Les essentiels. Sfar; 2010.
56. Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, et al. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia or tetraplegia. Paraplegia. 1969;7:179-92.
57. Furlan JC, Fehlings MG, Tator CH, Davis AM. Motor and sensory assessment of patients in clinical trials for pharmacological therapy of acute spinal cord injury: psychometric properties of the ASIA standards. J Neurotrauma. 2008;25:1273-1301.
58. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second national acute spinal cord injury study. N Engl J Med. 1990;322:1405-11.
59. Kwon BK, Okon E, Hillyer J, et al. A systematic review of non-invasive pharmacologic neuroprotective treatments for acute spinal cord injury, J Neurotrauma. 2011;28:1545-88.
60. Furlan JC, Noonan W, David W. et al. Timing of decompressive surgery of spinal cord after traumatic spinal cord injury: an evidence-based, examination of pre-clinical and clinical studies. J Neurotrauma. 2011;28:1371-99.
61. Chipman JG, Deuser WE, Beilman GJ. Early surgery for thoracolumbar spine injuries decreases complications. J Trauma. 2004;56:52-7.
62. Cotton BA, Pryor JP, Chinwalla I, Wiebe DJ, Reilly PM, Schwab CW. Respiratory complications and mortality risk associated with thoracic spine injury. J Trauma. 2005;59:1400-9.
63. Petitjean ME, Mousselard H, Pointillart V, et al. Thoracic spinal trauma and associated injuries: should early spinal decompression be considered? J Trauma. 1995;39:368-72.
64. Paren S, Barchi S, LeBreton M, et al. The impact of specialized centers of care for spinal cord injury on length of stay, complications, and mortality: a systematic review of the literature. J Neurotrauma. 2011;28:1363-70.

TRANSPORT DES MALADES DE RÉANIMATION

107 —

Benoit FANARA, Gaël PITON, Thibault DESMETTRE et Gilles CAPELLIER

Les patients critiques, hospitalisés ou non en réanimation, nécessitent fréquemment un transport médicalisé inter-hospitalier vers un autre plateau technique, ou intra-hospitalier (TIH) pour une procédure diagnostique, thérapeutique ou pour une admission dans une autre unité de soins spécialisée. Concernant le transport inter-hospitalier du patient grave, d'après les données de la littérature et le retour d'expérience, le nombre d'événements indésirables (EI) est peu important, et aucune incidence n'a pu être établie [1]. Leur fréquence serait toutefois supérieure à la fréquence des aggravations constatées dans un service de réanimation [1]. Les patients transportés en inter-hospitalier seraient généralement moins graves que ceux transportés en intra-hospitalier, accompagnés par des équipes médicalisées plus expérimentées, avec une organisation et une gestion du transport mieux coordonnées [1]. Des transports de patients très hypoxiques, parfois réalisés en décubitus ventral sont effectués par des équipes bien entraînées sans survenue d'EI graves [2]. La maîtrise du risque lors du transport inter-hospitalier est passée par le développement d'une culture commune diffusée à travers une standardisation des procédures, permettant un travail en système normé et une homogénéisation des modalités mise en œuvre. En revanche, concernant la prise en charge intra-hospitalière des transports médicalisés du patient critique, l'incidence des EI graves ou mineurs reste élevée malgré l'amélioration des pratiques, et ils représentent un risque significatif pour le patient [3, 4]. L'objectif étant de garantir en permanence que le bénéfice apporté au patient, par la procédure diagnostique ou thérapeutique, soit supérieur au risque du TIH. La reconnaissance institutionnelle de ces risques (effectifs, formation, équipements et architecture) et la mise en place de procédures de sécurisation structurelles (check-list) et organisationnelles associées à des mesures correctrices immédiates (revue de morbimortalité) aiderait à prévenir la survenue et à diminuer la fréquence des complications et leur gravité au cours des TIH [5].

Retentissement physiologique du transport

Le transport retentit sur le patient grave par deux mécanismes principalement.

D'une part, la mobilisation du malade grave lors du transport, les mouvements d'accélération-décélération, la translation d'un plan à un autre, les changements de postures, sont autant de variations positionnelles ayant un retentissement hémodynamique, respiratoire, neurologique, psychologie et algique chez le patient [6, 7, 8].

D'autre part, le changement d'environnement par rapport à l'unité d'origine protectrice, le changement d'équipements (respirateur...), le bruit, la rigidité de la table d'examens, la procédure en elle-même, sont autant de sources d'inconforts supplémentaires [9] et génèrent au patient grave un stress physiologique additionnel [8].

Ces deux composantes doivent être à tout prix prévenues et contrôlées avant et pendant le transport (stabilisation préalable du patient, anticipation de la sédation) pour limiter la survenue de détériorations physiologiques responsables d'EI liés ou non au patient. Une évaluation, une anticipation et une correction de ces risques par un médecin sénior lors de la programmation et/ou lors du transport sont de nature à limiter les EI et à adapter l'équipe de transport.

Définitions et types d'événements indésirables

Les EI peuvent être classés en deux catégories selon leur gravité [3, 4] : en EI mineurs (détérioration physiologique de plus de 20 % par rapport à l'état clinique avant le transport, ou problème dû à l'équipement), et EI graves avec mise en jeu du pronostic vital du patient nécessitant une intervention thérapeutique urgente.

Cependant, les EI peuvent également être catégorisés selon leurs liens de causalité avec la pathologie du patient, l'équipement, l'environnement ou la gestion du transport. La Figure 107-1 illustre les différentes circonstances générant un EI mineur puis un EI grave, et résume les « acteurs » du problème. Néanmoins, il reste difficile de préciser si les modifications physiologiques sont le fait de l'état précaire du patient ou du transport [7, 8, 10, 11].

Les principaux EI graves retrouvés lors du transport du patient de réanimation peuvent alors être d'ordre clinique lié au patient (respiratoire, circulatoire, neurologique), ou lié à une erreur humaine, ou un dysfonctionnement de matériel (Figure 107-2) [3, 4, 7, 12, 13].

L'incidence d'EI (graves ou non) lors du TIH du patient critique peut varier du simple au double [3, 4, 7, 12, 13, 14] selon le lieu de prise en charge, l'équipe accompagnante et l'équipement de transport utilisé, le contexte de l'urgence ou non, les populations de patients étudiées. Il existe donc des facteurs de risque de survenue d'EI qu'il faut clairement identifier pour mettre en place des mesures correctrices efficaces.

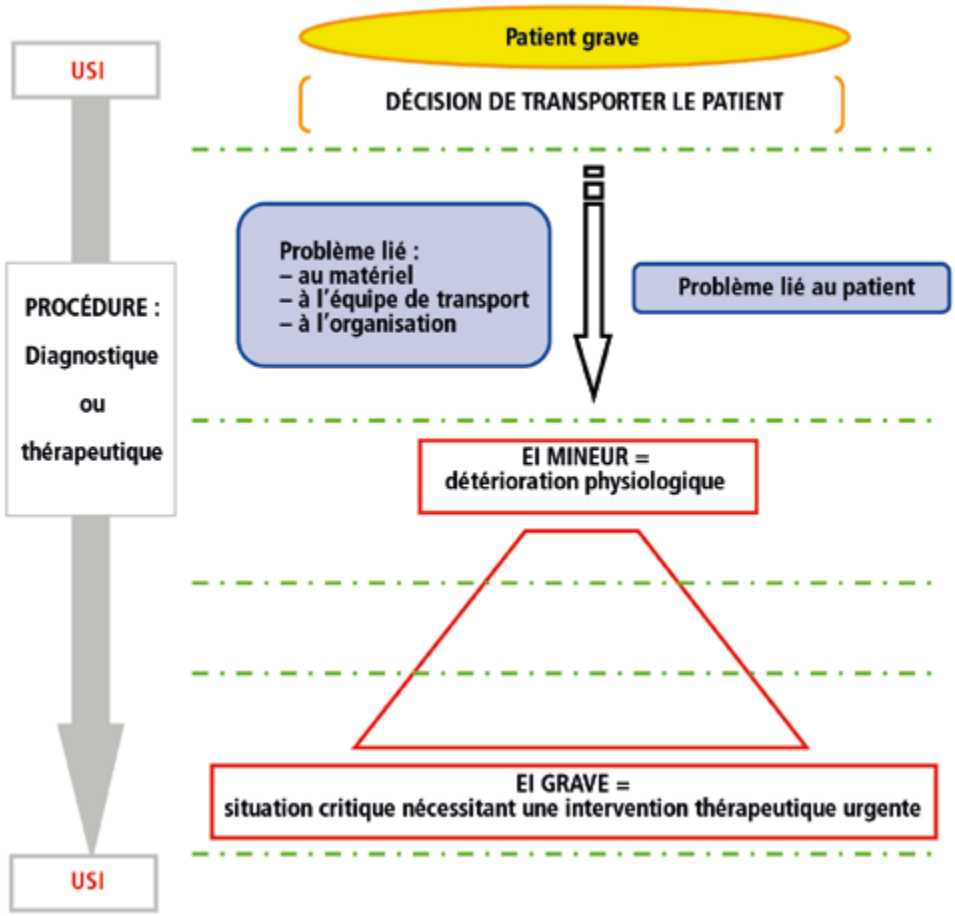


Figure 107-1 Illustration des différentes circonstances générant un EI mineur puis grave lors d'un TIH [5] (*source* : Critical Care).
Vérifications itératives et actions correctrices guidées par une *check-list* avant, pendant et au retour du TMIH.
EI : événement indésirable ; TIH : transport médicalisé intra-hospitalier ; USI : unité de soins intensifs.

Facteurs de risque du TIH

La plupart des facteurs de risque (FDR) retrouvés dans la littérature n'ont pas de support statistique significatif et relèvent le plus souvent du bon sens clinique des auteurs [15]. Néanmoins, ils peuvent être classés en quatre catégories distinctes. Les FDR liés aux matériels de transport, à l'équipe de transport, et à l'organisation du transport sont les plus souvent retenus alors que ceux liés au patient et à sa gravité clinique semblent minimisés [3, 4, 7, 12, 13, 14].

FDR en relation avec le matériel de transport (facteurs techniques)

La ventilation mécanique est le premier équipement pourvoyeur d'EI (méconnaissance des réglages du ventilateur de transport, réserve insuffisante en oxygène, paramètres de VM inadéquate, obstruction et déplacement de la sonde d'intubation, extubation accidentelle, panne d'alimentation en électricité, état d'agitation ou désadaptation du ventilateur) [3, 12, 13]. Les drainages, lignes de monitorage ainsi que le nombre de perfusions (tubulures), de pousse-seringues électriques [4], et la sédation [13] (initiation, entretien, modification) sont également fréquemment retenus comme FDR en relation avec l'équipement du malade. L'absence de vérification de la fonctionnalité des alarmes des appareils de transport et leur non-ajustement (selon le malade, la pathologie, les conditions de transport et la destination) conduisent à une détection tardive des EI mineurs conduisant à des EI graves. Malgré des progrès réalisés (moniteur patient pouvant être utilisé en transport, connexion permanente entre la centrale de monitorage et le malade en transport), les équipements de transport n'offrent pas toute l'ergonomie nécessaire le plus souvent.

FDR en relation avec l'équipe de transport (facteurs humains)

Les TIH comportent le plus souvent une équipe comprenant un médecin junior ou sénior [3, 4, 7, 12, 13, 14]. Le manque d'entraînement de l'équipe de transport et donc leur manque de vigilance sont souvent mis en cause [12], ainsi l'incidence des

EI est inversement proportionnelle à l'expérience du médecin (junior versus sénior) [4]. En revanche, Lahner [3] ne retrouve pas de majoration des EI entre le groupe des juniors et des séniors. Souvent réservé aux médecins les moins expérimentés, une évaluation par un médecin sénior avant le transport doit permettre d'adapter l'équipe de transport aux risques encourus par le patient.

FDR en relation avec l'organisation du transport et l'indication (facteur collectif)

La majorité des EI en relation avec l'équipement ou l'organisation du TIH surviennent pendant le transfert de l'USI vers des procédures diagnostiques radiologiques et le bloc opératoire [12, 13]. La communication, la coordination entre l'unité de soins intensifs et le lieu de réception ou d'origine est capitale pour réduire les temps d'attente et donc la durée du TIH [12], le délai d'attente pourrait favoriser la survenue de complications comme l'hypothermie [7]. La programmation rapide d'un TIH dans le contexte de l'urgence favorise les EI en relation avec la précipitation dans l'organisation du transport [12]. L'accueil de malades graves doit être prévu dans les structures d'explorations (radiologie, IRM, explorations fonctionnelles) par une prise en compte lors de leurs constructions des besoins spécifiques (prises électriques, raccord oxygène, supports mobiles, accès à la tête du patient...).

FDR en relation avec le patient (instabilité clinique = facteur patient)

Près de la moitié des EI survient lorsque le TIH est réalisé dans la période de l'admission initiale et de la rapide évolution du malade, ou d'une déstabilisation récente du patient [3, 12]. La gravité clinique du patient est fréquemment identifiée comme FDR : le nombre de pousse-seringue, et notamment le recours aux catécholamines [3] ainsi qu'à une PEP [9, 14], le contexte de l'urgence (instabilité du patient) [3, 4] conduisent à augmenter le risque de survenue d'EI lors d'un TIH.

Un grand nombre de FDR relatifs à l'équipement ou à la gestion humaine ont été mis en évidence, toutefois l'origine des EI est le plus fréquemment multifactorielle [12]. Il est évident qu'un patient grave requérant un conditionnement conséquent sera à haut risque de détérioration physiologique en relation avec le matériel (facteur technique) et/ou son état clinique (facteur patient), sans compter les facteurs collectifs et humains qui peuvent également interférer [16].

Effets secondaires du TIH

Le TIH est suspecté de favoriser la survenue d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) [17], imposant une recherche active de PAVM dans les jours qui suivent un TIH. Cependant, les patients qui doivent avoir un TIH pour une procédure diagnostique ou thérapeutique sont fréquemment les plus fragiles et de fait plus à risque de développer également une PAVM. Une dégradation de la fonction respiratoire peut également être observée au décours d'un TIH. Cependant, la morbidité engendrée par le TIH, la durée d'hospitalisation, les séquelles neuropsychologiques, la surmortalité induite ou non, restent des éléments encore mal documentés.

Moyens de prévention

Le TIH fait l'objet de recommandations spécifiques internationales, celles-ci se basent essentiellement sur le retour d'expériences, et l'avis d'experts [6, 15, 18, 19, 20]. Les collèges et sociétés savantes de réanimation ou médecine d'urgence définissent tous un schéma quasiment identique de prise en charge du patient grave lors du TIH, de façon à améliorer son confort et sa sécurité. Le plan d'action fréquemment proposé est : une stabilisation préalable du patient avec des objectifs adaptés au malade, une coordination et communication minutieuse entre professionnels, une formation et une expérience adaptées au type de TIH (malade sous contrepulsion intra-aortique ou sous circulation extracorporelle par exemple). L'équipement doit être dimensionné au transport et permettre un continuum de soins et de surveillance pendant le TIH. Une fiche de recueil comportant, l'indication du TIH, le statut du patient avant, pendant et après le TIH fait partie intégrante du dossier. Ces recommandations suggèrent également qu'une évaluation des pratiques soit régulièrement entreprise pour évaluer la qualité de la prise en charge du patient critique lors du TIH et analyser la survenue d'EI. Des recommandations plus spécifiques concernent le TIH du traumatisé crânien sévère [18]. Plusieurs auteurs ont retrouvé des facteurs « protecteurs » ayant démontré une efficacité dans la limitation des EI tels que : les vérifications itératives du patient et du matériel pendant le TIH [12], un conditionnement minutieux du patient et une sédation adaptée [12, 13], une escorte spécialisée et expérimentée [4, 12], l'utilisation correcte des protocoles de TIH [4, 12, 14], et la présence des unités de procédures diagnostiques et thérapeutiques à proximité immédiate du service d'urgence ou de réanimation [4, 12].

Expérience tirée du transport inter-hospitalier

Le TIH doit être considéré comme un transport inter-hospitalier secondaire, afin que la prise en charge des patients graves soit conduite de la même façon [16, 21]. Dans le cadre du transport inter-hospitalier, quels que soient la gravité et le nombre de défaillances d'organes, le transfert du patient est sécurisé pourvu que l'équipe accompagnante soit expérimentée et l'équipement adapté au transport du malade [2, 22]. En inter-hospitalier comme en intra-hospitalier, le niveau de preuve des FDR mis en évidence est faible [22, 23], malgré tout en inter-hospitalier, il ressort que les FDR liés au patient interviennent peu [1] ; la maîtrise du risque passerait alors principalement par un meilleur contrôle des facteurs en relation avec l'organisation, l'équipement adapté et l'équipe en charge du transport [1, 22]. Le transport inter-hospitalier a été le premier à faire sa révolution : en préconisant une stabilisation préalable du patient et un transport réalisé par des équipes spécialisées [24].

Utilité du TIH : indication du TIH et évaluation du rapport bénéfice-risque

L'analyse bénéfice-risque du TIH doit être réalisée au préalable et inscrite dans le dossier médical du patient, ce qui pourrait revêtir un caractère médicolégal en cas de complications. D'autre part, en dehors des situations d'urgence, l'information du malade et de la famille fait partie des règles de bonnes pratiques et permettent aux visiteurs et à l'équipe soignante d'organiser les visites, la dispensation des nouvelles et l'expectation des informations tirées de l'examen. Le bénéfice apporté par le transport d'un malade, son intérêt dans les modifications diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques du patient grave doit être évalué avec la plus grande attention. En effet, un changement de prise en charge dans les 48 heures suivant la procédure diagnostique n'intervient que dans 24 à 39 % des cas [25]. Le développement des technologies [26] permettant des procédures diagnostiques (échographie, tomodensitométrie, endoscopie) et/ou thérapeutiques (trachéotomie, gastrostomie percutanée, laparoscopie, chirurgie) au lit du patient, contribue à diminuer l'exposition du patient aux risques du transport, habituellement nécessaire pour réaliser ces procédures à l'extérieur d'une unité de soins intensifs. Néanmoins, certains examens complémentaires ou gestes spécialisés nécessitant une structure plus lourde (imagerie par résonance magnétique, radiologie interventionnelle, bloc opératoire) restent indispensables. Le TIH et son retentissement sur le patient ne peuvent donc être évités en permanence.

Stabilisation et préparation du patient grave avant le TIH

Il faut faire une évaluation précise, par un sénior, de l'état clinique du patient avant le départ pour un TIH. Le facteur patient, si celui-ci a été préalablement stabilisé et correctement préparé, paraît peu intervenir directement dans les EI du TIH [3, 4, 12, 27]. Par exemple, le patient doit être porteur d'un bracelet d'identification, avec au minimum un abord veineux perméable (voie des injections urgentes bolus ou du produit de contraste) et, si nécessaire, une voie d'abord supplémentaire est spécifiquement dédiée aux amines. Les voies d'abord (centrales ou périphériques) doivent être propres et solidement fixées. Les pousse-seringues électriques doivent être identifiés et la quantité des thérapeutiques adaptée à la durée du TIH. La simplification du nombre d'abords vasculaires, lignes de perfusions et de solutés fait partie de la pratique de nombre d'anesthésistes-réanimateurs au bloc opératoire par exemple. Les cordons d'alimentation électrique doivent être présents durant le transport. Chez les patients nécessitant un contrôle strict de la $PaCO_2$, un prélèvement artériel devra être réalisé avant le TIH afin de mesurer le gradient $PaCO_2$ et $EtCO_2$. La pression du ballonnet du dispositif intratrachéal doit être vérifiée avant et au retour du TIH. Le monitorage de la pression de perfusion cérébrale doit être poursuivi au cours du transport chez les patients neurologiques, et leur position optimale doit être poursuivie pendant le TIH [20].

Anticipation – organisation – planification du TIH

L'anticipation est l'un des mots clés de la prise en charge du patient grave lors d'un TIH [6, 15, 19].

Devancer une éventuelle dégradation du patient (conditionnement supplémentaire avant transport), prévoir une réserve en oxygène et un nombre de personnes suffisant pour le transport et le transfert, vérifier que l'équipe et le lieu d'accueil du patient sont opérationnels (aspiration murale, défibrillateur, prolongateurs électriques, espace suffisant pour mobiliser le malade avec l'effectif de transport) et prêts à recevoir le patient dans les meilleures conditions, sont autant de pré-requis indispensables. Lors du TIH du patient de réanimation de nombreuses complications liées à l'équipement ou à la gestion humaine et collective sont prévisibles [4, 12, 27]. L'horaire, le lieu de rendez-vous, la durée d'immobilisation du patient, la connaissance du circuit emprunté et de l'accessibilité des couloirs et des ascenseurs en privilégiant le chemin le plus court et le plus sécurisé doivent être précisés et vérifiés avant le TIH. Enfin, le service d'accueil est prévenu de l'arrivée imminente du patient [20].

Compétence des équipes de TIH

Quatre-vingt-trois pour cent des EI sont la conséquence d'une erreur humaine [12]. Une formation initiale et régulière devrait être obligatoire pour l'ensemble des personnels assurant les TIH à la fois sur le fonctionnement et la surveillance des matériels utilisés (ventilateur, moniteur multiparamétrique, défibrillateur...). L'appréciation du risque et les modalités liées au TIH sont sous la responsabilité du médecin sénior en charge du patient. L'équipe de TIH d'un patient à risque vital doit être composée au minimum d'un médecin expérimenté et d'une personne formée au TIH. Une procédure d'appel à l'aide pour un renfort médical et/ou infirmier doit être disponible et connue de tous en cas de problème lors du TIH. Un perfusionniste ou équivalent qualifié doit faire partie de l'équipe de TIH lorsque le patient est sous circulation extracorporelle. Chez le patient sous ventilation mécanique, la principale prévention du risque repose sur la compétence du médecin transporteur qui assure : la gestion des voies aériennes supérieures (sécurisation et position référencée de la sonde d'intubation) [12, 15], l'adéquation des paramètres du respirateur au patient (testés au préalable avant le départ : FiO_2, PEP, fréquence respiratoire, monitorage du VTe, alarmes des pressions d'insufflation et déconnexion) [3, 6, 15, 18, 19], l'estimation d'une quantité d'oxygène suffisante pour toute la durée du transport avec 30 min de réserve [6, 15, 18, 19] (sachant que les respirateurs pneumatiques requièrent au moins 50 bars pour délivrer un volume courant, et que l'autonomie d'une bouteille de 1 m^3 avec des respirateurs à turbine en oxygène pur peut être inférieure à 30 minutes [13]) (Tableau 107-I), l'utilisation d'une aspiration portable ou disponible dans l'unité de réception [6, 18], le monitorage de l'$EtCO_2$ et interprétation du capnogramme [3, 6, 15, 18, 19], et l'optimisation de la sédation voire la curarisation du patient en fonction de son état clinique pour prévenir toute désadaptation avec le respirateur [18, 19].

Tableau 107-I Calcul du temps restant selon le volume résiduel d'une bouteille d'oxygène.

1. Connaître le volume (V) de la bouteille d'oxygène
2 Relever le nombre de Bar (P) mesurés sur le manomètre de la bouteille
3 Multiplier le volume par le nombre de Bar = volume en oxygène disponible
4 Diviser par le volume par minute délivré par le respirateur selon FiO_2 administrée (= temps restant en minute)

Exemple : bouteille d'oxygène de 5 litres, contenant 100 bars d'oxygène, respirateur délivrant 8 L/min, FiO_2 50 %
500 / 8 = 62,5 min en FiO_2 100 %, soit 62,5 × 2 = 125 min en FiO_2 50 %

Attention : les respirateurs pneumatiques requièrent au minimum 50 bars pour délivrer un volume courant, et prévoir 30 minutes supplémentaires de sécurité avec les respirateurs à turbines en oxygène pur

Matériels de transports adaptés [20]

Il faut un matériel dédié au TIH et identifié au niveau d'une structure de soins, d'un service ou d'un pôle. Le choix de l'équipement doit prendre en compte son encombrement et son autonomie. Un sac d'intervention d'urgence (procédure de maintenance et de vérification disponible) doit accompagner le patient lors de tout TIH.

Le monitorage minimum durant un TIH comprend la surveillance de la fréquence cardiaque électrocardioscopique, de l'oxymétrie de pouls et de la pression artérielle non invasive. Les principaux paramètres monitorés doivent être couplés à des alarmes dont le réglage doit être adapté à chaque patient. Chez le patient non ventilé, la fréquence ventilatoire doit être surveillée à intervalles réguliers, au mieux par un monitorage adapté. Chez le patient ventilé, le monitorage de l'$EtCO_2$ est recommandé pour les patients ayant une souffrance neurologique et pour ceux nécessitant un contrôle strict de la $PaCO_2$.

La ventilation manuelle au ballon autoremplisseur lors d'un TIH doit être évitée et n'être utilisée qu'en cas de panne du ventilateur. La ventilation mécanique a montré sa supériorité en termes [28] : d'oxygénation, constance des volumes courants délivrés, et régularité des cycles respiratoires par rapport à la ventilation manuelle. Cependant, l'analyse sur banc d'essai de plusieurs respirateurs de transports [29] révèle leur infériorité par rapport à un respirateur de réanimation, notamment à cause de la disparité de leur fonction trigger, du volume trappé, et leur difficulté à maintenir un volume courant. Ainsi, les performances réelles du ventilateur de transport utilisé doivent être connues de l'utilisateur puisque le choix du ventilateur influencera les possibilités d'adaptation du malade et le recours à une sédation plus ou moins forte. Il en existe trois catégories : ventilateur basique (mode VC, PEP, monitorage réduit), ventilateur intermédiaire (mode VAC, PEP, réglage du débit ou I/E, spirométrie expiratoire), ventilateur haute performance (modes volumétriques, barométriques dont VS-AI-PEP, large plage de réglage de la FiO_2, réglage du débit d'insufflation, triggers performants, spirométrie expiratoire, au mieux, compensation de la compliance du circuit et mode VNI). La performance, le monitorage et les alarmes du ventilateur doivent donc être adaptés à la pathologie du patient. Par exemple pour un patient très hypoxémique (SDRA), il faudra privilégier un ventilateur haute performance, et chez un patient nécessitant un contrôle strict de la $PaCO_2$ utiliser un ventilateur intermédiaire ou haute performance. De plus, afin de vérifier la bonne tolérance de la ventilation délivrée par le ventilateur de transport et la stabilité du malade, le ventilateur de transport doit être branché sur le patient, cinq à dix minutes avant le départ réel de la chambre, sur les gaz muraux et l'alimentation du secteur. Le monitorage de la ventilation par le ventilateur de transport doit comporter au minimum la surveillance de la pression d'insufflation avec affichage de la pression de pic ainsi que la spirométrie expiratoire. L'analyse de la phase expiratoire du capnogramme et/ou de la spirométrie peut être une aide à l'identification immédiate de certaines complications de la ventilation au cours du transport comme l'auto-extubation. Enfin, pour tous les patients ventilés lors d'un transport qui va durer ou chez ceux particulièrement à risque, il faut pouvoir disposer immédiatement d'un système d'aspiration, au mieux sous la forme d'un appareil électrique autonome portable. Si un drainage aspiratif est en place et nécessaire (pneumothorax alimenté, pas de tolérance de l'interruption de l'aspiration avant le départ), il sera poursuivi pendant le transport, l'aspiration murale remplacera le système portable à destination.

Sur le plan cardiocirculatoire, un dispositif de mesure invasive et continue de la pression artérielle doit être utilisé lors du TIH si le patient est traité par des agents vaso-actifs et/ou en cas d'instabilité hémodynamique et s'il bénéficie déjà d'un tel monitorage dans son unité d'hospitalisation. Un stimulateur–défibrillateur doit être facilement accessible au cours du transport. Si le patient est dépendant d'un pacemaker externe, les seuils de celui-ci doivent être impérativement adaptés et vérifiés comme l'état de charge de la batterie. Un pacemaker externe de rechange doit être impérativement disponible pendant le transport. En présence d'électrodes de stimulation péricardiques temporaires, un stimulateur de transport doit être impérativement connecté.

Les EI en relation avec une panne électrique (batteries déchargées) du monitorage cardiorespiratoire, respirateur, ou pousse-seringue sont fréquemment retrouvés [4, 12, 13], les recommandations en vigueur se portent sur le choix de batteries de nouvelles générations de grande capacité (batteries lithium), la maintenance et la traçabilité du matériel, la mise en charge continue, une alerte sonore en cas de faible autonomie, et la connexion aux prises murales du matériel de transport dès que possible [6, 15, 19].

Standardisation des pratiques – protocole spécifique de prise en charge du TIH

Il existe des recommandations nationales et internationales récemment réactualisées par les collèges de réanimations et médecine d'urgence, permettant d'apporter aux cliniciens des principes généraux sur les bonnes pratiques du TIH [6, 15, 18-20]. Ces recommandations sont une première avancée dans l'amélioration de la sécurité et du confort du patient pendant le TIH, et leurs diffusions semblent porter leurs fruits, puisque l'incidence globale des EI (mineurs et graves) évaluée sur les TIH de la dernière décennie [7, 12-14] tend à diminuer. Cependant, l'incidence spécifique des EI graves n'est pas satisfaisante et met en évidence que le risque persiste [3, 4]. D'autres moyens de prévention doivent donc être instaurés [5].

Des protocoles inadéquats de prise en charge du patient lors du TIH associés à la précipitation et l'inattention des équipes de transport, ceci conduisant probablement à la non-observance des procédures préconisées pour les TIH. L'intérêt des vérifications itératives de l'équipement, du patient pendant le TIH, et du suivi des protocoles mis en place pour limiter les EI est fréquemment souligné [12]. L'utilisation d'une liste systématique pour la préparation rapide du patient au TIH devrait être généralisée [5].

Contrôle ultime et vérifications systématiques – *check-lists*

Des protocoles de prise en charge trop généraux ou à l'opposé trop exhaustifs participent à la déviance ou à la migration des pratiques de la gestion du malade critique lors du TIH [21, 27]. De plus, la survenue d'un accident est en général précédée par des événements de moindre gravité qui ont été négligés. Leur survenue est la conséquence de l'association d'erreurs ou de défaillances humaines, individuelles ou collectives, et d'erreurs latentes ou erreurs système, liées à l'organisation et à la structure des unités de soins. La prochaine étape pour diminuer la morbimortalité du TIH doit conduire à une méthode amenant à la stricte observance des recommandations émises [4, 23, 27].

L'anesthésie s'est déjà inspirée des méthodes d'évaluation en vigueur, et des normes de sécurité dans l'industrie électronucléaire ou l'aviation civile. L'utilisation systématique d'une check-list au bloc opératoire a permis une réduction significative du taux de mortalité et des complications postopératoires [30]. L'utilisation d'une liste de contrôle et récapitulative des points primordiaux à vérifier avant, pendant, et après le TIH, aiderait à renforcer l'adhérence aux recommandations et améliorer encore la prise en charge du TIH [4, 6], notamment parce que 91 % des EI sont limités grâce au *rechecking* [12]. Cette *check-list* d'application pratique et immédiate pour le TIH au sein d'une unité de soins intensifs doit comporter une liste des principaux points et étapes indispensables à entreprendre avant, pendant et au retour du transport [5]. Cette *check-list* rapide (Tableau 107-II) et pratique des points de contrôles ultimes et systématiques réalisés avant et après chaque mobilisation du patient grave, comprend : 1) une systématisation des tâches avant chaque transport, puis 2) un contrôle du patient et du matériel après chaque mobilisation du patient, focalisé sur les points essentiels selon une méthode de systématisation (ABCDEF) [5]. Sa réalisation peut être effectuée rapidement au lit du patient notamment lorsque le transport est décidé dans le contexte de l'urgence. Son appropriation par les équipes infirmières et médicales mais aussi par les brancardiers et les équipes à l'accueil du TIH (radiologie, bloc opératoire) devient aussi une étape déterminante dans son application et la qualité des résultats. Un apprentissage par simulation semblerait adapté pour implémenter et valider l'acquisition des compétences de transport de malades graves.

Conclusion

Le bon sens clinique et l'analyse de la balance bénéfice-risque sont pour l'instant les seuls guides pour décider d'un TIH. Le patient sédaté, hémodynamiquement instable, sous ventilation mécanique, préparé et accompagné par une équipe inexpérimentée

Tableau 107-II *Check-list* rapide pour TIH du patient grave (d'après [5]) (avec l'aimable autorisation de *Critical Care*).

Contrôle systématique AVANT chaque transport du patient	
Équipement / conditionnement du patient	
Dossier patient, étiquettes patient, demande d'examen remplie	☐
Conditionnement et matériels adaptés à la procédure (IRM)	☐
Réserves en médication, O_2 et électrique suffisantes pour le transport	☐
Respiration : – intubation sécurisée, en place à la radiographie thoracique (distance à l'arcade dentaire = …… cm) – ventilation mécanique ajustée au patient (alarme et monitorage du volume courant et pression d'insuflation, trigger)	☐ ☐
Matériels d'intubation, ballon auto-remplisseur + valve + masque facial, aspiration portable + sondes d'aspirations, SpO_2, $EtCO_2$, bouteille d'O_2 et tuyaux adaptés	☐
Circulation : – voies veineuses isolées et sécurisées (injection rapide, voie des amines) – drogues (d'urgences, sédation, analgésie, curarisation), solutés de remplissage – alarmes ajustées et activées (ECG, PIA)	☐ ☐ ☐
Lignes, câbles, drainages (thorax sur valve de Heimlich, abdomen, vessie) non clampés, fonctionnels, sécurisés, libérés (= pas de croisement) et mobilisables	☐
Équipe de transport	
Un minimum de 3 personnes est nécessaire (incluant un médecin expérimenté et connaissant l'histoire du patient)	☐
Organisation du transport	
Confirmation de l'horaire de la procédure	☐
Trajet emprunté libre, ascenseurs et service d'accueil disponibles	☐
L'équipement de soins continus sur les lieux de la procédure est opérationnel (alimentation O_2, électrique, respirateur, aspiration) avec contrôle ultime lors de la connexion murale	☐
Stabilité clinique du patient	
Conditionnement du patient adapté à sa situation clinique : – respiration (intubation orotrachéale, drain thoracique, synchronisation avec la VM…) – circulation : hémodynamique optimisée (volémie, amines vasopressives), hémostase	☐ ☐
Statut neurologique : pupilles, CGS, pression intracrânienne	☐
Sédation – analgésie – curarisation – hypothermie : prévention et anticipation	☐
Fractures stabilisées, brûlures et plaies protégées	☐
Tête proclive si possible (prévention HTIC et PAVM)	☐
Contrôle systématique APRÈS chaque mobilisation du patient	
A *Airways* = intégrité du circuit de ventilation (intubation en place et connectée, tuyaux du respirateur, alimentation O_2) **B** *Breath* = auscultation bilatérale, pression d'insufflation, spirométrie, SpO_2, $EtCO_2$ **C** *Circulation* = analyse du tracé ECG, prise de TA et isoler la voie d'injection **D** *Disconnect* = brancher alimentation O_2 et électrique sur prises murales *Drainage(s)* = déclampé(s), déclive(s) (sauf DVE), fonctionnel(s), et visible(s) **E** *Eyes* = moniteur cardiotensionnel visible par l'équipe de transport **F** *Fulcrum* = contrôler les points d'appuis **Anticiper et corriger rapidement toutes détériorations physiologiques du patient**	

est une situation particulièrement à risque. La préparation et la gestion du TIH d'un patient critique sont des étapes cruciales puisqu'elles ont une influence directe sur le pronostic à court et moyen termes du patient. La charge de travail occasionnée par un transport (préparation au départ, installation au retour) n'est pas quantifiée, elle doit être prise en compte dans le dimensionnement des effectifs afin de permettre une gestion sécuritaire de l'environnement du malade. Après stabilisation physiologique préalable du patient critique, les facteurs techniques, organisationnels et humains, doivent être les premières cibles de prévention primaire des EI du TIH. La création d'une base de données de la surveillance des TIH permettrait de mesurer l'ampleur du problème car aujourd'hui il existe certainement une sous-déclaration des EI. Maîtriser le risque du TIH suppose des actions cor-rectrices au niveau de l'ensemble des causes, ainsi l'organisation du TIH doit faire l'objet d'une procédure institutionnelle. Il est attendu, à travers l'utilisation généralisée de check-list et un véri-table plan de formation des équipes (exercices de simulation), un gain de sécurité pour le TIH et une réduction durable des risques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fan E, MacDonald RD, Adhikari NK, et al. Outcomes of interfacility critical care adult patient transport: a systematic review. Crit Care. 2006;10:R6.
2. Uusaro A, Parviainen I, Takala J, Ruokonen E. Safe long-distance interhospital ground transfer of critically ill patients with acute severe unstable respiratory and circulatory failure. Intensive Care Med. 2002;28:1122-5.
3. Lahner D, Nikolic A, Marhofer P, et al. Incidence of complications in intrahospital transport of critically ill patients--experience in an Austrian university hospital. Wien Klin Wochenschr. 2007;119:412-6.
4. Papson JP, Russell KL, Taylor DM. Unexpected events during the intrahospital transport of critically ill patients. Acad Emerg Med. 2007;14:574-7.
5. Fanara B, Manzon C, Barbot O, et al. Recommendations for the intra-hospital transport of critically ill patients. Crit Care. 2010;14:R87.
6. Minimum standards for intrahospital transport of critically ill patients. Emerg Med (Fremantle). 2003;15:202-4.
7. Gillman L, Leslie G, Williams T, et al. Adverse events experienced while transferring the critically ill patient from the emergency department to the intensive care unit. Emerg Med J. 2006;23:858-61.
8. Stevenson VW, Haas CF, Wahl WL. Intrahospital transport of the adult mechanically ventilated patient. Respir Care Clin N Am. 2002;8:1-35.
9. Tice P. Intrahospital transport of critically ill adults: potential physiologic changes and nursing implications. Focus Crit Care. 1991;18:424-8.
10. Szem JW, Hydo LJ, Fischer E, et al. High-risk intrahospital transport of critically ill patients: safety and outcome of the necessary "road trip". Crit Care Med. 1995;23:1660-6.
11. Insel J, Weissman C, Kemper M, et al. Cardiovascular changes
12. Beckmann U, Gillies DM, Berenholtz SM, et al. Incidents relating to the intra-hospital transfer of critically ill patients. An analysis of the reports submitted to the Australian incident monitoring study in intensive care. Intensive Care Med. 2004;30:1579-85.
13. Damm C, Vandelet P, Petit J, et al. Complications durant le transport intra-hospitalier de malades critiques de réanimation. Ann Fr Anesth Réanim. 2005;24:24-30.
14. Shirley PJ SS. Clinical and organisational problems in patients transferred from the intensive care unit to other areas within the hospital for diagnostic procedures. Br J Anaesth. 2001;87:346-7.
15. Warren J, Fromm RE Jr, Orr RA, et al. Guidelines for the inter- and intrahospital transport of critically ill patients. Crit Care Med. 2004;32:256-62.
16. Smith I, Fleming S, Cernaianu A. Mishaps during transport from the intensive care unit. Crit Care Med. 1990;18:278-81.
17. Bercault N, Wolf M, Runge I, et al. Intrahospital transport of critically ill ventilated patients: a risk factor for ventilator-associated pneumonia - a matched cohort study. Crit Care Med. 2005;33:2471-8.
18. Ferdinande P. Recommendations for intra-hospital transport of the severely head injured patient. Working group on neurosurgical intensive care of the European society of intensive care medicine. Intensive Care Med. 1999;25:1441-3.
19. Minimum standards for transport of critically ill patients. Emerg Med, (Fremantle). 2003;15:197-201.
20. Quenot JP, Milési A, Cravoisy A, et al. Transport intra-hospitalier des patients à risque vital (nouveau-né exclu). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française (SRLF), de la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) et de la Société française de médecine d'urgence (SFMU). Réanimation. 2011, (article in press) accepté pour publication.
21. Nagappan R. Transit care medicine - a critical link. Crit Care Med. 2004;32:305-6.
22. van Lieshout EJ, de Vos R, Binnekade JM, et al. Decision making in interhospital transport of critically ill patients: national questionnaire survey among critical care physicians. Intensive Care Med. 2008;34:1269-73.
23. Waydhas C. Intrahospital transport of critically ill patients. Crit Care. 1999;3:R83-9.
24. Gebremichael M, Borg U, Habashi NM, et al. Interhospital transport of the extremely ill patient: the mobile intensive care unit. Crit Care Med. 2000;28:79-85.
25. Caruana M, Culp K. Intrahospital transport of the critically ill adult: a research review and implications. Dimens Crit Care Nurs.1998;17:146-56.
26. Haupt MT, Rehm CG. Bedside procedures. Solutions to the pitfalls of intrahospital transport. Crit Care Clin. 2000;16:1-6, v.
27. Shirley PJ, Bion JF. Intra-hospital transport of critically ill patients: minimising risk. Intensive Care Med. 2004;30:1508-10.
28. Nakamura T, Fujino Y, Uchiyama A, et al. Intrahospital transport of critically ill patients using ventilator with patient-triggering function. Chest. 2003;123:159-64.
29. Zanetta G, Robert D, Guerin C. Evaluation of ventilators used during transport of ICU patients - a bench study. Intensive Care Med. 2002;28:443-51.
30. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, et al. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. N Engl J Med. 2009;360:491-9.

108 OXYGÉNOTHÉRAPIE HYPERBARE : INDICATIONS

Michèle GÉNESTAL

L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) est un traitement basé sur l'inhalation d'oxygène dans une chambre hyperbare (communément dénommée caisson) où règne une pression supérieure à la pression atmosphérique [1, 2]. Le patient inhale l'oxygène pur ou un mélange (oxygène-hélium Héliox ou oxygène-azote Nitrox) en ventilation spontanée au moyen d'un masque ou d'un respirateur en ventilation mécanique. Le traitement hyperbare est administré sous formes de séances comprenant une phase de compression, une phase de palier(s) et une phase de décompression. Chaque séance fait l'objet d'une table de compression thérapeutique définie par la nature des gaz inhalés, la pression initiale, la durée du(es) palier(s) et la durée totale de la séance. La pratique des actes d'OHB [3] nécessite un environnement spécifique et le respect du code européen de bonne pratique pour la thérapie hyperbare (COST). L'OHB est délivrée dans des centres de médecine hyperbare par un personnel certifié au sein d'établissements de santé titulaires de l'autorisation d'activité d'OHB (norme européenne, loi du 11 janvier 2011). Les centres de médecine hyperbare sont dotés de chambres hyperbares multiplaces où la pression hyperbare est créée par des compresseurs utilisant l'air atmosphérique traité en air médical. Les chambres hyperbares multiplaces permettent la pratique des soins de réanimation.

Tables de compression en oxygénothérapie hyperbare

L'OHB est définie comme « l'inhalation d'oxygène pur d'une durée minimale de 60 minutes à une pression de 200 à 280 kPa » [3]. La table de compression thérapeutique la plus utilisée est la séance d'oxygénothérapie hyperbare dite « OHB 2,5 ATA 110 min » avec inhalation d'oxygène pur à une pression de 250 kPa (ou 2,5 ATA). Elle comprend une phase de compression de 10 minutes, une phase de palier à 250 kPa de 90 minutes et une phase de décompression de 10 minutes, soit une durée totale de 110 minutes. Cette table de compression a le meilleur coefficient thérapeutique pour la plupart des indications d'OHB.

L'inhalation d'oxygène pur est limitée en pression et en durée par le risque de crise convulsive hyperoxique (effet Paul Bert) et le risque de toxicité pulmonaire. En atmosphère sèche, l'inhalation d'oxygène pur est limitée à la pression de 280 kPa (2,8 ATA). Dans un but préventif, des périodes d'inhalation d'air d'une durée de 5 minutes peuvent être introduites toutes les 25 minutes d'inhalation d'oxygène pur (Figure 108-1). Pour le traitement initial des pathologies bullaires (embolie gazeuse, accidents de décompression), les tables de compression utilisent une pression initiale égale ou supérieure à 280 kPa et des durées prolongées. Au-dessus de 2,8 ATA, l'oxygène est remplacé par des mélanges oxygène-hélium ou oxygène-azote (Tableau 108-I). Le nombre quotidien de séances d'OHB et le nombre total de séances sont fonction de l'indication : en général 1 à 2 séances par jour avec un intervalle minimum de 3 heures entre 2 séances. La programmation des séances vise un effet thérapeutique optimal et la prévention des effets toxiques de l'oxygène.

Pharmacocinétique et pharmacodynamie

Hyperoxie d'une séance

L'inhalation d'oxygène pur à une pression hyperbare crée un état hyperoxique avec élévation de la PaO_2 et augmentation du contenu artériel en oxygène dissous proportionnelles à la pression partielle en oxygène inhalé. Cette hyperoxie est immédiatement réversible dès l'inhalation d'air à la même pression. À 3 ATA, le contenu artériel en O_2 dissous est suffisant (6 vol %) pour assurer la délivrance en O_2 de l'organisme au repos sans avoir recours à l'O_2 transporté par l'hémoglobine (Tableau 108-II). Au niveau artériolaire, l'hyperoxie artérielle provoque une vasoconstriction des territoires normoxiques : c'est la vasoconstriction hyperoxique. Elle protège de la toxicité aiguë de l'oxygène et redistribue la perfusion tissulaire au profit des zones ischémiques hypoxiques (effet Robin des bois). Au niveau microcirculatoire, l'hyperoxie plasmatique

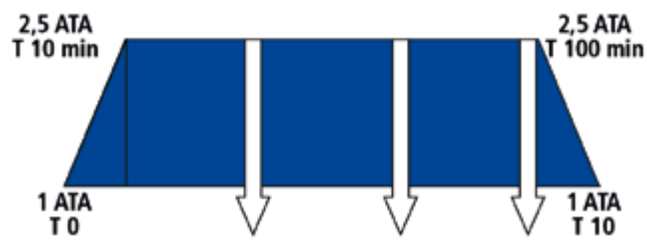


Figure 108-1 Séance d'oxygénothérapie hyperbare à 2,5 ATA (250 kPa) d'une durée totale de 110 minutes avec coupures à l'air : compression de 1 à 2,5 ATA en 10 minutes, plateau à 2,5 ATA pendant 90 minutes avec 3 coupures à l'air d'une durée de 5 minutes chacune, décompression de 2,5 à 1 ATA en 10 minutes.

Tableau 108-I Oxygénothérapie hyperbare. Exemples de tables de compression thérapeutique.

Type de séance	*Gaz inhalé*	*Pression initiale (kPa)*	*Durée totale (h et min)*
OHB 2,5 ATA 110	Oxygène	250	1 h 50 min
Embolie gazeuse	Oxygène	400	3 h
Comex 18 longue	Oxygène	280	5 h
Comex 30	Oxygène Héliox	400	7 h 30 min

Tableau 108-II Pression en oxygène (mmHg) et contenu artériel en oxygène dissous (mL/100 mL) en fonction de la pression absolue ambiante et de la qualité du gaz ou des gaz inhalés.

Pression Gaz inhalé	*1 ATA Inhalation air*	*1 ATA Inhalation O_2*	*2,5 ATA Inhalation air*	*2,5 ATA Inhalation O_2*
Pression absolue en O_2 mmHg	160	760	394	1900
Pression alvéolaire en O_2 mmHg	102	673	342	1813
Contenu artériel en O_2 dissous mL/100 mL	0,32	2,09	1,06	5,62

entraîne une hyperoxie interstitielle par diffusion. Au cours de l'inhalation d'oxygène à une pression de 2,5 ATA, les pressions tissulaires en O_2 sont supérieures à 400 mmHg. La déformabilité des globules rouges est augmentée et l'équilibre coagulolytique déplacé vers un effet profibrinolytique.

L'hémoglobine artérielle et veineuse est saturée à 100 %. L'épreuve d'oxygénothérapie hyperbare consiste à mesurer la pression transcutanée en oxygène [$PtcO_2$] au niveau d'un territoire pathologique au cours d'une séance d'OHB. Cette épreuve d'hyperoxie à 2,5 ATA est utilisée pour les indications de l'OHB pour les écrasements de membre, les pieds diabétiques, les ulcères et gangrènes ischémiques persistant après revascularisation ou sans possibilité de revascularisation. Au cours de la première séance d'OHB, si la $PtcO_2$ périlésionnelle s'élève au-dessus de 50 mmHg (100 mmHg pour le pied diabétique), alors le traitement par OHB est institué. En cas de greffe cutanée ou de lambeau compromis, l'épreuve d'OHB permet de prévoir leur évolution avant tout signe clinique [4, 5].

Mode d'action sur l'ischémie et la cicatrisation

L'OHB a un effet anti-ischémique et cicatrisant. L'OHB a un effet anti-œdémateux pour l'œdème de l'ischémie-reperfusion. L'OHB a un effet de préconditionnement ischémique. Au niveau cellulaire, l'OHB agit en augmentant de façon transitoire la production d'espèces réactives de l'oxygène ROS et de l'azote RNS. Ainsi l'OHB modifie la signalisation cellulaire sans créer de stress oxydatif délétère [6].

L'OHB stimule les deux mécanismes de la néovascularisation : la vasculogenèse et l'angiogenèse. L'OHB stimule la vasculogenèse au niveau des cellules souches pro-endothéliales de la moelle osseuse. Dans ces cellules, l'OHB augmente l'activité de la NO-synthase, la production de NO, l'activité et l'expression de l'*Hypoxia Induced Factor 1* et *2* (HIF-1-2) et de leurs produits de transcription génique. Il en résulte au niveau de la moelle osseuse, une croissance des cellules progénitrices endothéliales, leur mobilisation, puis leur circulation sanguine [7, 8]. Au niveau des tissus lésés, l'OHB stimule leur recrutement et leur différenciation. Au niveau des plaies, l'OHB stimule l'angiogenèse et la synthèse des facteurs de croissance VEGF (via HIF-1), le SDF-1, l'angiopontine 2, le *basic fibroblast* GF et TGF-1β. L'OHB provoque la formation de la matrice extracellulaire et la synthèse du collagène. La cicatrisation est relancée. Ces effets de l'OHB sont la base de ses indications dans les problèmes de cicatrisation du diabète et des tissus irradiés [6]. Pour les lésions d'ischémie-reperfusion, l'OHB améliore la survie tissulaire postischémique par plusieurs mécanismes : inhibition de l'adhésion des polynucléaires neutrophiles (PN) à l'endothélium par inhibition de la β2 intégrine, diminution de l'activité pro-inflammatoire des monocytes/macrophages par diminution de la synthèse des chémokines, diminution de la zone de pénombre, diminution de l'œdème et de la pression interstitielle (effet secondaire à la dénitrogénation). Dans les syndromes compartimentaux et les syndromes des loges, l'OHB diminue la pression mesurée au niveau des loges musculaires. Cet effet est attribué à l'hyperoxie qui combine une diminution de la pression hydrostatique par vasoconstriction hyperoxique et un gradient artère-interstitium en O_2 élevé [9]. L'OHB contribue à diminuer la composante vasogénique de l'œdème cérébral notamment dans les intoxications au monoxyde de carbone, dans les embolies gazeuses cérébrales, les pendaisons-strangulations [10, 11]. L'OHB peut être utilisée comme préconditionnement à l'ischémie car elle est capable d'augmenter la synthèse des enzymes, facteurs et protéines protecteurs : hème-oxygénase (HO), *heat shock proteins* (HSPs), *hypoxia induced factor 1* (HIF-1) [12]. Pour les écrasements de membre, il a été démontré par un essai randomisé contrôlé en double aveugle que l'OHB augmente la survie tissulaire, diminue l'incidence des surinfections et le nombre des reprises chirurgicales [9]. En cardiologie, des essais cliniques ont montré que l'OHB était capable de diminuer les resténoses coronariennes après angioplastie par ballon ou stent [13], de réduire la perte musculaire après thrombolyse pour infarctus du myocarde [14, 15]. En chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, l'OHB diminue l'incidence de l'encéphalopathie post-CEC [16]. En transplantation hépatique, l'OHB augmente la survie du transplant après thrombose artérielle et s'accompagne d'un retour plus rapide à la normale de la fonction hépatique du donneur du greffon [17, 18]. Dans un modèle d'ischémie-reperfusion musculaire du rat, l'OHB à 2,5 ATA initiée dans l'heure qui suit la reperfusion, inhibe la capacité d'adhésion des PN circulants à l'endothélium veinulaire ainsi que la vasoconstriction artériolaire progressive post-reperfusion. Un mécanisme NO-dépendant est impliqué [19, 20]. L'OHB est utilisée pour le traitement précoce de l'encéphalopathie par ischémie-reperfusion des pendaisons et strangulations. Le préconditionnement ischémique a fait l'objet d'études dans la chirurgie de pontage coronarien [21, 22].

Mode d'action dans l'intoxication au monoxyde de carbone

La toxicité aiguë du monoxyde de carbone (CO) est neurologique, musculaire et cardiovasculaire [23, 24]. L'asthénie musculaire (gaz incapacitant) est le premier signe. Si le patient est incapable de sortir de l'atmosphère toxique, il perd connaissance. Les complications aiguës cardiorespiratoires peuvent associer une dysfonction cardiaque, des troubles du rythme, une ischémie myocardique, un infarctus du myocarde, un collapsus, un œdème aigu du poumon, un choc cardiogénique. Les décès précoces sont secondaires à une asystolie [25].

L'évolution peut être grevée de séquelles neurologiques qui peuvent s'installer d'emblée ou apparaître après un intervalle libre de signes de 3 jours à 3 mois [26]. Le CO est caractérisé par sa haute affinité pour l'hémoglobine, la myoglobine, l'hème aa3 des cytochromes oxydases. Il est classiquement admis que la toxicité du CO est liée à l'hypoxie secondaire à la liaison du CO avec l'hème de l'hémoglobine pour former la carboxyhémoglobine HbCO, ce qui diminue le contenu artériel en oxygène et altère la délivrance de l'oxygène aux tissus entraînant une hypoxie tissulaire [23]. Ceci est vrai pour un taux d'HbCO supérieur à 70 %. De nos jours, on considère que la toxicité aiguë du CO dépend principalement du blocage des chaînes respiratoires mitochondriales au niveau des complexes I et IV, ce qui entraîne une faillite énergétique par défaut de synthèse d'ATP et génère des électrons libres à l'origine de dégâts intracellulaires par stress oxydant. Ainsi s'explique la dissociation entre les signes cliniques observés et le taux d'HbCO [26]. Les modèles expérimentaux mettent en évidence le rôle fondamental de la liaison du CO avec l'hème aa3 de la cytochrome oxydase des neurones [27] et du myocarde [28], la chute de l'activité du complexe IV et le blocage de la chaîne respiratoire mitochondriale. Il en résulte qu'un taux d'HbCO supranormal est un signe d'exposition au CO mais ne présume pas de la gravité de l'intoxication et de son évolution [29]. À l'autopsie des patients décédés d'encéphalopathie par intoxication au CO, les lésions cérébrales sont caractérisées par des foyers de nécrose hémorragique et des lésions disséminées de la myéline. La mort neuronale résulte d'un processus de nécrose et d'apoptose. La physiopathologie des lésions cérébrales est complexe. À la phase initiale de l'intoxication, c'est-à-dire pendant l'exposition et immédiatement après, le CO entraîne une interaction plaquettes-PN qui engendre une activation intravasculaire des PN, une S-nitrosylation de l'actine et l'adhésion des PN à l'endothélium par les β2 intégrines [30]. La myéloperoxydase libérée par les PN génère un stress oxydant périvasculaire avec production excessive de ROS et RNS, de peroxynitrite entraînant une nitration des protéines avec mise en évidence de nitrotyrosine dans les parois vasculaires et le parenchyme cérébral. Parallèlement, la xanthine oxydase est activée et une lipoperoxydation est déclenchée avec production de malonedialdéhyde (MDA), attaque radicalaire de la protéine basique de la myéline (MBP), formation d'adducts MBP-MDA, perte des propriétés cationiques de la MBP et initiation d'une cascade immunologique. Les jours suivants l'intoxication aiguë, les macrophages et les CD-4 lymphocytes affluent ; les CD4 lymphocytes ont une réponse proliférative à la MBP modifiée. La microglie est activée. Sur le plan clinique, on observe des troubles cognitifs persistants ou apparaissant secondairement après un intervalle libre de signes (syndrome postintervallaire) [31]. À l'admission de patients intoxiqués par le CO, le dosage de 180 protéines plasmatiques a montré un profil constant de 14 protéines : de l'inflammation aiguë, de chémokines, cytokines, interleukines, facteurs de croissance, hormones et une bande d'auto-anticorps [32]. L'OHB est le traitement de référence de l'intoxication au CO. L'OHB corrige immédiatement l'hypoxie tissulaire indépendamment de l'HbCO en augmentant immédiatement le contenu de l'oxygène dissous dans le sang. L'épuration du CO tissulaire est accélérée et totale [33, 34]. L'activité des cytochromes oxydases est restaurée [35] ainsi que les niveaux d'ATP. L'OHB est capable de déplacer le CO du cytochrome aa3 des cytochromes oxydases. Au niveau des PN activés adhérents à l'endothélium, l'OHB stimule conjointement l'activité de la NO synthase et de la myéloperoxydase entraînant la production de ROS et RNS. Il en résulte une S-nitrosylation de l'actine avec modification du cytosquelette, inhibition des β2 intégrines et de l'adhésion des PN [36]. L'OHB prévient la lipoperoxydation cérébrale [37]. Les intoxications modérées au CO peuvent se compliquer de séquelles cognitives (troubles de la mémoire, de l'attention, de la concentration) et de troubles psycho-affectifs. Elles apparaissent souvent après un intervalle libre de 20 jours. Les séquelles cognitives persistantes (1 mois ou plus) surviennent chez 25 à 50 % des patients ayant présenté une perte de connaissance ou chez ceux admis avec un dosage d'HbCO > 25 %. Weaver et al. [26] ont réalisé un essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle dans les intoxications modérées au CO avec pour objectif principal de comparer l'effet de l'OHB et de l'ONB sur les séquelles cognitives. Les patients inclus ont été traités avant la 24e heure. Le groupe OHB a bénéficié de 3 séances en 24 heures (1 séance à 3 ATA, 150 minutes avec coupures à l'air, 2 séances à 2 ATA, 120 minutes avec coupures à l'air). Le groupe ONB a bénéficié de 3 séances d'ONB administrées dans une chambre hyperbare avec simulation de séance (1 séance à FiO_2 1, 150 minutes avec coupures à l'air et 2 séances à FiO_2 1, 120 minutes avec coupures à l'air). Des tests neuropsychologiques ont été effectués après les 1re et 3e séances, aux 2e et 6e semaines et aux 6e et 12e mois après la fin de l'exposition au CO. Le critère de jugement principal est l'incidence des séquelles cognitives à la 6e semaine. L'inclusion a été interrompue aux trois quarts de l'effectif prévu avec 76 patients dans chaque groupe. Le résultat en intention de traiter est en faveur de l'OHB avec 25 % de séquelles cognitives à 6 semaines versus 46,1 % dans le groupe ONB. Au 12e mois, les séquelles cognitives sont moins fréquentes dans le groupe OHB (18,4 %) que dans le groupe ONB (32,9 %). Un sous-groupe de 86 patients (44 OHB, 42 ONB) a bénéficié d'un génotypage de l'apolipoprotéine E ; l'allèle ε4 a été retrouvé chez 31 patients (36 %). L'effet favorable de l'OHB sur les séquelles neurologiques à 6 semaines est observé chez les patients non porteurs de l'allèle ε4 avec 11 % de séquelles en OHB et 43 % en ONB. Pour les patients porteurs de l'allèle ε4, il n'y pas de différence entre OHB et ONB [38].

Mode d'action dans les infections

Les PN sont bactéricides par la sécrétion de ROS et de RNS (activation de la MPO, de la catalase, de la NO synthase) et par la phagocytose. Les fibroblastes synthétisent du collagène qui exerce un effet barrière vis-à-vis des agents infectieux. Ces fonctions immunitaires primaires dépendent de l'oxygénation du milieu.

Les foyers purulents sont anoxiques en leur centre et hypoxiques en périphérie. Les infections nécrosantes se caractérisent par des tissus ischémiques, nécrotiques, œdémateux et une diffusion compromise des antibiotiques. L'OHB a un effet antibactérien en restaurant l'oxygénation tissulaire et ainsi les fonctions bactéricides des PN et de synthèse du collagène des fibroblastes. L'OHB a un effet synergique avec les antibiotiques. Sur les bactéries anaérobies dépourvues d'enzymes anti-oxydantes (SOD et catalase), l'OHB a un effet bactériostatique et bactéricide directs. L'OHB a un effet anti-œdémateux et anti-ischémique au niveau des tissus infectés et en dehors. L'effet stimulant sur la néo- vascularisation, sur la NO synthase endothéliale et sur la synthèse des facteurs de croissance améliore la perfusion tissulaire et favorise la cicatrisation. Dans les écrasements de membre, l'OHB diminue l'incidence des surinfections, des abcès et le nombre des reprises chirurgicales [9]. Pour les abcès pulmonaires, cérébraux et hépatiques rebelles à un traitement médical bien conduit, l'OHB permet la résolution de ces collections [39].

Mode d'action dans les embolies gazeuses et les accidents de décompression

Les embolies gazeuses (EG) et les accidents de décompression (ADD) sont caractérisés par la présence de bulles. Les bulles intravasculaires circulantes sont responsables d'une pathologie embolique « les embolies gazeuses », pulmonaires, coronariennes et/ou cérébrales. L'OHB est le seul traitement efficace qui doit être mis en œuvre de toute urgence afin d'éviter une lourde morbimortalité. Les bulles intravasculaires des EG sont le plus souvent d'origine iatrogène (voies veineuses, procédures chirurgicales, insufflations thérapeutiques, imagerie). Les bulles intravasculaires et/ou interstitielles des ADD surviennent lors d'une diminution rapide de la pression ambiante. L'anesthésie et la réanimation exposent au risque d'EG. Le diagnostic d'EG est clinique : il repose sur l'association d'une porte d'entrée d'un gaz dans le réseau vasculaire et de signes cliniques compatibles : cardiorespiratoires et/ou neurologiques. On distingue les EG d'origine artérielle (EGA), les EG d'origine veineuse (EGV) et les EG d'origine pulmonaire (EGP). Dans les EGA, les bulles s'embolisent dans les artérioles cérébrales et/ou myocardiques avec obstruction et ischémie d'aval ce qui est à l'origine d'un tableau clinique d'accident vasculaire cérébral et/ou d'accident vasculaire coronarien [39-43]. La chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC), les artériographies, les embolisations cérébrales sont à haut risque d'EGA. Dans les EGV, les bulles se forment soit par aspiration de l'air atmosphérique, soit par passage intraveineux de gaz par surpression. Les EGV par aspiration d'air atmosphérique se produisent au niveau de toute brèche veineuse en pression négative, c'est-à-dire toute plaie veineuse ou tout orifice de cathéter veineux situés au-dessus du plan de l'oreillette droite. Il peut s'agir des veines d'un champ opératoire, d'une voie veineuse centrale (lors de la mise en place, d'une erreur de manipulation, du retrait, d'un débranchement accidentel, d'une fissuration de l'embout du cathéter) ou d'une voie veineuse périphérique (débranchement accidentel). Les EGV par surpression surviennent lorsque la pression du gaz au niveau de la brèche veineuse est supérieure à la pression intravasculaire : insufflation gazeuse lors d'une cœlioscopie ou de tout acte diagnostique (endoscopies), injection intraveineuse d'air volontaire (tentative de suicide) ou accidentelle (dysfonctions d'une CEC d'épuration extrarénale, d'un système aspiratif utilisé lors d'une saignée ou d'un drainage chirurgical). Dans les EGV, les bulles circulantes s'embolisent dans les artérioles pulmonaires. Les symptômes initiaux cardiorespiratoires associent douleur thoracique, dyspnée, instabilité hémodynamique, arrêt cardiaque, choc cardiogénique et/ou troubles du rythme cardiaque. Le passage des bulles veineuses par un shunt droit-gauche, par ouverture d'un foramen ovale perméable ou d'un shunt intrapulmonaire aboutit à une embolie gazeuse artérielle paradoxale (EGAP) avec une symptomatologie neurologique : convulsions, syndrome déficitaire, coma. Les EGP surviennent à l'occasion d'une surpression pulmonaire : blocage expiratoire en pression positive, toux, blast, actes de diagnostic ou de traitement, médecine de plongée. Dans les ADD, la diminution rapide de la pression ambiante entraîne une sursaturation en gaz dissous du sang avec formation de bulles intravasculaires circulantes avec EGV, formation de bulles au niveau des plexus veineux périmédullaires responsables de syndromes médullaires déficitaires et une sursaturation de l'interstitium avec formations de bulles intratissulaires responsables d'accidents ostéo-arthromusculaires. Les ADD sont observés en médecine de plongée, en pathologie du travail chez les travailleurs en caissons, en médecine aéronautique et spatiale. Seule l'OHB permet la dissolution des bulles des EG et des ADD. Les gaz constitutifs des bulles sont fonction du contexte : azote pour une EG à l'air atmosphérique ou CO_2, argon, hélium, hydrogène, N_2O, ozone, mélanges gazeux. L'OHB dissout les bulles par l'effet pression et par la diffusion du gaz de la bulle vers le sang ou le tissu. Lors d'une compression thérapeutique, l'augmentation rapide de la pression ambiante entraîne une première phase de diminution rapide du volume des bulles selon la loi de Boyle-Mariotte : c'est l'effet hyperbare. Dans une deuxième phase, la réduction du volume des bulles est plus lente et repose sur la diffusion des gaz dans le sens bulle-sang ou bulle-tissu. Le volume de la bulle diminue d'autant plus rapidement que le gradient de pression bulle-sang du ou des gaz contenu(s) dans la bulle est élevé. La bulle se vide et finit par s'effondrer et disparaître sous l'effet de l'augmentation de la tension superficielle selon la loi de Laplace. La vitesse de disparition des bulles dépend du gaz inhalé. Dans les EG par aspiration ou surpression d'air atmosphérique et dans les ADD à l'air, les bulles sont constituées principalement d'azote. L'inhalation d'O_2 pur ou d'un mélange suroxygéné utilisant un gaz inerte différent de l'N2 permet de dénitrogéner le sang (PaN2 = 0) et d'obtenir un gradient d'N2 bulle-sang d'autant plus élevé que la pression inhalée d'O_2 est élevée. Le traitement initial des EG et des ADD utilise des tables de compression de longue durée (3 heures à 8 heures) avec inhalation d'oxygène pur (à une pression initiale égale ou supérieure à 280 kPa) ou inhalation de mélange suroxygéné (Héliox) lorsque la pression est supérieure à 280 kPa (tables à 400 ou 600 kPa) [44]. Cette séance peut être renouvelée en cas de résultat insuffisant de la première séance [3]. La table de compression COMEX 30 modifiée utilise l'inhalation d'Héliox 50/50 entre 280 kPa et 400 kPa. La table de compression D50 Héliox utilise l'Héliox 50/50 jusqu'à 400 kPa puis l'Héliox 20/80 (20 % O_2, 80 % He) jusqu'à 600 kPa [45]. La table COMEX 30 modifiée à l'Héliox 50/50 a fait la preuve de son efficacité et de sa tolérance dans les complications neurologiques sévères des ADD à l'air des plongeurs professionnels et de loisirs [46, 47]. Pour l'organisme, la bulle est un corps étranger. Dans le modèle expérimental d'EGP chez le mouton anesthésié, les bulles d'air veineuses s'embolisent dans les artérioles pulmonaires et se revêtent d'une couche

protéique sur laquelle les PN viennent s'accumuler ; des amas de PN sont présents dans la lumière artériolaire. L'endothélium artériolaire est endommagé avec des ruptures de la lamina dura et la formation de gaps intercellulaires sur lesquels les PN viennent adhérer. On observe une hyperperméabilité endothéliale avec augmentation du flux pleural lymphatique et protéique [48]. Des œdèmes aigus du poumon secondaires à une EGV ont été décrits [49]. Dans le modèle d'EGA cérébrale, les bulles embolisées détruisent le revêtement endothélial, activent les plaquettes, le système du complément et la cascade de l'inflammation. Les phénomènes ischémiques peuvent se prolonger après l'élimination des bulles et justifient les séances d'OHB de consolidation. Le traitement de consolidation des EG et des ADD utilise des tables de compression avec inhalation d'oxygène pur d'une durée minimale de 60 minutes à une pression de 200 à 280 kPa sous ventilation mécanique en cas de coma prolongé et en ventilation spontanée en cas de déficit persistant [3]. Le traitement par OHB est poursuivi jusqu'à la résolution des signes cliniques.

Indications

Les indications de l'OHB découlent de son mode d'action. Elles font l'objet de recommandations européennes [50], nord-américaines [51], de la Haute Autorité de la santé [1] et sont reconnues par la nomenclature [3]. L'OHB est le seul traitement efficace pour les EG et les ADD. L'OHB est le traitement de référence des intoxications au CO. L'OHB est indiquée en urgence pour les patients à haut risque de complications à court ou à long terme [1]. L'OHB est instituée avant la 24^{e} heure suivant l'exposition au CO. Le haut risque inclut toute perte de conscience persistante, tout signe neurologique objectif, toute complication cardiaque et/ou respiratoire (troubles du rythme cardiaque, ischémie silencieuse à l'ECG ou OAP), troubles du comportement et systématiquement la femme enceinte exposée au CO même si elle est asymptomatique en raison du risque de mort fœtale. Le haut risque inclut les patients devenus asymptomatiques après une perte de connaissance même transitoire ou après des signes neuropsychiatriques car ils peuvent se trouver dans l'intervalle libre de signes. Pour les formes dites mineures (signes limités aux céphalées, nausées, vomissements, asthénie, vertiges), il existe une alternative entre l'OHB et l'ONB au masque à haute concentration MHC à haut débit (> 12 L/min) qu'il faut administrer systématiquement pendant 12 heures même si les signes initiaux ont disparu. Les comorbidités incitent à réaliser une OHB car l'intoxication au CO peut précipiter la décompensation d'une fragilité antérieure. Le diagnostic est clinique et repose sur l'association d'une source de CO et de signes cliniques compatibles souvent dans un contexte d'intoxication collective. L'exposition au CO est démontrée par des analyseurs atmosphériques de CO (toxicité si CO > 50 ppm). Il est recommandé chez les victimes de réaliser un prélèvement veineux pour dosage de l'HbCO par co-oxymétrie dès leur prise en charge par les services mobiles d'urgence le plus tôt possible après leur évacuation de l'atmosphère toxique. Dès le diagnostic suspecté, tous les patients doivent bénéficier d'une ONB à 15 L/min sur un masque MHC ou en cas de détresse vitale sous ventilation mécanique à FiO_2 à 100 % après intubation trachéale. Pour les patients à haut risque de complications, 3 séances d'OHB à 2,5 ATA avec 90 minutes d'O_2 au palier sont réalisées en 24 heures. En cas de signes cliniques persistants, 2 séances supplémentaires sont réalisées le lendemain. Pour les intoxications au CO par inhalation de fumées d'incendie justifiant l'OHB, la filière de soins doit prioriser le transfert au centre de médecine hyperbare. Des lésions des voies aériennes supérieures et bronchopulmonaires sévères peuvent s'installer en quelques heures et nécessiter une ventilation mécanique pour la 1re séance d'OHB suivie d'une prise en charge en réanimation. L'OHB est recommandée dans les 24 heures de la prise en charge médicochirurgicale des infections nécrosantes des parties molles, des infections avec participation de bactéries anaérobies, des écrasements de membre. L'OHB est recommandée en postopératoire des syndromes d'ischémie-reperfusion (syndromes compartimentaux, syndromes des loges) et avant la 6^{e} heure pour les pendaisons-strangulations sans arrêt circulatoire, L'OHB peut être proposée pour les abcès profonds réfractaires à un traitement bien conduit. Les indications de l'OHB pour les pathologies chroniques et subaiguës concernent les plaies à problèmes, les retards de cicatrisation du diabète et des ulcères ischémiques, les lésions radio-induites (cystite, rectite et entérite radiques, traitement préventif et curatif des ostéoradionécroses mandibulaires, retards de cicatrisation de plaies, de fistules ou de surinfection en tissu irradié), les ostéomyélites chroniques. L'OHB péri-opératoire pour les chirurgies à haut risque de retard de cicatrisation permet d'améliorer les suites opératoires. L'OHB est en cours d'évaluation pour le traitement des accidents vasculaires cérébraux, des traumatismes cranio- encéphaliques et la chirurgie de transplantation.

Contre-indications et effets indésirables

L'inconvénient principal de l'OHB est la nécessité de transporter le patient dans un centre de médecine hyperbare. Les effets indésirables (EI) de l'OHB sont principalement le risque de barotraumatisme et le risque de convulsions hyperoxiques. L'otite barotraumatique est un EI très fréquent (≥ 10 % des patients), les convulsions hyperoxiques sont peu fréquentes (de 1 ‰ à 1 %), le pneumothorax est très rare (< 0,1 ‰). Les otites barotraumatiques doivent être prévenues systématiquement chez les patients non coopérants, inconscients ou présentant des lésions anatomiques incompatibles avec la manœuvre de Valsalva (paracentèse en urgence, mise en place de drains transtympaniques). Le dépistage avant OHB d'un pneumothorax, d'un kyste bronchogénique ou d'une bulle d'emphysème de grande taille est systématique. En cas d'antécédent épileptique ou de pathologie épileptogène, le traitement anticomitial est équilibré ou institué. Les contre-indications absolues ou relatives de l'OHB sont recherchées systématiquement. Le patient ou sa personne de confiance ou son représentant légal sont informés des avantages et des risques de l'OHB. Le consentement est nécessaire. Le rapport bénéfice-risque de l'OHB pour le patient est constamment réévalué.

Conclusion

Les indications de l'OHB sont l'objet de recommandations nationales et internationales. Les chambres hyperbares multiplaces et l'organisation des centres de médecine hyperbare selon les normes européennes font de l'OHB une thérapeutique innovante intéressant particulièrement l'anesthésie et la réanimation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Oxygénothérapie hyperbare. Rapport de la Haute Autorité de la Santé. 2007. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_oxygenotherapie.pdf
2. Wattel F. Historique de la médecine hyperbare. In: Traité de médecine hyperbare. Ellipses; 2002. p.13-25.
3. Classification commune des actes médicaux (CCAM) version 22. Journal officiel de la république française du 31 août 2010.
4. Mathieu D, Wattel F. Effets hémodynamiques et microcirculatoires de l'oxygénothérapie hyperbare. In: Traité de médecine hyperbare. Ellipses; 2002. p. 64-99.
5. Wattel F, et al. Explorations en médecine hyperbare. In: Traité de médecine hyperbare. Ellipses; 2002. p. 562-88.
6. Thom SR, et al. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. J Appl Physiol. 2009;106: 988-95.
7. Thom SR. Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;290:H1378-86.
8. Milovanova TN, et al. Hyperbaric oxygen stimulates vasculogenic stem cell growth and differentiation in vivo. J Appl Physiol. 2009;106:711-28.
9. Bouachour G, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injuries: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. J Trauma. 1996;41:333-9.
10. Bitterman H. Bench-to-bed side review: oxygen as a drug. Crit Care. 2009;13:205-12.
11. Godman CA, et al. Hyperbaric oxygen induces a cytoprotective and angiogenic response in human microvascular endothelial cells. Cells Stress Chaperones. 2010;15:431-42.
12. Gu G, et al. Mechanism of ischemic tolerance induced by hyperbaric oxygen preconditioning involves upregulation of hypoxia-inducible factor-1a and erythropoietin in rats. J Appl Physiol. 2008;104:1185-91.
13. Sharifi M, et al. Usefulness of hyperbaric oxygen therapy to inhibit restenosis after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction or unstable angina pectoris. Am J Cardiol. 2004;93:1533-5.
14. Dekleva M, et al. Adjunctive effect of hyperbaric oxygen treatment after thrombolysis on left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. Am Heart J. 2004;148:589.
15. Stavitsky Y, et al. Hyperbaric oxygen and thrombolysis in myocardial infarction: the "HOT MI" randomized multicentre study. Cardiology. 1998;90:131-6.
16. Alex J, et al. Pretreatment with hyperbaric oxygen and its effect on neuropsychometric dysfunction and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass: a prospective randomized double-blind trial. J Thoracic Cardiovasc Surg. 2005;130:1623-30.
17. Mazariegos G, et al. Hyperbaric oxygen therapy for hepatic artery thrombosis after liver transplantation in children. Liver Transpl Surg. 1999;5:429-36.
18. Suchiro T, et al. The effect of hyperbaric oxygen treatment on postoperative morbidity of left lobe donor in living donor adult adult liver transplantation. Hepatogastroenterology. 2008;55:1014-9.
19. Zamboni WA, et al. Morphological analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic squeletal muscle and effect of hyperbaric oxygen. Plastic Reconstr Surg. 1993;91:1110-23.
20. Seth RJ, et al. Hyperbaric oxygen inhibits ischemia-reperfusion induced neutrophil CD18 polarization by a nitric oxide mechanism. Plastic Reconstr Surg. 2010;126:403-11.
21. Yogaratnam JZ, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning improves myocardial function, reduces length of intensive care stay and limits complications post-coronary by pass surgery. Cardiovasc Revasc Med. 2010;11:8-19.
22. Li Y, et al. Preconditioning with repeated hyperbaric oxygen induces myocardial and cerebral protection in patients undergoing coronary artery by pass surgery: a prospective, randomized, controlled clinical trial. J Cardiothoracic Vasc Anesth. 2011;25:908-16.
23. Gorman D, et al. The clinical toxicology of carbon dioxide. Toxicology. 2003;187:25-38.
24. Kao LW, Nanagas KA. Carbon monoxide poisoning. Med Clin North Am. 2005;89:1161-94.
25. Gandini C, et al. Carbone monoxide cardiotoxicity. J Toxicol Clin Toxicol. 2001;39:35-44.
26. Weaver LK, et al. Hyperbaric oxygen for acute monoxide poisoning. New Engl J Med. 2002;347:1057-67.
27. Brown SD, Piantadosi CA. In vivo binding of carbon monoxide to cytochrome c oxidase in rat brain. J Appl Physiol. 1990;68:604-10.
28. Iheagwara KN, et al. Myocardial cytochrome oxidase activity is decreased following carbon monoxide exposure. Biochim Biophys Acta. 2007;1772:1112-6.
29. Mathieu D, et al. Acute carbon monoxide poisoning. Risk of late sequelae and treatment by hyperbaric oxygen. J Toxicol Clin Toxicol. 1985;23:315-24.
30. Thom SR, et al. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. Am J Resp Crit Care Med. 2006;174:1239-78.
31. Thom SR, et al. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. Pro Natl Acad Sci USA. 2004;101:13660-5.
32. Thom SR, et al. Plasma biomarkers in carbon monoxide poisoning. Clin Toxicol. 2010;48:47-56.
33. Pace N, et al. Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high pressure oxygen. Science. 1950;111:652-4.
34. Piantadosi CA. Diagnosis and treatment of carbon monoxide poisoning. Respi Care Clin N Am. 1999;5:183-202.
35. Brown SD, Piantadosi CA. Reversal of carbon monoxide-cytochrome c oxydase binding by hyperbaric oxygen in vivo. Ad Exp Med Biol. 1989;248:747-54.
36. Thom SR, et al. Actin S-nitrosylation inhibits β2 integrin function. J Biol Chem. 2008;283:10822-34.
37. Thom SR. Functional inhibition of leukocytes β2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1993;123:248-56.
38. Hopkins RO, et al. Apolipoproteine E genotype and response of carbon monoxide poisoning to hyperbaric oxygen treatment. Am J Resp Crit Care Med. 2007;176:1001-6.
39. Mirski MA, et al. Diagnosis and teatment of vascular air embolism. Anesthesiology. 2007;106:164-77.
40. Mathieu D, Wattel F. Embolies gazeuses. In: Traité de médecine hyperbare. Ellipses; 2002. p. 194-213.
41. Mathieu D. Gas embolism. In: Hanbbook on hyperbaric medicine. Part II. 2006;2-2:217-38.
42. Blatteau JE, et al. Accidents de désaturation. Naissance des bulles: théories des noyaux gazeux. In: Physiologie et médecine de la plongée. Ellipses; 2006. p. 359-84.
43. Vann RD. Decompresssion illness. Lancet. 2011;377:153-64.
44. Hyldegaard O, et al. Effects of combined recompression and air, oxygen or heliox breathing on air bubbles in rat tissues. J Appl Physiol. 2001;90:1639-47.
45. Closon M, et al. Air embolism during en aircraft flight in a passenger with a plumonary cyst: a favourable outcome with hyperbaric therapy. Anesthesiology. 2004;101:539-47.
46. James PB, et al. The Comex medical book. Marseille: Compagnie maritime d'expertises; 1986.
47. Shupak A, et al. Helium and oxygen treatment of severe air-diving-induced neurologic decompression sickness. Arch Neurol. 1997;54:305-11.
48. Albertine KH, et al. Quantification of damage by air emboli to lung microvessels in anesthetized shee. J Appl Physiol. 1984;57:1360-8.
49. Kuhn M, et al. Acute pulmonary edema caused by venous air embolism after removal of subclavian catheter. Chest. 1987;92:364-5.
50. 7th European consensus on hyperbaric medicine. Lille. 2004. www.echm.org/documents/ECHM%207th%20consensus%20conference%20lille%202004.pdf
51. Undersea and hyperbaric medicine society. Hyperbaric oxygen

109 URGENCES OBSTÉTRICALES

Agnès LE GOUEZ, Catherine FISCHER
et Frédéric MERCIER

Les urgences obstétricales maternelles sont relativement rares mais doivent être bien connues des anesthésistes-réanimateurs. Elles concernent des patientes habituellement jeunes et le plus souvent en bonne santé en cours ou au décours immédiat de la grossesse. La mortalité maternelle (MM) est calculée par définition sur toute la période de la grossesse et les 6 semaines suivantes. Dans les pays développés, la MM varie de 1,8 à 9,6 pour 100 000 naissances [1]. Malgré une diminution du taux global de mortalité, il faut signaler une augmentation de la mortalité maternelle liée aux sepsis à point de départ génital, principalement lié au streptocoque du groupe A (0,85 en 2003-2005 et 1,13 pour 100 000 en 2006-2008), qui est devenu ainsi la cause principale de mort maternelle directe au Royaume-Uni [2]. La première cause indirecte demeure les maladies cardiovasculaires. Une insuffisance de soins est en cause dans 70 % des morts maternelles directes, ce qui souligne les progrès qui restent à faire dans la prise en charge des urgences maternelles obstétricales.

Hémorragies obstétricales (ante- et post-partum)

Hémorragie ante-partum

La survenue en antepartum d'une hémorragie a pour causes les hémorragies d'origine placentaire (par anomalie d'insertion ou par hématome rétroplacentaire [HRP]), les hémorragies liées aux troubles de coagulation d'une embolie amniotique et celles liées à une rupture utérine. La moitié des cas n'a pas d'étiologie retrouvée [3]. Le décollement placentaire se définit comme la séparation du lit placentaire de la *decidua basalis* avant la délivrance. La perte sanguine peut être parfois dangereusement sous-estimée (1 à 2 litres) s'il se forme un HRP. Il s'y associe une coagulopathie dans 10 à 50 % des cas, surtout en cas de mort fœtale. L'hémorragie antepartum maternelle doit être distinguée de l'hémorragie fœtale de Benckiser dont la seule implication maternelle est de nécessiter une extraction immédiate par une césarienne sous anesthésie générale.

Ces hémorragies, dites antepartum qui débutent avant la naissance, peuvent se poursuivre après celle-ci, surtout si elles s'accompagnent de troubles de coagulation. Quelle qu'en soit la cause, le traitement spécifique d'une hémorragie importante consiste en l'interruption de la grossesse, le plus souvent par césarienne. Le reste de la prise en charge est identique à celle des hémorragies du post-partum.

Hémorragie du post-partum

L'hémorragie du post-partum (HPP) demeure la première cause de mortalité maternelle d'origine obstétricale directe en France, contrairement à la plupart des autres pays développés. C'est également la première cause de morbidité sévère. De plus, 60 à 90 % des morts maternelles par HPP sont potentiellement évitables [4]. Le point-clé de cette prise en charge est une approche multidisciplinaire bien rodée au sein de chaque maternité, basée sur des recommandations nationales et internationales et sur une bonne connaissance de la physiopathologie, des étiologies et des traitements disponibles. L'HPP a fait l'objet en France de Recommandations pour la pratique clinique (RPC) publiées en décembre 2004 [5, 6]. Un texte actualisé a été fourni par notre groupe à l'occasion d'un congrès de la Société française d'anesthésie-réanimation (Sfar) en septembre 2011 [7]. Ces recommandations sont synthétisées sur la Figure 109-1. Il faut par ailleurs souligner que deux complications majeures guettent une patiente au décours d'une HPP contrôlée : l'infection et l'accident thrombo-embolique ; c'est dire l'importance de mettre en œuvre toutes les mesures adéquates pour prévenir ces complications.

Ces cinq dernières années, une stratégie transfusionnelle d'emblée plus agressive lors des hémorragies sévères a été développée. Les autres nouveautés significatives concernent le développement de l'utilisation d'hémostatiques (facteur VII activé recombinant, fibrinogène et acide tranexamique), du *Cell-Saver* dans certaines conditions, des techniques d'hémostase délocalisées type thrombo-élastogramme ainsi qu'une réflexion plus spécifique sur la prise en charge des anomalies de placentation et sur la place des ballons intra-utérins ou endovasculaires iliaques.

Physiopathologie et principales étiologies

Les trois étiologies principales de l'HPP sont l'atonie utérine, la rétention placentaire et les plaies de la filière génitale, qui représentent à elles seules 95 % de toutes les causes d'HPP [3]. L'atonie utérine en est la première cause (50-60 % des cas) et se produit dans 1/20 des accouchements. Elle se définit par l'absence de contractilité utérine efficace après la délivrance. Elle se diagnostique devant un saignement vaginal continu, majoré à l'expression utérine, associé à un utérus distendu et mou à la palpation abdominale [3]. Sa fréquence est diminuée par la réalisation d'une délivrance dirigée. Les facteurs de risque de survenue de cette atonie sont nombreux : utérus distendu (hydramnios, grossesses multiples, macrosomie), travail prolongé, chorio-amniotite, emploi de tocolytiques ou d'halogénés, et surtout induction ou stimulation

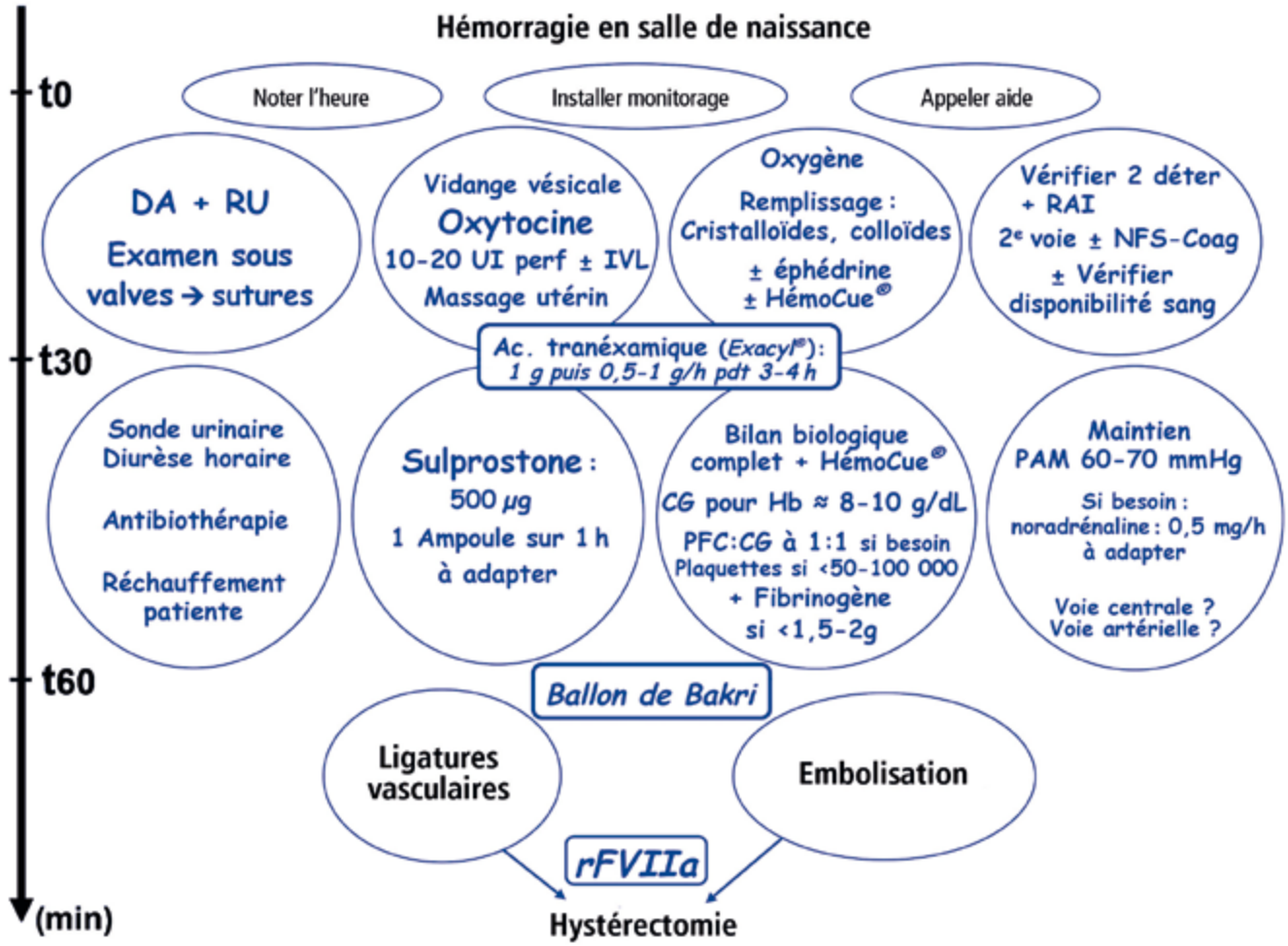


Figure 109-1 Stratégie actuellement proposée pour contrôler une HPP (d'après [7]).
Ac : acide ; DA : délivrance artificielle ; déter : détermination ; Hb : hémoglobine ; NFS-Coag : numération formule sanguine-coagulation ; perf : perfusion ; PFC:CG : ratio plasma frais congelés sur culots globulaires ; RAI : recherche d'agglutinines irrégulières ; RU : révision utérine.

du travail avec de l'ocytocine. La césarienne programmée et la césarienne réalisée en urgence multiplieraient respectivement par deux et par trois le risque d'HPP sévère [8]. De manière intéressante, des caractéristiques traditionnellement considérées comme des facteurs de risque d'HPP, telles que la multiparité ou l'âge maternel avancé, ne sont pas rapportées comme telles dans toutes les études, la primiparité étant même rapportée comme facteur de risque dans les pays développés. À noter que l'âge maternel avancé reste un facteur de risque d'hystérectomie d'hémostase dans ce contexte [8]. Cependant, dans plus de la moitié des cas, il n'y a pas de facteur de risque retrouvé, ce qui signifie que l'atonie utérine est le plus souvent imprévisible.

La rétention placentaire est la deuxième cause d'HPP (20-30 %). Elle doit être systématiquement recherchée car elle est souvent à l'origine d'une atonie utérine et impose une révision utérine sous anesthésie quel que soit l'aspect du placenta.

La troisième cause d'hémorragie (10 %) est représentée par les plaies de la filière génitale (col de l'utérus et vagin). Elles surviennent volontiers dans un contexte d'extraction instrumentale, de macrosomie fœtale, d'un travail rapide ou d'un accouchement avant dilatation cervicale complète. Souvent diagnostiquées avec retard, elles doivent être systématiquement recherchées par un examen sous valves. Cet examen nécessite une véritable anesthésie par réinjection péridurale d'anesthésiques locaux concentrés ou une anesthésie générale avec intubation pour permettre une exposition optimale de la filière génitale et, le cas échéant, de tous les gestes chirurgicaux adaptés. [5]. Trois pièges doivent être évités : méconnaître un saignement dans la paroi vaginale (thrombus vaginal), dans le pelvis et l'existence de plusieurs causes d'HPP concomitantes. Il faut également se méfier des épisiotomies et autres lésions périnéales qui peuvent beaucoup saigner et qui nécessitent des sutures précoces [3, 7].

Les anomalies de placentations sont des anomalies d'adhésion du placenta sur la paroi utérine. On définit les placentas accreta, increta et percreta en fonction du degré d'invasion utérine (adhésion à l'endomètre, pénétration dans le myomètre, franchissement de la séreuse avec extériorisation extra-utérine, respectivement). Elles s'accompagnent le plus souvent d'une implantation anormalement basse du placenta (placenta praevia). Ces anomalies de placentations relèvent donc principalement d'un accouchement par césarienne et sont une des causes les plus fréquentes d'hystérectomie d'hémostase. L'incidence du placenta accreta a augmenté tout au long de ces dernières décennies et atteignait 1/533 en 2002. Le risque de placenta accreta augmente avec le nombre

de césariennes précédentes, de 16 % pour un utérus monocicatriciel jusqu'à 50 % pour 5 césariennes. Les autres facteurs de risque sont l'âge supérieur à 35 ans (odds ratio à 1,14) et surtout le placenta praevia (odds ratio à 58). Le diagnostic, souvent difficile, se fait par échographie et IRM [3, 7].

Les autres étiologies sont représentées par l'inversion utérine (rare < 1/1000 et iatrogénique) et les troubles de la coagulation (congénitaux ou acquis) qui peuvent être à la fois cause et conséquence de l'HPP [3].

Nouveautés significatives apparues ces cinq dernières années

RÉANIMATION « AGRESSIVE »

Karpati et al. ont montré la fréquence de l'ischémie myocardique durant les HPP. L'hypotension, la tachycardie et le besoin en catécholamines étaient des facteurs de risque indépendants de survenue de cette ischémie. Un pourcentage significatif de parturientes en choc hémorragique présentait des modifications électrocardiographiques, des signes d'ischémie et une diminution de la contractilité myocardique corrélées à la sévérité de l'hémorragie. De plus, la majorité de la morbimortalité maternelle apparaissait liée à un retard de remplissage vasculaire et de correction de l'anémie [9]. La lutte contre l'hypovolémie et la réanimation de ces patientes doivent être d'emblée « agressives » (gros abords vasculaires) pour maintenir une pression artérielle moyenne entre 60 et 70 mmHg [3, 10].

STRATÉGIE TRANSFUSIONNELLE

La stratégie transfusionnelle d'emblée « agressive » dans les HPP sévères est désormais une des pierres angulaires de la prise en charge des HPP [3, 10, 11]. Elle repose sur des études dans les hémorragies massives (non obstétricales) qui suggèrent que la mortalité et la morbidité sont réduites quand la transfusion est initiée plus tôt et lorsqu'un ratio de PFC:CG plus proche de 1:1 est utilisé d'emblée [11]. De plus, l'incapacité à maintenir un hématocrite adéquat durant une HPP sévère a été identifiée comme un facteur de risque de dysfonction d'organes [12]. Par ailleurs, dans l'étude de Karpati et al., le rôle de l'anémie sévère était souligné dans la survenue d'ischémie myocardique durant les HPP [9]. L'augmentation du métabolisme en rapport avec la grossesse et/ou le péripartum pourrait expliquer une moins bonne tolérance à l'anémie que celle pouvant exister chez une femme non enceinte. Le taux d'hémoglobine ciblé doit être plus élevé dans ces circonstances (≥ 8 g/dL) pour améliorer le transport de l'oxygène et le processus hémostatique (qui est optimisé aux alentours de 10 g/dL d'hémoglobine) [11].

L'apport de PFC doit être initié sans attendre le premier résultat du bilan d'hémostase, si la gravité de la situation clinique paraît l'exiger. Néanmoins lorsque l'HPP n'est pas importante d'emblée, l'apport de PFC reste guidé sur le bilan d'hémostase.

Un apport complémentaire spécifique de fibrinogène est recommandé si l'apport de PFC ne permet pas à lui seul de maintenir le taux de fibrinogène au-dessus de 1,5 à 2 g/L [11]. En effet, il apparaît que la concentration du fibrinogène, initialement et à la 4e heure, est le seul paramètre indépendant qui soit associé à une évolution sévère de l'HPP (fibrinogène ≤ 2 g/L : VPP à 100 %) [13]. L'apport de fibrinogène offre les avantages d'un effet immédiat pour un faible volume de perfusion et un temps de préparation faible. Son emploi en complément des mesures standard semble donner des résultats intéressants quelle que soit la cause de l'hémorragie [11, 14]. L'administration de concentrés de fibrinogène pourrait diminuer les besoins en culots globulaires, PFC et unités plaquettaires dans les hémorragies massives [10]. Ces études suggèrent l'intérêt de mesurer régulièrement le taux du fibrinogène au cours d'une HPP, en gardant en mémoire que le taux normal en fin de grossesse se situe en moyenne à 4 g/L [15]. Il faut cependant reconnaître que le bien-fondé de cet apport de fibrinogène reste à confirmer par des études cliniques randomisées.

La littérature médicale disponible sur l'utilisation de l'autotransfusion peropératoire par *Cell-Saver* en obstétrique ne montre pas de preuve évidente en faveur ou en défaveur de son utilisation au cours des césariennes [16]. Sa place est réelle dans la prise en charge programmée de patientes à haut risque (placenta praevia, accreta, utérus polymyomateux) ou présentant un groupe sanguin rare sous réserve de l'emploi de filtres antileucocytaires et d'un recueil de sang débuté après la délivrance. De notre point de vue, l'emploi du *Cell-Saver* au cours d'une HPP « inattendue » est également possible, pour les équipes rodées au système, mais en prenant garde au risque de retard transfusionnel qu'elle peut induire [3, 7].

HÉMOSTATIQUES : FACTEUR VII ACTIVÉ RECOMBINANT (RFVIIA) ET ACIDE TRANEXAMIQUE (TXA)

Jusqu'en 2010, les données de plus de 450 patientes traitées avec du rFVIIa pour une HPP ont été publiées [17]. Ces données suggèrent que le rFVIIa permet d'obtenir un arrêt ou une diminution importante du saignement chez 60 à 80 % des patientes ainsi qu'une hémostase chirurgicale facilitée avec une réduction des besoins transfusionnels. La dose utilisée dans les publications varie de 20 à 120 μg/kg, avec une efficacité clinique sans lien bien clair avec la dose. La survenue de thromboses paraît assez rare, malgré le risque théoriquement augmenté par la grossesse. Une étude randomisée multicentrique française a été conduite afin de déterminer l'efficacité et l'innocuité d'un emploi précoce versus retardé (par rapport à la mise en œuvre d'une technique invasive) du rFVIIa [18]. L'étude est terminée et les résultats sont en cours d'analyse. Dans l'attente de ces résultats, il existe en France un consensus validé par l'AFSSAPS (depuis mars 2008) sur l'emploi du rFVIIa dans les HPP résistantes à la stratégie thérapeutique conventionnelle incluant les gestes invasifs (ligatures artérielle ou embolisation), pour tenter d'éviter une hystérectomie d'hémostase ou en cas d'impasse thérapeutique complète. La dose initiale recommandée est de 60 à 90 μg/kg renouvelable dans l'heure qui suit si besoin (90 à 120 μg/kg). L'administration du rFVIIa ne doit en aucun cas retarder un transfert ou des gestes invasifs d'hémostase, ni même durablement une hystérectomie. De plus, les mécanismes d'action du rFVIIa suggèrent de corriger au préalable autant que possible l'acidose, l'hypothermie, l'hypofibrinogénémie et la thrombopénie [10, 11].

Trois essais randomisés impliquant le TXA dans le contexte de la prévention de l'HPP ont été colligés dans une méta-analyse [19]. Ces études regroupaient 461 patientes et comparaient l'efficacité du TXA (1 g intraveineux) versus pas de traitement (césariennes programmées ou accouchements spontanés). Les résultats étaient en faveur d'une réduction du saignement et de l'incidence de l'HPP (RR 0,44 ; 95 % CI 0,31-0,64) [11]. Aucun événement thrombo-embolique n'a été rapporté. Le faible coût et l'absence de sur-risque thrombotique veineux identifié militent

pour l'emploi de l'acide tranexamique aux doses classiques (1 g IVL en 10 à 20 minutes, puis 0,5 à 1 g/h sans dépasser 3 à 4 g au total) lors des HPP résistantes à la sulprostone. Les dernières recommandations de l'OMS vont d'ailleurs dans ce sens [20]. Par ailleurs, une étude multicentrique randomisée française dans l'HPP après accouchement par voie basse (EXADELI) sur 144 patientes a montré une réduction significative de 21 % du volume de l'HPP dans le groupe TXA et environ moitié moins de produits sanguins transfusés ; cependant, des effets secondaires fréquents (nausées-vomissements, troubles visuels) ont été observés mais ils ont été rapportés à l'emploi de trop fortes doses (4 g en 1 heure, puis 6 g sur 6 heures) [21]. Enfin, les résultats de l'étude CRASH-2 obtenus en contexte traumatique avec de faibles doses sont venus renforcer l'intérêt porté à ce produit très bon marché et qui n'apparaît pas majorer le risque thrombo-embolique veineux [22].

En résumé, l'ensemble de la stratégie actuellement proposée pour contrôler une HPP est représenté sur la Figure 109-1.

TRAITEMENTS INVASIFS

Parmi les traitements invasifs disponibles, le tamponnement interne par ballon intra-utérin est un dispositif dont la technique est facile à maîtriser, rapide à mettre en œuvre, qui préserve la fertilité et dont le taux de succès rapporté est d'environ 80 % [3, 23, 24]. Il existe plusieurs sortes de ballons, le plus en vogue étant celui de Bakri. Le ballon est inséré, sans anesthésie et sous couvert d'une antibioprophylaxie, dans la cavité utérine puis gonflé avec du sérum salé jusqu'à l'arrêt des saignements ou un volume maximal de 500 mL. Son mécanisme d'action passe par un effet de contre-pression sur les artères utérines [23]. La place de cette technique reste actuellement débattue. À notre sens, elle devrait être plus souvent employée comme mesure supplémentaire pour limiter le saignement, mais sans retarder la mise en œuvre des mesures invasives recommandées en cas d'échec d'administration de sulprostone.

PLACE DE LA THROMBO-ÉLASTOGRAPHIE (TEG), THROMBO-ÉLASTOMÉTRIE (ROTEM)

Ces techniques mesurent les changements de visco-élasticité du sang total pendant la formation du caillot. Elles permettent de monitorer en temps réel la coagulation, principalement en cas de fibrinolyse, pour guider la thérapeutique. Leur emploi, dérivé d'études sur les polytraumatisés, est mentionné dans certaines mises au point sur l'HPP [24]. Les études en obstétrique sont encore peu nombreuses. Une étude prospective observationnelle sur 91 patientes a montré que le taux de fibrinogène plasmatique observé au cours d'une HPP était bien corrélé aux valeurs obtenues par ROTEM [25]. Cependant, ces techniques nécessitent un opérateur expérimenté et ne sont pas encore répandues dans les maternités.

PRISE EN CHARGE SPÉCIFIQUE DES PLACENTATIONS ANORMALES : PLACENTAS ACCRETA, INCRETA ET PERCRETA

L'augmentation et l'implication des anomalies de la placentation dans la survenue d'HPP sévères, voire cataclysmiques justifient une réflexion spécifique sur ses modalités de prise en charge. En effet, les patientes présentant un placenta adhérent ont un risque accru par 43 d'hystérectomie d'hémostase (OR : 43, 95 % CI : 19-98) [26]. Le diagnostic anténatal de ce type d'anomalie est donc potentiellement vital. Chez les patientes à risque, l'échographie couplée au Doppler couleur est l'outil principal de dépistage des anomalies de placentation (accreta, increta et percreta confondus) avec une sensibilité théorique de 80 % environ et une spécificité de 95 %. En cas de doute diagnostique, l'IRM au gadolinium (sensibilité 88 %, spécificité 100 %) prend toute sa place, notamment afin de préciser les rapports du placenta avec les structures adjacentes et sa vascularisation [24, 27]. Cependant, la performance de ces deux examens dépend largement de l'opérateur et il n'existe pas à l'heure actuelle d'examen complémentaire ayant une sensibilité parfaite. Le diagnostic est donc porté le plus souvent sur un faisceau d'arguments qui peut inclure la cystoscopie lorsqu'on suspecte un envahissement placentaire vésical. La stratégie habituelle qui fait appel à l'hystérectomie d'emblée tend à être remplacée par une attitude conservatrice de plus en plus fréquente souvent associée au développement de techniques de radiologie interventionnelle. La technique la plus sophistiquée consiste à mettre en place en pré-opératoire des cathéters munis de ballonnets endovasculaires dans les artères iliaques internes [26, 28]. Après la délivrance, les ballonnets sont gonflés de façon prophylactique afin de limiter le saignement dans le champ opératoire et de permettre soit des ligatures artérielles, soit une hystérectomie partielle ou totale, soit une embolisation radiologique. Ce type de prise en charge n'est possible que si le diagnostic est fait à temps et qu'une prise en charge multidisciplinaire dans un centre de référence peut être organisée [27]. L'utilisation du *Cell-Saver* a toute sa place dans ce contexte. L'information du patient sur l'ensemble de la stratégie est capitale [24]. Bien que cette prise en charge radiologique fasse maintenant partie des recommandations du *Royal College of Obstetrics and Gynaecology*, il convient de noter qu'il persiste des controverses sur son efficacité [24, 28]. De plus, des cas de complications inhérentes à ce type de techniques commencent à être publiés [28]. Pour l'instant, la mise en place pré-opératoire de ces ballonnets endovasculaires ne nous apparaît justifiée qu'en cas de très haut risque hémorragique, c'est-à-dire de placenta percreta susceptible d'envahir les structures adjacentes à l'utérus. En revanche, comme la majorité des auteurs, nous pensons que cette procédure est complexe et d'un rapport bénéfice/risque trop aléatoire pour les placenta accreta et increta où l'hémorragie reste normalement maîtrisable en dernier recours par une hystérectomie d'hémostase. Le plus souvent, l'hémorragie est d'ailleurs plus modérée, voire absente lorsque l'on laisse le placenta en place ; des ligatures vasculaires ou une embolisation postopératoire représentent alors une solution alternative plus simple.

Pré-éclampsie sévère et ses complications

La pré-éclampsie (PE) est une pathologie placentaire très fréquente : environ 5 % des grossesses, soit 40 000 cas par an en France [29]. Cette pathologie spécifique de la grossesse représente la première cause de mortalité maternelle en Occident (15 décès par an en France). Elle nécessite souvent l'extraction précoce d'un fœtus immature et parfois hypotrophe (1/3 des cas) car c'est le seul moyen actuellement permettant de limiter la morbidité maternelle (et parfois également fœtale), les symptômes disparaissant quelques jours après la délivrance. La PE est une pathologie complexe, multifactorielle et encore relativement mal comprise mais sa prise en charge est bien codifiée par la Recommandation Formalisée d'Experts (RFE) publiée en 2009 [30] et reprise ici de façon synthétique.

Définition

La définition de la pré-éclampsie (PE) est précise. L'hypertension artérielle gravidique (HTG) est définie par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mmHg, survenant après 20 semaines d'aménorrhée (SA) et disparaissant avant la fin de la 6e semaine du post-partum. La PE consiste en l'association d'une HTG à une protéinurie (> 0,3 g/24 h). Une PE sévère comporte au moins l'un des critères suivants : hypertension artérielle (HTA) sévère (PAS ≥ 160 mmHg et/ou PAD ≥ 110 mmHg), atteinte rénale avec : oligurie (< 500 mL/24 h) ou créatinine supérieure à 135 mmol/L ou protéinurie supérieure à 5 g/j, œdème aigu du poumon (OAP) ou barre épigastrique persistante ou HELLP syndrome, éclampsie ou troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, réflexes ostéo-tendineux [ROT] polycinétiques, céphalées), thrombopénie inférieure à 100 G/L, HRP ou retentissement fœtal. Ces critères de sévérité doivent être bien connus de l'anesthésiste-réanimateur et perçus comme des critères d'alarme et d'urgence thérapeutique. La PE est dite précoce si elle survient avant 32 SA. Le HELLP syndrome est l'association d'une hémolyse (Hemolysis), d'une cytolyse hépatique (*elevated liver enzyme*) et d'une thrombopénie (*low platelets*). L'éclampsie (E) est une crise convulsive tonicoclonique survenant dans un contexte de pathologie hypertensive de la grossesse.

Physiopathologie

La PE est secondaire à une dysfonction placentaire entraînant une activation puis une lésion de l'endothélium maternel, avec pour conséquences une hypertension artérielle, une néphropathie glomérulaire et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Cette physiopathologie ferait intervenir plusieurs mécanismes : un défaut de remodelage vasculaire utérin, une hypoxie placentaire et un stress oxydatif, un dysfonctionnement de l'endothélium maternel [31].

Facteurs de risque

Malheureusement, à l'heure actuelle il n'existe aucun critère clinique ou biologique pouvant prédire la survenue d'une PE dans une population générale de femmes enceintes et aucun examen ne peut être recommandé. Un certain nombre de facteurs de risque sont classiquement reconnus [32] :

– *génétiques* : des antécédents de PE chez la mère ou une sœur font augmenter l'incidence d'un facteur 3 à 5 ; lorsque le père est né d'une grossesse compliquée de PE, le risque est doublé chez ses descendants ;

– *immunologiques* : primiparité, brève période d'exposition préalable au sperme du père, insémination à partir d'un donneur ;

– *environnementaux* : vie en altitude, stress physique et psychologique ;

– *liés à des pathologies maternelles* : antécédents de dysgravidie, obésité, insulino-résistance, thrombophilies, affections auto-immunes, hypertension artérielle, néphropathies chroniques, âge maternel élevé ;

– *liés à la grossesse* : intervalle long entre deux grossesses, grossesse multiple, anomalies congénitales ou chromosomiques du fœtus, anasarque fœtale, infection urinaire.

Prise en charge de la PE sévère

Prise en charge pré- et inter-hospitalière

La prise en charge de la PE repose sur une organisation en réseau. En cas de forme sévère, l'hospitalisation s'impose immédiatement dans un lieu choisi en fonction de l'âge gestationnel, des critères de gravité maternels et/ou fœtaux, et de la nécessité éventuelle du recours à un service de réanimation pour la mère. Avant un transfert in utero, les parents doivent être informés, idéalement conjointement par le gynécologue-obstétricien et le pédiatre, sur les enjeux maternels et fœtaux. En cas d'anomalies du rythme cardiaque fœtal (RCF), la naissance dans l'établissement initial d'accueil, quel qu'en soit le type, doit être envisagée. L'état maternel doit être stabilisé avant transfert et un traitement anti-hypertenseur initié (*cf. infra*). La patiente est installée en décubitus latéral gauche, avec un apport d'oxygène. Une corticothérapie à un terme adapté (12 mg de bétaméthasone en intramusculaire 2 fois, à 24 heures d'intervalle) pour la maturation pulmonaire fœtale doit être administrée le plus précocement possible après le diagnostic, notamment avant un transfert.

Prise en charge hospitalière

La prise en charge hospitalière des PE fait l'objet d'un consensus professionnel et doit être multidisciplinaire [30]. L'évaluation fœtale repose sur l'enregistrement du RCF, la biométrie par échographie et les examens Doppler fœtaux. Le traitement de l'HTA, lorsque la pression artérielle diastolique est supérieure à 110 mmHg ou la pression artérielle systolique supérieure à 160 mmHg, se fait selon l'algorithme de la conférence de consensus (Figure 109-2) et repose sur des médicaments vasodilatateurs injectables : la clonidine, le labétalol et la nicardipine. En première intention la nicardipine est recommandée, la perfusion d'entretien pouvant être précédée d'une titration en cas de poussée hypertensive sévère. En cas d'échec, ou d'apparition d'un effet secondaire, un second antihypertenseur peut être associé. Dans tous les cas, il est important pour le fœtus de maintenir une PAM maternelle suffisante, c'est-à-dire qui ne soit pas inférieure à 100 mmHg. Depuis la conférence de consensus, de nouvelles données sur l'impact du labétalol sur la pression de perfusion cérébrale indiquent qu'il est probablement intéressant d'utiliser ce médicament en première intention dans le traitement de la PE sévère [33]. Par ailleurs, une étude importante [34] suggère qu'une PAS supérieure à 155-160 mmHg est associée à un risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique accru, ce qui renforce l'idée que le contrôle des poussées hypertensives dans la PE constitue une urgence thérapeutique [4]. En prévention des effets systémiques du traitement vasodilatateur et compte tenu de la constance de l'hypovolémie chez ces patientes, le remplissage vasculaire peut être nécessaire, en particulier en cas d'oligurie. Cependant, l'expansion volumique systématique n'est pas recommandée car il n'a pas été démontré une amélioration du pronostic maternel ou néonatal alors que le risque d'œdème aigu pulmonaire (OAP) est réel du fait des altérations des pressions oncotique et hydrostatique et des modifications de la perméabilité capillaire. Le cathétérisme artériel peut être utile dans les formes sévères et l'échographie cardiaque peut aider à guider le remplissage vasculaire mais sa place reste néanmoins à préciser.

En cas de PE sévère, la prévention de la crise d'éclampsie par du MgSO4 est recommandée devant l'apparition de signes

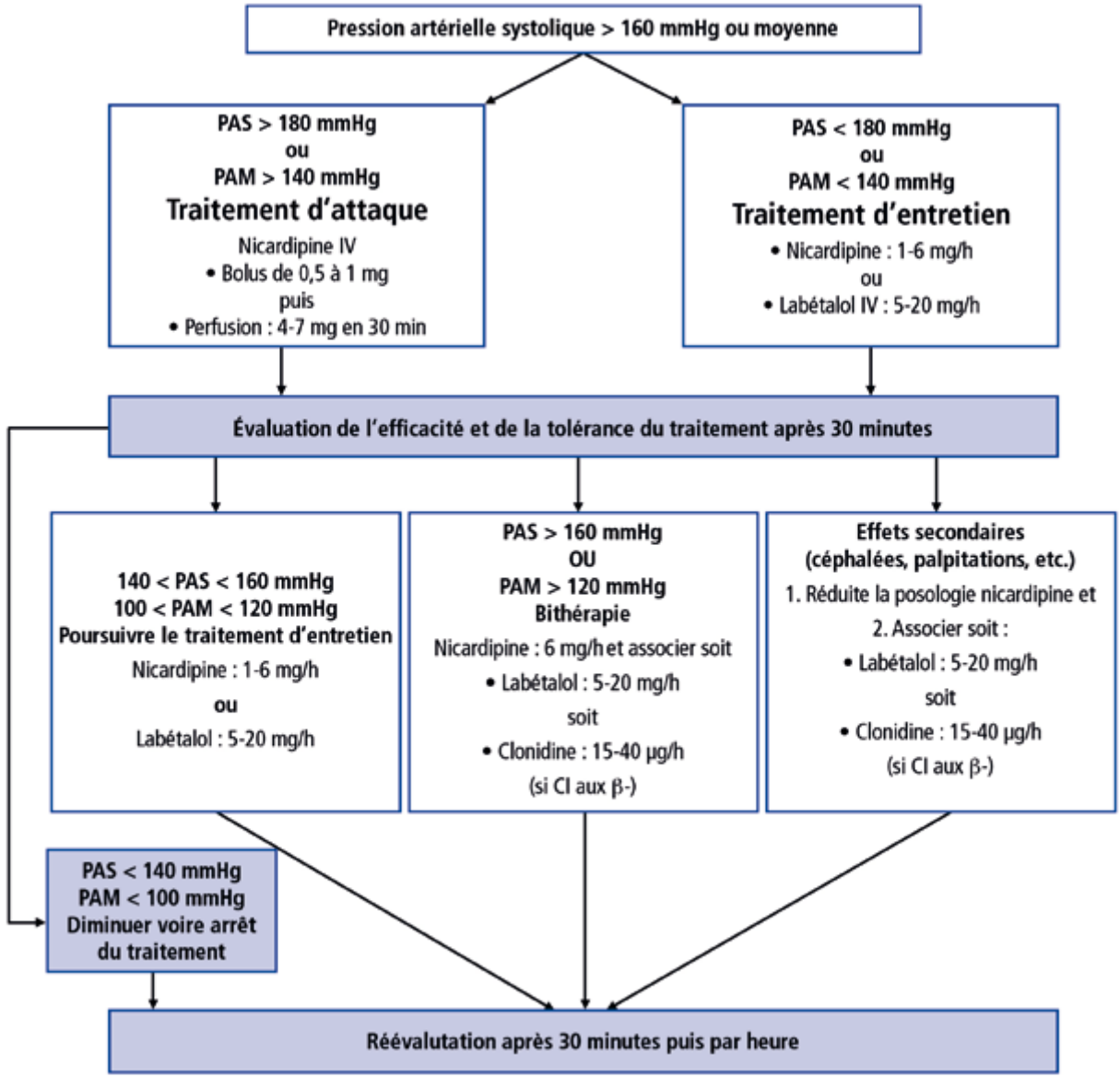


Figure 109-2 Algorithme de prescription du traitement anti-hypertenseur dans la PE (d'après [30]).
PA : pression artérielle moyenne.

neurologiques (céphalées rebelles, réflexes ostéotendineux polycinétiques, troubles visuels) et en l'absence de contre-indication (insuffisance rénale, maladies neuromusculaires).

En raison de la survenue possible d'un HELLP syndrome, la réalisation de numérations plaquettaires répétées fait également partie des recommandations de surveillance des PE sévères.

Les indications d'arrêt de la grossesse en cas de PE sont bien codifiées. Une PE sévère au-delà de 34 SA est une indication à l'arrêt de la grossesse. En cas de PE sévère avant 24 SA, une interruption médicale de grossesse (IMG) doit être clairement discutée avec les parents. Les indications d'arrêt de la grossesse dans les PE sévères entre 24 et 34 SA peuvent être maternelles :

– immédiatement en cas d'HTA non contrôlée, d'éclampsie, d'OAP, d'HRP, de thrombopénie < 50 000, d'hématome sous-capsulaire hépatique ;

– ou après corticothérapie pour maturation pulmonaire fœtale (si les conditions maternelles et fœtales permettent de prolonger la grossesse de 48 heures) en cas d'insuffisance rénale d'aggravation rapide et/ou oligurie (< 100 mL/4 h) persistante malgré un remplissage vasculaire adapté, de signes persistants d'imminence d'une éclampsie (céphalées ou troubles visuels), de douleur épigastrique persistante, ou de HELLP syndrome évolutif.

Les indications d'arrêt de la grossesse pour raisons fœtales sont : les décélérations répétées du RCF, la variabilité à court terme inférieure à 3 ms vérifiée, le retard de croissance intra-utérin (RCIU) sévère au-delà de 32 SA, une diastole ombilicale artérielle inversée au-delà de 32 SA. Lorsque l'interruption de la grossesse est décidée sans qu'il y ait une nécessité absolue d'arrêt immédiat, il est possible de déclencher l'accouchement après maturation cervicale.

Complications de la pré-éclampsie

La gestion des complications de la pré-éclampsie relève également des recommandations émises par la RFE [30].

Éclampsie

En France, l'éclampsie est responsable de 2,2 % des morts maternelles. Elle survient dans 30 % des cas dans le post-partum (jusque 15 jours après l'accouchement) [35]. Les prodromes à type de céphalées, troubles visuels, douleurs épigastriques et de ROT vifs sont retrouvés dans 85 % des cas ; c'est dire l'importance de les connaître et de les rechercher systématiquement. Les facteurs de risque reconnus sont le jeune âge (< 20 ans), le manque de surveillance prénatale et au moins un antécédent de PE sévère et précoce. Il existe également une corrélation entre le niveau d'HTA et le risque d'éclampsie.

Les données récentes en imagerie par résonance magnétique en diffusion montrent des signaux hyperintenses prédominant dans les régions sous-corticales surtout occipitales non rehaussées en imagerie de diffusion, ce qui est en faveur d'un œdème vasogénique secondaire à la rupture de la barrière capillaire [36]. Ces lésions d'encéphalopathie postérieure réversible (EPR) disparaissent normalement sans séquelles [32]. Le mécanisme supposé fait jouer un rôle important à la poussée hypertensive qui réalise un « forçage » de la barrière capillaire avec extravasation périvasculaire expliquant le caractère vasogénique de l'œdème et sa réversibilité. La topographie occipitale s'explique par une pauvreté relative en innervation sympathique des vaisseaux de cette région qui, déjà fragilisés par les lésions endothéliales de la PE, sont incapables de vasoconstriction protectrice. Il en résulte des difficultés à l'autorégulation cérébrale en réponse à l'hypertension artérielle [37]. Le Doppler transcrânien a été employé pour évaluer la pression de perfusion cérébrale (PPC) de manière non invasive des patientes pré-éclamptiques. Il apparaît que plus les manifestations neurologiques sont inquiétantes au cours de la PE, plus la PPC est augmentée [38]. Un nouveau moyen, très prometteur, non invasif, d'évaluer l'augmentation de la pression intracrânienne (PIC) lors des PE est à l'étude, par la mesure échographique du diamètre du nerf optique [39].

Le traitement recommandé est le MgSO4 pour le traitement d'une crise et pour la prévention de sa récidive : dose de charge de 4 g IVL sur 20 à 30 minutes, suivie d'une perfusion continue au PSE de 1 g/h. En cas de récidive, l'injection d'une dose additionnelle de 1,5 à 2 g IVL est possible. Après la dernière crise, il est recommandé de maintenir une perfusion de MgSO4 pendant une durée de 24 heures. Ce traitement impose une surveillance de la conscience, de la fréquence respiratoire, de la diurèse et la recherche pluriquotidienne des ROT. Le taux de magnésémie plasmatique doit être immédiatement contrôlé en cas de suspicion clinique de surdosage (et la perfusion de MgSO4 doit alors être réduite, voire interrompue, dans l'attente du résultat de ce dosage). Une intubation en séquence rapide et une ventilation artificielle doivent être réalisables à tout moment, notamment en cas de décompensation de troubles respiratoires ou de la conscience. La séquence rapide doit toutefois être modifiée, en ajoutant un morphinique (exemple : sufentanil 0,2 µg/kg) afin d'amoindrir une poussée hypertensive brutale lors de la laryngoscopie qui peut favoriser la survenue d'un AVC hémorragique.

Pré-éclampsie et atteinte rénale

Fréquemment, la PE sévère est associée à une oligurie liée à une hypovolémie efficace et/ou à une vasoconstriction artérielle rénale. Une véritable insuffisance rénale aiguë associée à la PE peut survenir en cas de PE sévère (5 à 10 % des cas) et aggrave le pronostic maternel (mortalité de 10 %). L'aspect histologique correspond à une nécrose tubulaire aiguë associée à des lésions d'endothéliose glomérulaire. Il convient de rappeler que, dès le milieu de la grossesse, une créatinémie > 90 µmol/L est pathologique et que la formule de Cockcroft est inapplicable. Cette insuffisance rénale aiguë se complique fréquemment d'œdème pulmonaire. Passé le stade aigu, la récupération de la fonction rénale est habituellement complète. La prise en charge thérapeutique des patientes consiste donc en premier lieu à corriger les désordres hémodynamiques pour rétablir la diurèse. L'expansion volémique est la première mesure à discuter. Elle doit être réalisée prudemment (du fait du risque réel d'OAP) et idéalement sous couvert d'un monitorage non invasif. Les diurétiques ne sont indiqués qu'en cas de surcharge pulmonaire associée car ils sont susceptibles de majorer l'hypovolémie efficace et de diminuer le débit utéroplacentaire. Ils peuvent, en revanche, être largement utilisés durant les 24 premières heures post-partum.

Pré-éclampsie et atteinte hépatique

Les manifestations hépatiques de la PE, inconstantes, peuvent être responsables d'une hépatopathie gravidique, dont la traduction biologique inconstante est un HELLP syndrome. Cette atteinte hépatique, rarement sévère en elle-même, est associée à un risque fœtomaternel élevé et constitue un signe de gravité de la PE [40]. Les autres complications hépatiques majeures de la PE sont les hématomes intrahépatiques et surtout la rupture capsulaire du foie. Une échographie doit être systématique pour rechercher un ou des hématomes intraparenchymateux et/ou sous-capsulaires hépatiques en cas de HELLP syndrome ou de douleur épigastrique en barre résistante au traitement anti-hypertenseur.

Le HELLP syndrome complique une PE sévère dans 10 à 20 % des cas. Un HELLP syndrome sans hypertension ou protéinurie est rapporté dans 10 à 20 % des cas. Les manifestations cliniques (douleurs épigastriques en barre) et paracliniques sont secondaires à la présence de dépôts de fibrine dans les sinusoïdes périportaux. Les complications directes du HELLP syndrome peuvent être l'HRP (9-20 %), une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (5-56 %), une insuffisance rénale aiguë (7-36 %), un hématome sous-capsulaire du foie [41]. Le diagnostic différentiel avec la stéatose aiguë gravidique peut parfois se discuter, la présence d'une insuffisance hépatocellulaire associée à une élévation de la bilirubine conjuguée, d'un syndrome polyuropolydipsique et d'un allongement du temps de Quick sont alors évocateurs [42].

Le traitement du HELLP syndrome reste l'interruption de la grossesse. Une extraction fœtale immédiate avant transfert s'impose, et cela quel que soit le terme de la grossesse, en cas d'HRP, de thrombopénie inférieur à 50 000/mm^3, de signes de CIVD, d'hématome sous-capsulaire ou d'infarctus hépatique [40]. L'administration de corticoïdes et la plasmaphérèse pour le traitement du HELLP syndrome ne sont actuellement plus recommandées. Néanmoins, l'administration ponctuelle péripartum de corticoïdes ne passant pas la barrière placentaire (prednisone, prednisolone) peut être parfois utile pour entraîner une recrudescence transitoire du taux de plaquettes propice à l'emploi de l'ALR.

Anesthésie chez une femme pré-éclamptique

Toute patiente pré-éclamptique doit être évaluée de façon la plus précoce possible en vue d'une anesthésie. Le bilan d'hémostase doit être réalisé dans un délai le plus court possible avant une anesthésie périmédullaire. La valeur-seuil des plaquettes recommandée est de 75 G/L pour réaliser une anesthésie péridurale, et de 50 G/L pour la rachianesthésie à condition que la thrombopénie soit stable sur plusieurs numérations successives, que l'acte anesthésique soit réalisé par un opérateur entraîné, que la parturiente bénéficie idéalement d'une surveillance neurologique en post-partum et que la patiente n'ait pas pris d'aspirine au cours des trois derniers jours [30].

L'analgésie périmédullaire est bénéfique pour le contrôle de la pression artérielle, pour l'hémodynamique utéroplacentaire et elle facilite la prise en charge en cas de césarienne. Elle doit donc être mise en place de façon précoce, sous réserve de normalité du bilan d'hémostase. Il est possible d'utiliser de l'ocytocine (Syntocinon®) pendant et après le travail. La méthylergométrine (Methergin®) est contre-indiquée. En cas de rachianesthésie, il est recommandé d'éviter ou de limiter le remplissage vasculaire classique aux cristalloïdes (≤ 1000 mL, du fait du risque d'OAP post-partum) et de réduire ou de suspendre le traitement antihypertenseur administré par voie IV jusqu'à l'installation complète du bloc. En fait, le risque d'hypotension est nettement plus faible que chez les patientes non pré-éclamptiques et l'emploi de vasopresseurs pour la corriger, le cas échéant, doit être prudent (doses réduites et titrées) afin de prévenir une réaction hypertensive brutale et potentiellement fatale (par AVC hémorragique) [43]. En cas d'anesthésie générale, il est recommandé de faire une évaluation des critères d'intubation difficile immédiatement avant l'induction, de pratiquer une induction en séquence rapide modifiée (par l'adjonction de morphiniques, *cf. supra*) avec intubation, de veiller au contrôle de la poussée hypertensive induite par l'intubation trachéale (par titration de nicardipine et/ou de labétalol) et de prévoir systématiquement le risque d'extubation compliquée (asphyxie par œdème laryngé). L'extubation doit être retardée de quelques heures en cas d'œdème glottique et/ou de signes d'éclampsie imminente présents lors de l'induction de l'AG, le temps d'obtenir une déplétion hydrosodée suffisante. Il reste possible de pratiquer une ALR après une crise d'éclampsie si la femme a repris conscience, qu'il n'y a pas de déficit neurologique, que l'on dispose d'un bilan d'hémostase normal très récent et que l'état clinique est stable. Cependant, en cas de convulsions subintrantes et/ou de troubles de la conscience, l'anesthésie générale est fortement recommandée et une extubation différée (précédée d'un scanner cérébral) doit être systématiquement considérée dans ces cas [29, 30].

En post-partum

L'hypertension artérielle et les dysfonctions viscérales régressent lentement et s'aggravent même parfois après la délivrance jusqu'à 2-3 jours post-partum. La surveillance doit donc être prolongée et le traitement adapté jusqu'à la survenue de la crise polyurique du post-partum. C'est au cours du post-partum que surviennent 70 % des épisodes d'œdème pulmonaire, parfois favorisés par des apports hydrosodés excessifs, une redistribution vers le secteur vasculaire de la surcharge hydrosodée interstitielle associée à une veinoconstriction adrénergique et à la baisse de la pression oncotique [32]. En post-partum immédiat, le remplissage vasculaire doit donc être proscrit, sauf indication spécifique et les diurétiques largement employés en cure brève de 12 à 36 heures. Après correction des troubles de l'hémostase, la prévention de la thrombose veineuse doit être entreprise rapidement sans oublier la prophylaxie mécanique (contention élastique, voire compression pneumatique intermittente [CPI]), car ces parturientes présentent un risque thrombo-embolique particulièrement élevé.

Embolie amniotique

L'embolie amniotique (EA) est une pathologie rare (1/53 800 accouchements en Europe), encore assez énigmatique dans sa physiopathologie, mais redoutable car associée à une morbimortalité maternelle et fœtale significative. C'est la 2e ou 3e cause de mortalité maternelle en France, constituant 13 à 20 % des morts maternelles dans les pays développés, avec une mortalité périnatale de 135 pour 1000 naissances [1, 4, 44, 45]. Les données de la littérature médicale en termes d'épidémiologie et de facteurs de risque sont contradictoires [1]. On peut retenir que la survenue d'une EA est corrélée au placenta praevia (odds ratio [OR] à 10,5), les grossesses multiples, l'accouchement par césarienne, le déclenchement du travail, la pré-éclampsie, l'hématome rétroplacentaire, l'extraction par forceps et l'âge supérieur à 35 ans [44]. L'induction du travail doublerait le risque d'EA et surtout d'EA fatal (OR 3,5 [1,5-8,4]) [45]. En revanche, il n'a pas été identifié de facteur de risque maternel de décès liés à l'EA [46].

Les circonstances de survenue de l'EA sont imprévisibles : le plus souvent brutalement pendant le travail et pendant la phase de dilatation (70 %), en post-partum immédiat – durant les 8 premières minutes – (30 %), que ce soit par voie basse ou par césarienne [47]. Il existe de rares cas rapportés en dehors du travail (traumatisme abdominal, mort fœtale in utero ou interruption de grossesse) [1].

La physiopathologie initialement admise impliquerait un passage de liquide amniotique (LA) dans le sang maternel [1]. Ce LA est composé au troisième trimestre de la grossesse d'éléments insolubles provenant du fœtus (cellules squameuses, lanugo, cheveux, vernix), d'excrétions fœtales (urines, parfois de méconium) et d'éléments figurés. Il s'y ajouterait des éléments solubles tels que les substances procoagulantes et vaso-actives (prostaglandines, leukotriènes, facteur tissulaire, endothéline…) [1]. Les effets de ce passage de LA dans le sang maternel feraient intervenir deux hypothèses. Une hypothèse, ancienne, mécanique et hémodynamique où les éléments insolubles créeraient une obstruction dans les capillaires pulmonaires. Une hypothèse plus récente, humorale et lésionnelle où le passage des différents éléments dans les circulations pulmonaire et systémique entraînerait des effets cardiaques et vasculaires directs, à type de réponse inflammatoire systémique associée à un relargage inapproprié de médiateurs inflammatoires endogènes, une CIVD et une activation du complément [1, 48]. Il s'agirait ainsi d'un « syndrome anaphylactoïde de la grossesse » [48], caractérisé sur le plan hémodynamique par une défaillance initiale du ventricule droit par augmentation brutale des résistances vasculaires pulmonaires, suivie d'une défaillance du ventricule gauche [1]. En conséquence, les « signes cardinaux » de l'EA sont décrits dans le Tableau 109-I. Il existe une grande hétérogénéité clinique et

Tableau 109-I Signes et symptômes de l'EA (d'après [48]).

Signes	*Fréquence*
Hypotension	100 %
Détresse fœtale	100 %
Œdème pulmonaire ou SDRA	93 %
ACR	87 %
Cyanose	83 %
Coagulopathie	83 %
Dyspnée	49 %
Convulsions	48 %
Atonie utérine	23 %
Bronchospasme	15 %
Hypertension transitoire	11 %
Toux	7 %
Céphalées	7 %
Douleur thoracique	2 %

Tableau 109-II Diagnostic différentiel de l'embolie amniotique.

Causes emboliques	Thrombo-embolique Gazeuse
Causes non obstétricales	Choc septique, anaphylactique Pneumopathie d'inhalation Accident transfusionnel
Causes cardiaques	Infarctus du myocarde Arythmie cardiaque Dissection aortique Myocardiopathie du péripartum
Causes obstétricales	HPP HRP Rupture utérine Éclampsie
Complications anesthésiques	Toxicité des anesthésiques locaux Rachianesthésie totale Bloc péridural étendu

des formes frustes : toute suspicion diagnostique doit amener à une prise en charge réanimatoire intensive. Il peut s'y associer d'autres prodromes aspécifiques à type de convulsions, fièvre, frissons, céphalées, nausées, vomissements, détresse fœtale (50 à 100 % des cas) [1]. L'hémorragie par troubles de l'hémostase aigus « isolés » peut aussi être la première manifestation clinique de l'EA et doit faire évoquer le diagnostic en l'absence d'autres causes de saignement d'origine obstétricale. Le diagnostic d'EA reste un diagnostic d'élimination et dans le contexte du péripartum les hypothèses diagnostiques alternatives sont nombreuses devant un tableau de collapsus avec hypoxémie (Tableau 109-II) [1, 48]. Il n'existe aucun test diagnostique de certitude, bien que des tests biologiques soient en cours de développement, dont l'IGFBP-1 [1, 48, 49]. En pratique, il faut essayer de réaliser une recherche de cellules amniotiques dans le sang maternel (sur une voie centrale), un lavage broncho-alvéolaire, et surtout demander un examen autopsique des tissus pulmonaires maternels en cas de décès et un dosage répété toutes les 2 heures de tryptase dans le sang maternel (pic attendu à la 6e heure), sans retarder la prise en charge thérapeutique. Les examens paracliniques usuels, non spécifiques à l'EA, servant à guider la réanimation doivent être également employés.

Le délai moyen de survenue du décès après les premiers signes de collapsus est de 1 à 7 heures, ce qui justifie la mise en œuvre très rapide d'un traitement symptomatique malheureusement aspécifique. L'accouchement doit avoir lieu sans délai, suivi par un traitement par utérotonique (ocytocine ± prostaglandines). Le traitement des détresses maternelles doit être précoce et intensif (oxygène pur, intubation, remplissage, vasopresseurs ± inotropes positifs, transfusion...). Les particularités de la prise en charge de l'arrêt cardiorespiratoire (ACR) de la femme enceinte doivent être connues et appliquées (*cf. infra*) [50]. Les thérapeutiques invasives d'exception doivent être envisagées ici car il s'agit de femmes jeunes, en bonne santé pour la plupart et pour lesquelles un cap de défaillance cardiocirculatoire est à franchir : circulation extracorporelle, NO et/ou prostacyclines inhalées, ballonnet de contre-pulsion et *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) [1, 48]. L'hémodiafiltration continue peut être employée dans l'espoir d'éliminer le LA de la circulation maternelle et surtout les cytokines [1].

Le pronostic maternel en particulier reste très sombre, malgré une prise en charge agressive bien conduite : 70 % de survie néonatale, dont 50 % sans séquelles, mais 85 % de séquelles neurologiques maternelles et 60 % de mortalité maternelle dans les formes sévères [48]. La naissance rapide du fœtus reste la seule manière d'améliorer le pronostic néonatal et maternel en cas d'arrêt cardiocirculatoire maternel [48]. En cas de décès maternel, une autopsie doit être impérativement demandée. De nouveaux marqueurs biochimiques pourront peut-être dans le futur augmenter la sensibilité et la spécificité du diagnostic et éventuellement conduire à des améliorations sur le plan thérapeutique [48].

Embolie pulmonaire cruorique et spécificités propres au péripartum

L'incidence des événements thrombo-emboliques au cours de la grossesse et du post-partum semble être d'environ 1/1000 ; on y recense alors une mortalité de 3,5 % liée à une embolie pulmonaire (EP) [51]. Les facteurs de risque de survenue de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) sont la grossesse elle-même (risque multiplié par 5), les antécédents personnels et familiaux de MTEV, la thrombophilie constitutionnelle ou acquise, et la césarienne en urgence (risque multiplié par 2 à 5) [51]. L'étude de ces facteurs de risque a donné lieu à une conférence de consensus française sur sa prévention [52]. Il convient d'y ajouter l'association « obésité + alitement antépartum », qui a été mentionnée récemment dans la revue « Lancet » comme le facteur de risque présentant l'odds ratio le plus élevé (OR = 62 !) [53] ; cette notion est retrouvée dans la dernière cohorte de morts maternelles d'origine thrombo-embolique en France [4].

Le diagnostic clinique de l'EP chez la femme enceinte est difficile : la tachycardie, les œdèmes des membres inférieurs et la gêne respiratoire sont extrêmement fréquents surtout en fin de grossesse et aspécifiques. Le diagnostic biologique est également perturbé car le taux physiologique de D-dimères augmente assez rapidement pendant la grossesse et il n'existe pas de normes fiables spécifiquement établies dans ce contexte. Les tests bien réalisés (SimpliRED assay) semblent néanmoins conserver une très bonne valeur prédictive négative, mais leur spécificité est mauvaise quand le terme de la grossesse est avancé (= très nombreux faux positifs) [53]. Il n'existe pas de contre-indication aux examens radiologiques diagnostiques, l'exposition aux radiations ionisantes restant inférieure aux seuils admis quelle que soit la séquence d'examens choisie. Mais il convient de les hiérarchiser et de choisir la stratégie la moins invasive possible, la priorité restant au diagnostic qui doit être fait [53]. La radiographie pulmonaire avec un tablier plombé peut avoir une utilité, pour éliminer un diagnostic différentiel. L'innocuité de l'échographie-Doppler veineux des membres inférieurs étant certaine, il est admis qu'un Doppler positif associé à des signes d'EP suffit pour traiter la patiente. Il faut savoir renouveler l'examen en cas de forte suspicion clinique ou demander une IRM en cas de suspicion de thrombose très proximale, voire pelvienne. En cas d'examen négatif, l'angioscanner spiralé est l'examen de choix, surtout en cas d'antécédent de pathologie pulmonaire. Dans les autres cas, il faut discuter la scintigraphie de ventilation-perfusion pulmonaire, suivie d'un angioscanner si la scintigraphie est de probabilité intermédiaire [53] (Figure 109-3). Une analyse rétrospective de 46 angioscanners et de 91 scintigraphies de femmes enceintes a montré que leurs performances diagnostiques étaient comparables ; cependant, la variabilité interobservateurs était en faveur de l'angioscanner qui permettait également de poser des diagnostics différentiels, mais en délivrant des doses de radiations supérieures à la scintigraphie [54].

Le traitement de l'EP pendant la grossesse a fait l'objet de recommandations qui préconisent l'emploi d'héparine de bas poids moléculaire, à une dose adaptée au poids, en 2 administrations quotidiennes, éventuellement guidée par le dosage de l'activité anti-Xa [53]. La thrombolyse garde toute sa place en cas d'EP massive avec état de choc mais n'a pas d'indication dans les EP moyennes ou submassives sans défaillance échographique du ventricule droit. Les autres types d'EP (submassives avec défaillance VD échographique) ne font pas l'objet d'un consensus. Dans la plus grande série concernant 172 thrombolyses (toutes indications confondues), la mortalité maternelle était de 1 %, l'hémorragie maternelle de 8 % et les interruptions de grossesse de 6 % [47].

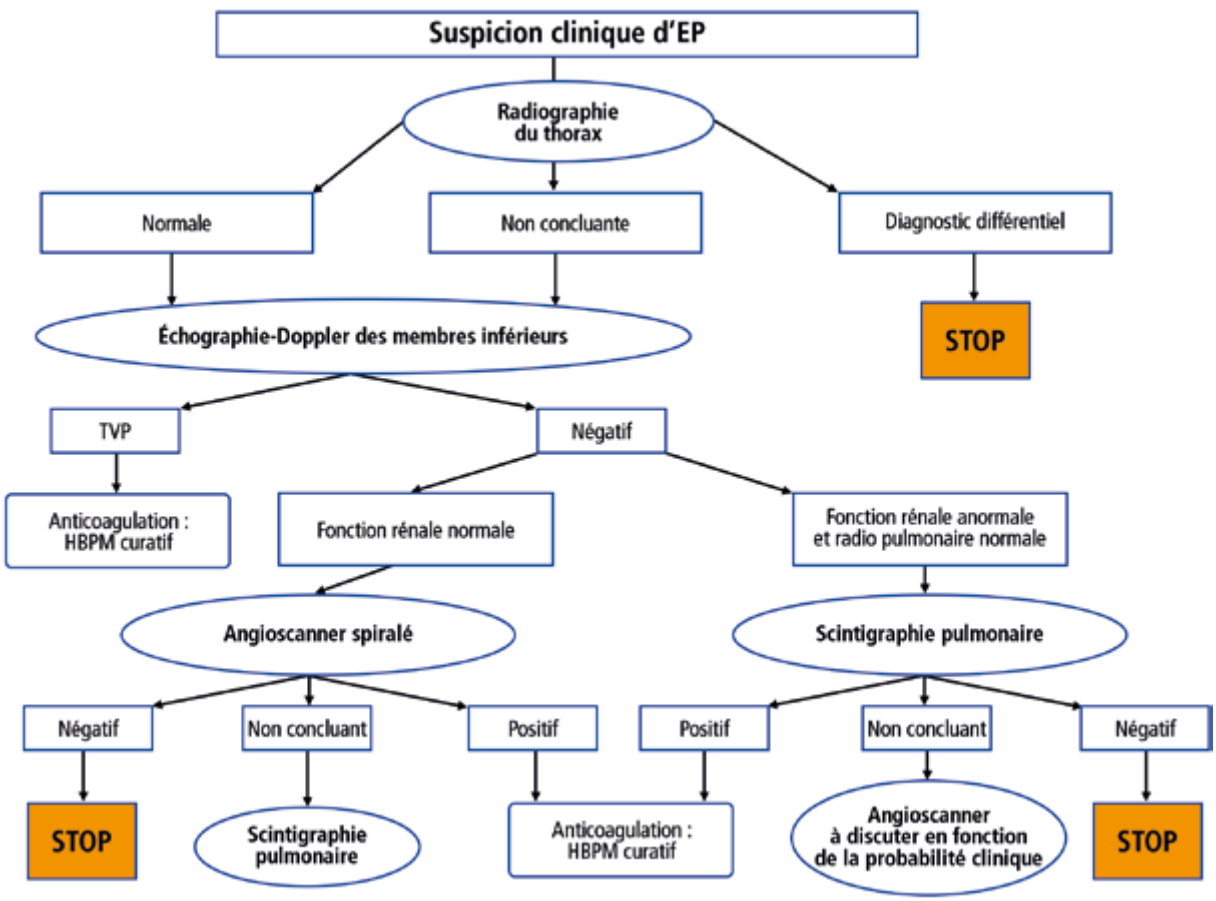


Figure 109-3 Arbre décisionnel devant une suspicion d'EP (d'après [43]).

Infections obstétricales sévères

Les infections graves ou sepsis sévères et les chocs septiques survenant au cours de la grossesse ou en post-partum sont des situations rares. Quatre complications infectieuses prédominent chez la femme enceinte dont trois sont d'origine pelvienne : pyélonéphrite, chorioamniotite, endométrite et pneumopathie. Malgré une faible incidence des états septiques graves, la mortalité maternelle reste significative et prend une part croissante. Les modifications physiologiques liées à la grossesse jouent un rôle dans la survenue des infections, mais interfèrent également avec la réponse de l'organisme aux agressions microbiennes et donc avec le profil évolutif de la maladie infectieuse. D'autre part, la présence d'un « 2e patient », représenté par le fœtus, impacte la prise en charge de cette pathologie.

Épidémiologie

L'incidence des bactériémies dans la population obstétricale générale est élevée : 7,5/1.000, dont 8 à 10 % développent un sepsis [55]. Cette incidence est plus élevée pour les parturientes hospitalisées : environ 10 % [56]. Seule une très faible proportion (< 4 %) des patientes bactériémiques évoluera vers une forme grave. La prévalence des infections sévères est faible : 22,4 ± 10,5 pour 100 000 naissances vivantes. L'incidence du choc septique dans le péripartum, varie entre 1/8000 et 1/44 000 [57]. Parmi les parturientes hospitalisées en unité de soins intensifs, l'incidence du sepsis est voisine de 60 %, celle du sepsis sévère de 25 % et celle du choc septique de 3 % seulement [58]. La femme enceinte est donc exposée à des bactériémies fréquentes mais développe rarement des infections sévères. Dans la période du post-partum, les principales causes de ré-hospitalisation dans les 6 semaines suivant l'accouchement sont infectieuses (endométrite, cellulites, fasciites nécrosantes, pneumopathies, cholécystites, appendicites) et toutes sont plus fréquentes après une césarienne, surtout lorsqu'elle est réalisée en urgence. En effet, une bactériémie complique 14 % des césariennes réalisées pour échec du travail, surtout en cas d'accouchement prématuré ou en contexte de chorio-amniotite [59]. La mortalité en cas de choc septique reste faible chez la femme enceinte : de 0 à 20 %. Cependant, le sepsis est l'une des 5 premières causes de mortalité maternelle dans le monde, responsable de 75 000 décès par an. Dans la moitié des cas, l'infection est survenue après une césarienne. La morbidité maternelle sévère estimée aux États-Unis entre 1991 et 2003 s'avère 50 fois plus élevée que la mortalité [60]. L'incidence de la morbidité sévère d'origine infectieuse est de 4 à 21/100 000. La survenue du sepsis a lieu dans 44 % des cas en prépartum, dans 10 % des cas au moment de l'accouchement et dans 46 % des cas en post-partum [61]. Les facteurs de risque de sepsis sévère sont les grossesses multiples (RR = 6,5), les grossesses obtenues en PMA (RR = 5,8), l'accouchement par césarienne (RR = 3,1) et l'âge maternel > 35 ans (RR = 1,6) [61]. Dans les pays où l'interruption volontaire de grossesse n'est pas légale, les avortements septiques contribuent fortement à la morbidité et à la mortalité maternelle infectieuse : ainsi, en Argentine, 46 % des sepsis hospitalisés en soins intensifs provenaient d'une complication d'un avortement [62].

Susceptibilité aux infections

La grossesse s'accompagne d'un état d'immunosuppression relatif, permettant probablement la tolérance aux antigènes fœtaux. L'équilibre du système de réponse immunitaire est modifié : le système T-helper 2 (interleukine 10) prédomine, alors que la réponse cytokinique T-helper 1 (interleukine 12, interféron γ) est réprimée. De plus, plusieurs molécules impliquées dans la modulation de la réponse immunitaire sont modifiées par la grossesse : taux de cortisol, progestérone, noradrénaline. Cet état de « tolérance immunitaire » nécessaire au développement de la grossesse se traduit par des altérations de la réponse maternelle aux infections, notamment en termes d'immunité cellulaire. Ces phénomènes de tolérance expliquent en partie la moindre intensité de la réponse clinique et systémique à l'agression bactérienne et modifient le profil évolutif de l'infection.

Le risque d'infection urinaire est considérablement majoré par les modifications anatomiques et hormonales : l'utérus gravide comprime la vessie et les uretères dont le tonus musculaire est diminué par l'imprégnation hormonale, entraînant une dilatation urétérale, une stase urinaire et un reflux vésico-urétéral. Ainsi, le risque d'évolution vers la pyélonéphrite d'une infection urinaire basse est multiplié par 10 au cours de la grossesse. La contamination du contenu utérin par la flore vaginale est responsable de la majorité des chorio-amniotites et endométrites. Ce type d'infections ascendantes est favorisé par la rupture prématurée et/ou prolongée des membranes, par une infection vaginale ou une vaginose bactérienne et par les manœuvres au cours de l'accouchement ou d'une césarienne. L'accouchement par césarienne est d'ailleurs l'un des principaux facteurs de risque d'infection maternelle sévère [63]. Les infections pulmonaires sont favorisées par le reflux gastro-œsophagien, lié à une incontinence du sphincter inférieur de l'œsophage due à l'hyperpression intra-abdominale et l'imprégnation hormonale, et aussi par les modifications de la course diaphragmatique et des volumes pulmonaires.

Aspects bactériologiques

Les bactériémies les plus souvent mises en évidence sont très majoritairement liées à *Escherichia coli* (*E. coli*) (57 %) et au streptocoque B (28 %) [56]. La particularité des infections chez la femme enceinte est leur caractère polybactérien très fréquent, alors que dans la population générale seuls 15 à 20 % des cas de sepsis sévères sont polymicrobiens [64]. En prépartum les sites infectieux sont principalement urinaire (*E. coli* 80 %, *Klebsiella* 10 %), amniotique (mycoplasme 30 à 50 %, streptocoque 20 à 30 %, anaérobies 20 %) et pulmonaire (pneumocoque, varicelle). Les infections intra-amniotiques sont le plus souvent d'origine ascendantes, dans la majorité des cas polymicrobiennes (anaérobies et aérobies) et constituées par la flore vaginale : *Gardnerella vaginalis, Ureaplasma urealyticum, Bacteroides bivius,* streptocoques A, B et D, *Peptococcus* et *E. coli*. Environ 5 à 10 % de ces patientes développent une bactériémie [65]. En péri- et post-partum, les causes infectieuses les plus fréquentes sont les endométrites (streptocoques 40 %, anaérobies 25 %), le *streptococcal toxic shock syndrome* (STSS) (streptocoque A) qui est en augmentation notable, les abcès pelviens, les fasciites nécrosantes, les thrombophlébites septiques (streptocoques, bactéroïdes) et les abcès mammaires (Tableau 109-III).

Tableau 109-III Micro-organismes impliqués dans les sepsis obstétricaux.

Aérobies	Gram positif	*Streptocoques bêta-hémolytiques : groupes A, B, D*
		Staphylocoques epidermidis, aureus
	Gram négatif	*Escherichia coli*
		Entérobactéries : *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Citrobacter*
		Pseudomonas aeruginosa
		Proteus mirabilis
		Haemophilus influenzae
	Gram variable	*Gardenerella vaginalis*
Anaérobies		*Peptococcus*
		Peptostreptococcus
		Bacteroides fragilis, bivis, disiens
		Clostridium ramosum, perfringens
		Fusobacterium
Miscellaneous		*Chlamydia trachomatis*
		Mycoplasma hominis
		Ureaplasma urealyticum

Définitions

Le sepsis puerpéral est défini par une température supérieure à 38 °C pendant plus de 24 heures ou récurrente. Les définitions standard correspondant aux différents stades du processus infectieux (i.e., syndrome de réponse inflammatoire systémique [SIRS], sepsis, sepsis sévère et choc septique) (Tableau 109-IV) ne constituent pas d'excellents outils diagnostiques chez la femme enceinte. En effet, tous les critères de la définition du SIRS sont augmentés physiologiquement au cours de la grossesse. De même, les outils pronostiques (scores SIRS et MEWS [*modified early warning score*]) qui permettent à un stade précoce d'évaluer le risque de développer une infection grave dans la population générale ne peuvent pas être extrapolés à la femme enceinte [66]. Enfin, les scores de gravité des patients de réanimation (APACHE II : *acute physiology and chronic health evaluation*) permettant d'estimer le risque de mortalité surestiment ce risque chez la femme enceinte [62].

Physiopathologie et présentations cliniques

Certaines modifications cardiovasculaires physiologiques au cours de la grossesse comme l'augmentation de la fréquence cardiaque et la vasodilatation périphérique conduisent à une diminution de la pression artérielle et à une augmentation du débit cardiaque pouvant masquer la présentation initiale du sepsis grave. Les résultats de la littérature médicale sont contradictoires concernant les effets des modifications cardiovasculaires

Tableau 109-IV Définitions du sepsis (d'après l'*American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference*, 1992).

Définition	*Critères*	*Mortalité (parmi les patients de réanimation)*
SIRS (Au moins 2 critères)	Température > 38 ° ou < 36°	7 %
	FC > 90/min	
	FR > 20/min	
	GB > 12 000 ou < 4000	
Sepsis	SIRS + infection documentée	16 %
Sepsis sévère	Sepsis + dysfonction d'organe	20 %
Choc septique	Sepsis sévère + hypotension nécessitant vasopresseurs ou inotropes	46 %
Syndrome continu évoluant en 4 phases		

liées à la grossesse sur le retentissement du sepsis grave. En effet, l'augmentation du volume sanguin et plasmatique, du volume d'éjection systolique (VES), du débit cardiaque, de la compliance du ventricule gauche, la diminution des résistances vasculaires systémiques et le maintien de la contractilité myocardique, semblent protéger de l'état d'hypovolémie relative lié au sepsis. Cependant, le débit cardiaque, augmenté essentiellement aux dépens du VES, peut s'effondrer lors d'une dysfonction myocardique due au sepsis et entraîner la survenue rapide d'un collapsus [55]. D'autre part, la tachycardie et la vasoplégie dues à la grossesse risquent d'aggraver les défauts de perfusion d'organes observés lorsque se surajoutent les effets hémodynamiques du choc septique [55, 67]. Au cours du sepsis grave chez la femme enceinte, la défaillance respiratoire est le plus souvent au premier plan. En effet, la diminution des réserves en oxygène et les modifications des volumes pulmonaires ainsi que l'augmentation de perméabilité capillaire et la baisse de pression oncotique favorisent la survenue précoce de l'œdème pulmonaire et exposent au risque de SDRA et de son aggravation [55]. De plus, la diminution du tonus du sphincter inférieur œsophagien et le ralentissement de la vidange gastrique favorisent les pneumopathies d'inhalation. L'alcalose respiratoire compensée de la grossesse réduit la marge pour compenser une acidose métabolique. L'augmentation de l'activité de l'angiotensine et la vasoconstriction rénale qui en résulte exposent le rein au risque de nécrose tubulaire aiguë. Enfin, l'augmentation des facteurs de coagulation sans élévation des inhibiteurs se traduit par une exacerbation potentielle du processus de CIVD [55].

Gravité liée au sepsis en contexte obstétrical

Le jeune âge des parturientes, la faible incidence des comorbidités, ainsi que la relative accessibilité du foyer infectieux, souvent d'origine pelvienne sont autant de facteurs qui protègent de

l'évolution des infections vers une forme grave. Les micro-organismes impliqués dans les infections puerpérales sont le plus souvent sensibles à une antibiothérapie usuelle à large spectre. Cependant, la présence d'un SDRA majore la mortalité maternelle liée au sepsis qui atteint alors 10 à 50 % [58]. L'association d'une CIVD et d'une défaillance respiratoire au cours du sepsis est également associée à une augmentation de la mortalité maternelle [68]. Finalement, le pronostic du choc septique au cours de la grossesse reste favorable si on le compare au pronostic des patients non obstétricaux [55].

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge optimale d'un état septique chez une femme enceinte requiert une équipe multidisciplinaire possédant une expertise en obstétrique, en médecine fœtale, en anesthésie-réanimation et en infectiologie. Les principes de réanimation du choc septique ont été précisés par les sociétés savantes selon le schéma *early goal-directed therapy* après avoir démontré une nette amélioration de la mortalité (-16 %) par ce type de prise en charge précoce et agressive [69]. Les femmes enceintes ayant été exclues de toutes ces études, les objectifs appropriés pour elles restent à définir. Selon ces recommandations hors grossesse, la réanimation initiale vise à cibler quatre critères hémodynamiques avant la 6e heure : 8 < PVC < 12 mmHg, PAM ≥ 65 mmHg, diurèse > 0,5 mL/kg/h, SvO_2 ≥ 70 %. Il apparaît que ces objectifs thérapeutiques ne peuvent pas être extrapolées à l'identique pour la femme enceinte mais doivent être au contraire modulés en fonction des seuils de valeurs physiologiques propres à la grossesse. Néanmoins, les mêmes axes fondamentaux de la prise en charge peuvent être retenus [67]. La réanimation hémodynamique doit débuter précocement et comporte un remplissage par cristalloïdes et colloïdes, la transfusion (pour maintenir de l'hématocrite > 30 %), la noradrénaline et les agents inotropes positifs. Le risque majoré de surcharge pulmonaire justifie le recours rapide aux amines vasopressives, le contrôle de la volémie et l'évaluation de la fonction ventriculaire gauche par échographie cardiaque afin de conduire un remplissage « éclairé » en limitant le risque de surcharge iatrogène. Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation des agents inotropes et vasopresseurs et ceux-ci doivent être administrés selon les protocoles standardisés utilisés habituellement hors grossesse, avec notamment l'emploi de la noradrénaline qui reste la molécule de référence dans le choc septique. Cependant, il faut tenir compte du fait que l'utilisation des agents vasoconstricteurs modifient le débit sanguin utéroplacentaire et requiert une surveillance fœtale rapprochée [70]. La limitation de la compression aortocave par latérodéviation de l'utérus ou positionnement en décubitus latéral gauche est fondamentale en cas d'instabilité hémodynamique, notamment au cours du 3e trimestre de la grossesse. Une antibiothérapie empirique doit être instaurée immédiatement (au cours de la 1re heure), choisie en fonction des micro-organismes les plus souvent en cause chez la femme enceinte et de la tolérance maternelle et fœtale pour ces antibiotiques. Si l'utilisation des tétracyclines et des quinolones doit être évitée au 1er trimestre, les pénicillines, macrolides et céphalosporines peuvent être prescrites quel que soit le terme. Il faut tenir compte également de l'augmentation du volume de distribution au cours de la grossesse et du raccourcissement de la demi-vie de certains antibiotiques, justifiant des adaptations posologiques. Si une ventilation assistée est instaurée, elle se fera avec de faibles volumes, en position demi-assise. La PEP peut être utilisée. L'hypercapnie permissive expose le fœtus au risque d'acidose et doit être contre-indiquée tant que celui-ci est in utero ; de même, la sédation maternelle continue gêne la surveillance fœtale et elle doit donc être évitée ou limitée au minimum lorsqu'elle demeure indispensable. Les mesures de prophylaxie thrombo-embolique pharmacologiques et/ou mécaniques doivent être mises en place, l'hypercoagulabilité liée à la grossesse majorant le risque de thrombose surtout dans ce contexte habituel d'alitement complet. Le contrôle rapproché de la glycémie est également recommandé. En revanche, les traitements adjuvants comme la protéine C activée ne peuvent être recommandés : ils ne sont pas évalués pendant la grossesse, ils majorent le risque hémorragique et les implications fœtales sont inconnues. La corticothérapie, telle que proposée au cours du sepsis sévère, n'est pas non plus évaluée chez la femme enceinte, mais elle n'est théoriquement pas contre-indiquée d'autant que certains corticoïdes ne passant pas la barrière placentaire peuvent être sélectionnés (prednisone et prednisolone). Par précaution, il paraît préférable d'utiliser les protocoles à plus faibles doses [71]. Le contrôle de la source infectieuse est essentiel, notamment lorsque son origine est pelvienne et des mesures de drainage et de débridement chirurgical doivent être méthodiquement envisagées. Dans une série de 18 femmes enceintes en choc septique, un abord chirurgical du foyer infectieux a été nécessaire dans 44 % des cas [57]. La surveillance fœtale doit être établie sous la direction et la responsabilité de l'équipe obstétricale et être adaptée selon le terme. La réanimation maternelle s'accompagne d'une amélioration des conditions hémodynamiques et métaboliques fœtales ; sauf exception, l'extraction fœtale n'est pas indiquée dans un contexte d'instabilité maternelle car elle aggrave la morbidité maternelle et la mortalité néonatale [72]. L'évacuation du contenu utérin peut néanmoins être discutée s'il constitue l'origine du foyer infectieux [73]. L'accouchement peut être aussi indiqué pour un motif obstétrical, mais l'extraction fœtale n'a pas fait la preuve d'une amélioration du pronostic maternel excepté en cas d'arrêt cardiaque maternel.

Infection invasive à streptocoque A

Depuis les années 1980, on observe une résurgence inexpliquée d'infections graves à streptocoques du groupe A [74]. L'enquête triennale sur la mortalité maternelle conduite au Royaume-Uni a rapporté 3 décès liés au streptocoque A entre 2000 et 2002, 8 entre 2003 et 2005, et 13 entre 2006 et 2008, ce qui en fait désormais la première cause de mort maternelle d'origine infectieuse dans ce pays [2]. Ce micro-organisme communautaire est très répandu puisque 5 à 30 % de la population en est porteur sain (peau, ORL) et c'est une étiologie fréquente d'infection chez les jeunes enfants [75]. La présentation clinique débute par un syndrome grippal, le plus souvent au cours du 3e trimestre ou en post-partum, peut s'accompagner d'un rash cutané scarlatiniforme puis d'un état de choc précoce et sévère avec plusieurs défaillances d'organe, de nécroses cutanées et musculaires ou de gangrènes, ou d'une myométrite purulente (contracture utérine). L'association de signes cutanés volontiers rapidement extensifs et de douleurs abdominopelviennes ou de la racine des membres

inférieurs est particulièrement évocatrice en contexte post-partum fébrile ; il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique majeure [4], car tout retard concourt à majorer une mortalité élevée dès ce stade précoce : de 3,5 à 14,3 % et jusqu'à 58 % dans une série japonaise [74]. Par ailleurs, 34 à 66 % des fœtus décèdent in utero ou en période néonatale. Certaines souches posséderaient un pouvoir pathogène lié à la protéine M membranaire responsable de la propriété antiphagocytose de la bactérie (souches M1 M3 M28) déterminant des facteurs de plus grande virulence [76]. L'association avec certains polymorphismes génétiques (TLR9, HSP70-2, IL1) impliqués dans la réponse immunitaire de l'hôte ont été également évoqués pour expliquer la résurgence récente de ces infections graves au cours de la grossesse. Le streptocoque A sécrète une exotoxine A qui stimule directement les lymphocytes T et déclenche une libération massive de cytotoxines responsable de l'état de choc précoce. Le traitement repose sur une antibiothérapie ultra précoce (pénicilline, clindamycine, érythromycine, vancomycine) et un abord chirurgical du foyer infectieux, voire une hystérectomie.

En résumé, le sepsis sévère au cours de la grossesse est rare et ce malgré la fréquence importante des bactériémies, mais il demeure l'une des cinq premières causes de mortalité maternelle. L'antibiothérapie doit être ultra précoce et à large spectre, en tenant compte des germes les plus fréquemment en cause et du caractère souvent polymicrobien des infections. Le traitement du foyer infectieux, dans la plupart des cas d'origine pelvienne, est souvent accessible à un traitement chirurgical. Si l'extraction fœtale n'améliore pas le pronostic maternel, elle reste indiquée pour des motifs obstétricaux ou fœtaux et elle doit notamment être envisagée en cas de chorio-amniotite. Une attention particulière doit être portée sur l'infection invasive à streptocoque A qui connaît une résurgence récente, qui est grevée d'une lourde morbimortalité maternelle et fœtale, et qui constitue une urgence diagnostique et thérapeutique majeure.

Spécificités de l'arrêt cardiorespiratoire chez la femme enceinte

Une caractéristique intrinsèque essentielle à la prise en charge de l'arrêt cardiorespiratoire (ACR) des parturientes est l'existence du fœtus et d'un volumineux utérus. Comme pour tout ACR, il faut noter l'heure et alerter les équipes d'anesthésie-réanimation, d'obstétrique et de néonatalogie.

La réanimation cardiopulmonaire (RCP) suit les recommandations (*guidelines*) habituelles :

– « CAB » (*circulation, airway*, *breathing*) avec intubation orotrachéale précoce pour assurer l'oxygénation maternelle et fœtale et prévenir le risque particulièrement élevé d'inhalation pulmonaire dans ce contexte obstétrical. Le point de compression sternal doit être situé un peu plus haut, au milieu du sternum ;

– les doses d'adrénaline sont identiques à celles employées pour la femme non enceinte : 1 mg IVD toutes les 3-4 minutes.

Il existe quelques particularités, notamment la mise en décubitus latéral gauche idéalement de 30 ° à l'aide d'une planche pour lever la compression aortocave ou le réclinement manuel externe de l'utérus vers la gauche par un aide, le monitorage du rythme cardiaque fœtal (RCF) ainsi que la manœuvre de Sellick maintenue jusqu'à l'intubation. Les chocs électriques externes (CEE) gardent les mêmes indications et les mêmes intensités croissantes que chez la femme non enceinte. Cependant, les plaques ne doivent pas être positionnées trop bas pour éviter que le fœtus soit traversé par le courant électrique. Une césarienne doit être pratiquée en extrême urgence si l'hémodynamique n'est pas restaurée au bout de 5 minutes de réanimation intensive et si la grossesse est de plus de 24 SA (voire, 20 SA), pour lever la compression aortocave et faciliter le massage cardiaque externe (sauvetage maternel) [77]. Les principales causes d'ACR chez la femme enceinte doivent être envisagées pour orienter le traitement étiologique. Ce sont les pathologies thrombo-emboliques, l'hypertension induite par la grossesse, le sepsis, l'embolie amniotique, l'hémorragie, les traumatismes, les pathologies cardiaques pré-existantes et iatrogéniques (allergies aux médicaments, complications anesthésiques, hypermagnésémie) [50].

Conclusion

Les urgences obstétricales maternelles sont donc relativement rares, mais grevées d'une morbimortalité significative. Parmi elles, les cinq grandes causes de mort maternelle directe en France sont l'HPP, l'embolie amniotique, la PE, les pathologies thrombo-emboliques et les infections. Des recommandations françaises multidisciplinaires ont donc été établies mais elles ne concernent pour l'instant que l'HPP et la PE. Elles doivent être bien connues des anesthésistes-réanimateurs. Une stratégie transfusionnelle d'emblée plus agressive lors des hémorragies sévères doit être mise en place. Les hémostatiques (acide tranexamique, fibrinogène et facteur VII activé recombinant) prennent une place de plus en plus importante et précoce dans la prise en charge des HPP, bien que leur place reste à valider. La place du ballon intra-utérin (de Bakri) se développe mais reste à mieux définir. L'augmentation du nombre de patientes présentant des anomalies de la placentation doit conduire à des stratégies de prise en charge multidisciplinaires spécifiques et la place des ballons endovasculaires iliaques doit être précisée. La prise en charge de la PE repose sur les médicaments vasodilatateurs injectables, en gardant toujours à l'esprit que le risque d'OAP est majeur chez ces patientes, principalement en post-partum. Le sulfate de magnésium doit être employé dès la survenue de signes fonctionnels prémonitoires d'une éclampsie et dans tous les cas pour en prévenir la récidive (pendant 24 heures). L'embolie amniotique, responsable dans son tableau le plus sévère d'un arrêt cardiorespiratoire associé à une hémorragie gravissime, ne relève malheureusement pour l'instant que d'un traitement symptomatique. L'incidence des événements thrombo-emboliques au cours de la grossesse et du post-partum est estimée à 1/1000. Le diagnostic clinique d'EP est difficile mais il n'existe pas de contre-indication spécifique aux examens radiologiques en contexte obstétrical, le diagnostic devant être impérativement fait. Si on constate une diminution du taux global de mortalité maternelle, celle liée au sepsis est en augmentation, faisant d'elle désormais la cause principale de mort maternelle directe au Royaume-Uni. Cette élévation se fait principalement par l'accroissement des cas dus au streptocoque A. La grossesse masque souvent les signes du sepsis mais le pronostic du sepsis en contexte obstétrical reste bon, sous réserve d'un diagnostic et d'une antibiothérapie à large spectre ultra précoce.

BIBLIOGRAPHIE

1. Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. Am J Obstet Gynecol. 2009;201:445,e1-13.
2. CMACE, Center for maternal and child enquiries, Cantwell R, et al. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. BJOG. 2011;118(Suppl.1):1-203.
3. Mercier FJ, Van de Velde M. Major obstetric hemorrhage. Anesthesiol Clin. 2008;26:53-66, vi.
4. 3e rapport du Comité national d'expert sur la mortalité maternelle (CNEMM), unité Inserm 953 (période 2001-2006). In: Vs, Institut de veille sanitaire, janvier 2010. Accessible à l'adresse Internet: http://www.invs.sante.fr/publications/2010/mortalite_maternelle.
5. Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Postpartum hemorrhage. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2004;33(Suppl.8). Également accessible sur le site internet de la Haute Autorité de santé: http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_268413.
6. Goffinet F, Mercier F, Teyssier V, et al. Postpartum haemorrhage: recommendations for clinical practice by the CNGOF (December 2004). Gynecol Obstet Fertil. 2005;33:268-74.
7. Le Gouez A, Mercier FJ. Conférences d'actualisation : hémorragie du postpartum. In: Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2011, SAS EM, ed.
8. Bonnet MP. Hémorragies obstétricales: épidémiologie, facteurs de risque. Journées d'enseignement post-universitaires. JEPU; 2012.
9. Karpati PC, Rossignol M, Pirot M, et al. High incidence of myocardial ischemia during postpartum hemorrhage. Anesthesiology. 2004;100:30-6; discussion 5A.
10. Ickx BE. Fluid and blood transfusion management in obstetrics. Eur J Anaesthesiol. 2010;27:1031-5.
11. Mercier FJ, Bonnet MP. Use of clotting factors and other prohemostatic drugs for obstetric hemorrhage. Curr Opin Anaesthesiol. 2010;23:310-6.
12. O' Brien D, Babiker E, O'Sullivan O, et al. Prediction of peripartum hysterectomy and end organ dysfunction in major obstetric haemorrhage. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;153:165-9.
13. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. J Thromb Haemost. 2007;5:266-73.
14. Bell SF, Rayment R, Collins PW, Collis RE. The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia rapidly during obstetric haemorrhage. Int J Obstet Anesth. 2010;19:218-23.
15. Glover NJ, Collis RE, Collins P. Fibrinogen concentrate use during major obstetric haemorrhage. Anaesthesia. 2010;65:1229-30.
16. Geoghegan J, Daniels JP, Moore PA, et al. Cell salvage at caesarean section: the need for an evidence-based approach. BJOG. 2009;116:743-7.
17. Aya AG, Mercier FJ. The role of rFVIIa in treatment of severe postpartum haemorrhage: to evaluate the risk/benefit ratio. Ann Fr Anesth Réanim. 2010;29:673-5.
18. Lissalde-Lavigne G, Aya G. Recombinant human activated factor VII as salvage therapy in women with severe postpartum hemorrhage (NCT00370877). Disponible à: http://clinicaltrialsgov/ct/show/NCT00370877?order=7. 2011
19. Ferrer P, Roberts I, Sydenham E, et al. Anti-fibrinolytic agents in post partum haemorrhage: a systematic review. BMC Pregnancy Childbirth. 2009;9:29.
20. World health organization, Research DoRHa. WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data 2009:56.
21. Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. Crit Care. 2011;15:R117.
22. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;3:23-32.
23. Georgiou C. Intraluminal pressure readings during the establishment of a positive 'tamponade test' in the management of postpartum haemorrhage. BJOG. 2010;117:295-303.
24. Wise A, Clark V. Challenges of major obstetric haemorrhage. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2010;24:353-65.
25. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. BJOG. 2009;116:1097-102.
26. Bodelon C, Bernabe-Ortiz A, Schiff MA, Reed SD. Factors associated with peripartum hysterectomy. Obstet Gynecol. 2009;114:115-23.
27. Ophir E, Singer-Jordan J, Odeh M, et al. Abnormal placental invasion--a novel approach to treatment case report and review. Obstet Gynecol Surv. 2009;64:811-22.
28. Thon S, McLintic A, Wagner Y. Prophylactic endovascular placement of internal iliac occlusion balloon catheters in parturients with placenta accreta: a retrospective case series. Int J Obstet Anesth. 2011;20:64-70.
29. Pottecher T, Luton D, Zupan V, Collet M. Multidisciplinary management of severe pre-eclampsia. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2009;38:351-7.
30. SFAR, CNGOF, SFMP, SFNN. [Multidisciplinary management of severe pre-eclampsia (PE). Experts' guidelines 2008. Société française d'anesthésie et de réanimation. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Société française de médecine périnatale. Société française de néonatalogie. Ann Fr Anesth Réanim. 2009;28:275-81.
31. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Pathophysiology of preeclampsia. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2008;37:16-23.
32. Moignet C, Diemunsch P. Anesthésie-réanimation et pré-éclampsie. Conférences d'actualisation: Elsevier SAS; 2003. p. 387-406.
33. Belfort MA, Tooke-Miller C, Allen JC Jr, et al. Labetalol decreases cerebral perfusion pressure without negatively affecting cerebral blood flow in hypertensive gravidas. Hypertens Pregnancy. 2002;21:185-97.
34. Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. Obstet Gynecol. 2005;105:246-54.
35. Collange O, Launoy A, Kopf-Pottecher A, et al. Eclampsia. Ann Fr Anesth Réanim. 2010;29:e75-82.
36. Etesse B, Letouzey V, Roger C, et al. Epidural analgesia is not the only cause of peripartum central neurologic symptoms. Report of one case of posterior reversible encephalopathy syndrome. Ann Fr Anesth Réanim. 2011;30:57-60.
37. Mignon A, Schraub O, Pottecher T. Posterior reversible encephalopathy syndrome or postpartum reversible cerebral angiopathy: all postpartum headaches are not postdural puncture headaches. Ann Fr Anesth Réanim. 2011;30:3-5.
38. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, et al. Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol;1999;106:814-21.
39. Dubost C, Le Gouez A, Jouffroy V, et al. Optic nerve sheath diameter used as ultrasonographic assessment of the incidence of raised intracranial pressure in preeclampsia: a pilot study. Anesthesiology. 2012;116:1066-71.
40. Ducarme G, Bernuau J, Luton D. Liver and preeclampsia. Ann Fr Anesth Réanim. 2010;29:e97-e103.
41. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet. 2010;376:631-44.
42. Guntupalli SR, Steingrub J. Hepatic disease and pregnancy: an overview of diagnosis and management. Crit Care Med. 2005;33:S332-9.
43. Aya AG, Vialles N, Tanoubi I, et al. Spinal anesthesia-induced hypotension: a risk comparison between patients with severe preeclampsia and healthy women undergoing preterm cesarean delivery. Anesth Analg. 2005;101:869-75.
44. Knight M, Tuffnell D, Brocklehurst P, et al. Incidence and risk factors for amniotic-fluid embolism. Obstet Gynecol. 2010;115:910-7.

45. Kramer MS, Rouleau J, Baskett TF, Joseph KS. Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. Lancet. 2006;368:1444-8.
46. Abenhaim HA, Azoulay L, Kramer MS, Leduc L. Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a population-based study on 3 million births in the United States. Am J Obstet Gynecol. 2008;199:49 e1-8.
47. Shapiro JM. Critical care of the obstetric patient. J Intensive Care Med. 2006;21:278-86.
48. Clark SL. Amniotic fluid embolism. Clin Obstet Gynecol. 2010;53:322-8.
49. Legrand M, Rossignol M, Dreux S, et al. Diagnostic accuracy of insulin-like growth factor binding protein-1 for amniotic fluid embolism. Crit Care Med. 2012;40:2059-63.
50. Mallampalli A, Guy E. Cardiac arrest in pregnancy and somatic support after brain death. Crit Care Med. 2005;33:S325-31.
51. Knight M. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. BJOG. 2008;115:453-61.
52. Benhamou D, Mignon A, Aya G, et al. Prophylaxis of thromboembolic complications in obstetrics and gynaecology. Ann Fr Anesth Réanim. 2005;24:911-20.
53. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, et al. Pulmonary embolism in pregnancy. Lancet. 2010;375:500-12.
54. Revel MP, Cohen S, Sanchez O, et al. Pulmonary embolism during pregnancy: diagnosis with lung scintigraphy or CT angiography? Radiology. 2011;258:590-8.
55. Fernandez-Perez ER, Salman S, Pendem S, Farmer JC. Sepsis during pregnancy. Crit Care Med. 2005;33:S286-93.
56. Blanco JD, Gibbs RS, Castaneda YS. Bacteremia in obstetrics: clinical course. Obstet Gynecol. 1981;58:621-5.
57. Mabie WC, Barton JR, Sibai B. Septic shock in pregnancy. Obstet Gynecol. 1997;90:553-61.
58. Afessa B, Green B, Delke I, Koch K. Systemic inflammatory response syndrome, organ failure, and outcome in critically ill obstetric patients treated in an ICU. Chest. 2001;120:1271-7.
59. Belfort MA, Clark SL, Saade GR, et al. Hospital readmission after delivery: evidence for an increased incidence of nonurogenital infection in the immediate postpartum period. Am J Obstet Gynecol. 2010;202:35 e1-7.
60. Callaghan WM, Mackay AP, Berg CJ. Identification of severe maternal morbidity during delivery hospitalizations, United States. 1991-2003. Am J Obstet Gynecol. 2008;199:133 e1-8.
61. Kramer HM, Schutte JM, Zwart JJ, et al. Maternal mortality and severe morbidity from sepsis in the Netherlands. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88:647-53.
62. Vasquez DN, Estenssoro E, Canales HS, et al. Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients requiring ICU admission. Chest. 2007;131:718-24.
63. Dolea C, Stein S. Global burden of maternal sepsis in the year 2000. Evidence and information for Policy (EIP), Geneva World Health Organization. 2003.
64. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. JAMA. 1997;278:234-40.
65. Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, et al. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration-relationship to outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2004;191:211-6.
66. Lappen JR, Keene M, Lore M, et al. Existing models fail to predict sepsis in an obstetric population with intrauterine infection. Am J Obstet Gynecol. 2010;203:573 e1-5.
67. Guinn DA, Abel DE, Tomlinson MW. Early goal directed therapy for sepsis during pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. 2007;34:459-79, xi.
68. Chen CY, Chen CP, Wang KG, et al. Factors implicated in the outcome of pregnancies complicated by acute respiratory failure. J Reprod Med. 2003;48:641-8.
69. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001;345:1368-77.
70. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2004;32:858-73.
71. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA. 2002;288:862-71.
72. Sheffield JS. Sepsis and septic shock in pregnancy. Crit Care Clin. 2004;20:651-60; viii.
73. Lee W, Clark SL, Cotton DB, et al. Septic shock during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1988;159:410-6.
74. Yamada T, Yamamura MK, Katabami K, et al. Invasive group A streptococcal infection in pregnancy. J Infect. 2010;60:417-24.
75. Guidelines UK. Interim UK guidelines for management of close community contacts of invasive group A streptococcal disease. Commun Dis Public Health. 2004;7:354-61.
76. Davis SM, Clark EA, Nelson LT, Silver RM. The association of innate immune response gene polymorphisms and puerperal group A streptococcal sepsis. Am J Obstet Gynecol. 2010;202:308 e1-8.
77. Morris S, Stacey M. Resuscitation in pregnancy. BMJ. 2003;327:1277-9.

INDEX

A

Abcès 1117
  du cerveau 1126
Abord
  des voies aériennes 741
  vasculaire 1225
Accident
  de décompression 1265
  hémolytique 1058
  vasculaire cérébral 1011
    – ischémique 1012
Accouchement 532
Acétazolamide (Diamox®) 845, 883
Acétylcholine 68, 152
Acétylcholinestérase 68
Acide
  aminé 95
  gras essentiel 956
  tranexamique 621, 1270
Acidocétose 1138
  diabétique 893
Acidose
  métabolique 873, 1172
    – à SIG normal 875
    – par hyperlactatémie 874
    – par ingestion de toxiques 875
  lactique 895
  mixte 885
  respiratoire aiguë 883
  tubulaire rénale 875
Acinetobacter baumannii 1072
ACTH (*Adreno-Cortico-Tropine Hormone*) 900
Actine 4
Adénoïdectomie 467
Adenoviridae 1110
Administration
  intra-articulaire 369
  intrapéritonéale 369
Adrénaline 174, 178, 636, 772, 1226
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 1044
Agent
  anesthésique volatil halogéné 388
  antiplaquettaire 190, 206, 565
  décurarisant 159
  halogéné 128, 424
  hypnotique intraveineux 388
  inotrope positif 636
  prokinétique 950
Agoniste α-2 181
Aide inspiratoire 744, 750
AINS 366
  classique 367
AKI (*Acute Kidney Injury*) 818
AKIN, score de 818
Alcalinisation 1228
  des urines 845
Alcalose
  métabolique 878
    – chlorosensible 881
  respiratoire 884
Alimentation parentérale pédiatrique 1140
Allergie 156, 171
Allo-immunisation 1058
ALR 412
Amantadine 1113
Amides 168
Amiodarone 659, 1227
Amlodipine 182
Amœbose tissulaire 1107
Amphotéricine B 1082
Amrinone 636
Amygdalectomie 466
Analgésie 483, 1144
  après césarienne 553
  autocontrôlée 366
  locorégionale 368, 539
  péridurale 368, 535
  postopératoire 582, 602
  systémique 544
Analgésiquenon morphinique 999, 1000
Analyse
  de l'onde de pouls 670
  toxicologique 1173
Anémie péri-opératoire 581
Anesthésie 483
  chez une femme pré-éclamptique 1275
  du patient cardiaque 556
  épisclérale (sous-tenonienne) 473
  extraconique ou péribulbaire 472
  générale 606
  intraconique ou rétrobulbaire 472
  locorégionale 485, 601, 606
    – médullaire 485
  médullaire 580
  péridurale 167, 273
  périmédullaire 273
  rachidienne 606
  topique 476
Anesthésique
  intraveineux 38
  local 164
  volatil 38
Anévrysme 395
  intracrânien 980
Angiographie cérébrale 975
Angioplastie 719
  percutanée 430
Angiostrongyloïdose 1108
Angor instable 707
Anguillulose maligne 1108
Anoxie cérébrale 1196
Anse de Henlé 48
Antagoniste 152
  des récepteurs à la vasopressine 862
Anti-agrégant plaquettaire 325, 1015
Anti-arythmique 1227
Antibioprophylaxie 390, 420, 433, 477, 483
  chirurgicale 312
Antibiothérapie 628, 1075
  curative 484
  préventive 910
  probabiliste 796, 1091, 1094
Antibiotique 483
Anticholinergique 772
Anticholinestérasique 159
Anticoagulant 185, 682
Anticoagulation 834
  précoce 1015
Antidépresseur 1165
Antidiabétique oral 587
Antidote 1174
Anti-épileptique 992
Antifibrinolytique 482
Anti-Gp-IIb-IIIa 715
Anti-hypertenseur 174
Anti-inflammatoires non stéroïdiens, *voir* AINS
Antivitamine K 188
Aorte, rupture traumatique de 395
Apnée du sommeil 202
Apoptose cellulaire 819
Appareillage 245
Application topique 167
Apport
  énergétique 955
  hydro-électrolytique 521
Aquaporine 849
Arrêt cardiaque 278, 1220
  chez le patient intubé et ventilé 1230
Arythmie péri-opératoire 652
Aspergillose 1078, 1079
  pulmonaire 1065
Aspergillus 1074
Aspirine 190, 713
Assistance
  centrale 696
  circulatoire 637
    – des chocs cardiogéniques toxiques 1175
    – externe 1229
    respiratoire 699
  hémodynamique 702
  hybride 701
  périphérique 697
  respiratoire 702
  téléphonique 1221
Asthme
  aigu grave 739, 769
  instable 770
Atopie 769
Atropine 1227
Atteinte rénale 587
Auto-PEP 751
Autorégulation 54

B

β2-mimétique 772
Bacille à Gram négatif 782
Bactériémie 624
  fongémie 1071
Bactériurie 1072

Balance
énergétique du myocarde 388
hydrique 849
sodée 852
Barbiturique 111
Barorécepteur 615, 853
Barotraumatisme 760
Base excess 866, 871
Bassin, fracture du 1237
Becker, maladie de 337
Benzodiazépine 423, 1166
Bêtabloquant 181
Bicarbonate 895
de sodium 876
Bio-impédance 671
Biomarqueur 1014
de l'agression rénale 827
Biopsie
de la prostate 434
rénale 829
BIPAP-APRV (*Biphasic Positive Airway Pressure-Airway Pressure Release Ventilation*) 748
BI-PAP 798
Bipyridine 636
Bloc(s)
AV 658
centraux 523
différentiel 169
du membre
– inférieur 305
– supérieur 298
du tronc, de l'abdomen et du périnée 295
honteux 544
nerveux
– par région d'intérêt 292
– périphérique 167, 283
paracervical 544
périphérique 345, 368, 524
sensitivomoteur 345
sino-auriculaire 658
BNP 290
Bradycardie 657
Brain natriuretic peptide 634
Brèche durale 280
Bricker 434
Bronchiolite 1131
Bronchodilatateur 779, 1132
Bronchopneumopathie chronique obstructive 775
Brosse télescopique protégée 784
Brûlure
grave 1201
– évaluation 1203
– réanimation 1201
respiratoire 1201
Bupivacaïne 164, 539
Buprénorphine 365
Burst suppression 992
Buzby, *voir* Indice de Buzby

C

Canal
calciques voltage dépendants 94
sodique 94, 168
Candida 1078
non *albican* 1081
Candidémie 1078
Candidose 1077
systémique 1080
Capacité
inspiratoire 24
pulmonaire totale 24
résiduelle fonctionnelle 24, 233
vitale 24
Capnographie 737
Capsule de Bowman 48
Carboxy-hémoglobine 1187
Cardiomyocyte 3
Cardiomyopathie
diabétique 586
hypertrophique 635
Cardiopathie congénitale 396
Cardiotrope 1165
Cardioversion 660
Catécholamine 178, 636
Cathéter
à micromanomètre 666
veineux central 729
Cathétérisme
artériel pulmonaire 391
cardiaque 530
Centre
de contrôle de la ventilation 31
de simulation 378
des brûlés 1205
– évaluation 1205
– réanimation 1205
thermorégulateur 1210
Céphalée post-brèche 344
Cerveau 929
Césarienne
analgésie 553
anesthésie 546
– locorégionale 550
urgente 553
Cestodose larvaire 1107
Chaîne de survie 1221
Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale peropératoire 450
Chirurgie
ambulatoire 371
de l'aorte thoracique 415
aortique 414
bariatrique 597
cardiaque 386
carotidienne 411
de la cataracte 478
digestive 442
de l'embolie pulmonaire 395
endovasculaire 415
gynécologique 442
hypophysaire 427
infratentorielle 426
intracrânienne 423
intraventriculaire 428
maxillofaciale 453
ORL 453
par voie laparoscopique 445
rachidienne 428
du segment
– antérieur 476
– postérieur 476
stéréotaxique 427
supratentorielle 425
thoracique 400
de l'ulcère 942
urologique
– position 435
vasculaire 411
– du membre supérieur 420
– périphérique 419
Chloroprocaïne 164
Choc
anaphylactique 642
cardiogénique 632, 679, 1235
hémorragique 615
– traumatique 617
septique 686, 899, 932, 1092
Cholécystectomie par laparoscopie 449
Chondrotoxicité 171
Cicatrisation 1263
Cinétique enzymatique 102
Circuit
à pompes centrifuges et occlusives 694
à réinhalation partielle 249
de ventilation
– ouvert 248
– semi-ouvert 248
d'oxygénation sans pompe 696
filtre 249, 253
Circulation
cérébrale 412
coronaire 19
extracorporelle 392, 1035, 1215
pulmonaire 23
Cirrhose 928
Clairance
convective 832

de l'eau libre 61
Clampage aortique 416
Classification
de Hambourg 913
de l'*American Society of Anesthesiologists* (Score ASA) 198
Clipping 983
Clonidine 181, 368
Clopidogrel 714
$CMRO_2$, *voir* Consommation d'oxygène cérébral
Coagulation 146
Coagulopathie 1238
des patients traumatisés 620
Cockcroft et Gault, *voir* Formule de Cockcroft et Gault
Codéine 365, 525
Cœur 929
pulmonaire aigu 681
Coiling 983
Colectomie 449
Colite à *Clostridium difficile* 947
Coma 1194
oxycarboné 1187
Comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance 1045
Compartiment hydrique 847
Compensation automatique de la sonde 808
Compliance 10
pulmonaire 759
thoracopulmonaire 25
Complication
digestive 945
thrombo-embolique 602
Concentration alvéolaire de réveil 132
Concentré
de globules rouges 1046
de plaquettes
– d'aphérèse 1047

Concept
de Stewart 866
d'Henderson-Hasselbalch 866
Confirmation de la mort encéphalique 974
Confusion mentale 998, 1001
Consentement éclairé 197
Considération particulière selon les organes 976
Consommation d'oxygène cérébral 140
Consultation
d'anesthésie 197, 477, 480
pré-anesthésique 605
Contracture 915
Contrôle
de la rythmicité et de la conduction 72
de la vasomotricité coronarienne 74
de l'inotropisme 73
du tonus vasomoteur 74
Contusion myocardique 1235
Convection (principe de l'hémofiltration) 830
Coronarographie 712
Coronaropathie 586
Coronaviridae 1110
Correction électrolytique 909
Corticoïde 629
Corticothérapie 764, 772, 779
Cortisol 900
Coup de chaleur 1216, 1217
Coxib 367
CPAP (*Continous Positive Airway Pressure*) 798
CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*) 785
Cranioplastie de décompression 1247
Craniosténose 429
Créatine phosphokinase (CPK) 839
CRH (*Cortico-Releasing Hormone*) 900
Cricothyrotomie à l'aiguille 225
Crush syndrome 839
Cryoglobulinémie 1039
Cryptosporidiose 1108
CSW (*Cerebral Salt Wasting Syndrome*) 859, 985
Culture du point d'entrée 1087
Curare 152, 424, 516, 607, 765
non dépolarisants 154
Curarisation 444
résiduelle en SSPI 357
Cure
de hernie inguinale et crurale 451
de prolapsus 434
Cyanure 1201
Cystectomie 434
Cytomégalovirus 1065
Cytostéatonécrose 906

D

Dabigatran 321
Damage control 1239
Danaparoïde (Orgaran®) 187
DBS (*Double Burst Stimulation*) 159
D-dimère 681
Débit
cardiaque 9, 667, 688
de filtration glomérulaire 819
expiratoire de pointe 769
sanguin
– rénal 49, 52
– cérébral 34, 36, 140
autorégulation 36
urinaire 517
Déchoquage 1243, 1250
Décontamination
digestive 1173
locale 315
sélective 1075
Décubitus
dorsal 233
latéral 233
ventral 233, 764
Décurarisation 161
Défaillance
d'organe 928, 1029
multiviscérale 616
Défense 915
Défibrillateur automatique implantable 572
Défibrillation 1221, 1224
automatisée externe 1224
précoce 1223
Déficit neurologique ischémique différé 983
Dégradation 136
Delirium 998
Dénutrition 954
Dépense énergétique 953
Dépistage génétique 335
Déplétion 834
Dérivation ventriculaire externe 1247
Dérivé
injectable de l'artémisinine (artéméther et artésunate) 1106
nitré 716
Desflurane 424
Déshydratation
intracellulaire 863
sévère 1137
Détresse
neurologique 1236
respiratoire 1194, 1236
aiguë après extubation 813
Dextropropoxyphène 365
Diabète 586
insipide 864
Diagnostic
clinique de mort encéphalique 974
microbiologique 1086
Dialyse hépatique 924
Diarrhée aiguë 947
Diffusion
alvéolocapillaire 27
(principe de l'hémodialyse) 831
Digoxine 659
Diltiazem 182
Dioxyde de carbone 22
Dissection aortique 395
Distribution des gaz 246
Diurèse forcée 845
Diurétique 63
Dobutamine 178, 636, 726
Donneur potentiel d'organes 974
Dopamine 174, 636
Dopexamine 178
Doppler
œsophagien 669
transcrânien 412, 690, 1244
transœsophagien 263
transcrânien
Douleur 91
chronique postchirurgicale 372
obstétricale 533
postopératoire 346, 363
– en SSPI 358
Drépanocytose 1041
Drogue anesthésique 737
Duchenne, maladie de 337
Dysfonction
biventriculaire 1063
cardiaque droite 1062
cognitive postopératoire 608, 1005
diaphragmatique 776
d'organe 624
myocardique 625
sinusale 1063
vasculaire 625
ventriculaire
– droite 634
– gauche 633
Dysthyroïdie 590

E

ECG 260
Échange
érythrocytaire 1035
gazeux 23
plasmatique 967, 1035
Échec 807
sevrage de la ventilation mécanique 807
Échelle
ATICE (*Adaptation to the Intensive Care Environment*) 999
BPS (*Behavioral Pain Scale*) 999
CAM-ICU (*Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*) 1001
de Glasgow 1243
de sédation OAA/S 499
du NIHSS (*National Institute of Health Stroke Score*) 1012
RASS (*Richmond Agitation Sedation Scale*) 999, 1001
SAS (*Sedation Agitation Scale*) 999
Échinocandine 1082
Échinococcose 1108
Échocardiogramme 711
Échocardiographie 392, 686
Échocardiographie-Doppler 668
Échographie 537, 686
abdominale 1237
cardiaque transœsophagienne 1237
diaphragmatique 690
pleurale 690
pulmonaire 690
veineuse des membres inférieurs 682
Éclampsie 1274
ECMO (*Extracorporal Membrane Oxygenation*) 1064, 1194
Écologie locale 1095, 1098
EEG 412
continu 994
Effet
adverse lié aux blocs nerveux continus 289
concentration 135
deuxième gaz 135
shunt 30
stabilisant de membrane 1171
EFS, *voir* Établissement français du sang
Éjection ventriculaire droite 8
Électrocardiogramme 710
d'effort 712
Électroconvulsivothérapie 505
Électro-encéphalogramme 266, 975
Électrophysiologie cérébrale 42
Embolectomie
chirurgicale 683

par cathéter 683
périphérique 420
Embolie amniotique
1275 gazeuse
447, 1265
pulmonaire
– cruorique 1276
– grave 679
Embolisation
transhépatique 942
transjugulaire 942
Émergence de résistances 1097
Emphysème pulmonaire 408
Empyème 1117
Émulsion
intralipidique 171
lipidique 170
Encéphalite 1117
à *varicella-zoster virus* 1124
Encéphalopathie 933
hépatique 918
Endocardite 689
Endocrinopathie 586
Endoscopie 458, 941
bronchique 504
de drainage des voies biliaires 503
digestive 503, 529
– basse 504
– haute 503
Endothélium 616
Enfant cardiaque 528
Énoximone 636 Entérobactérie
hyperproductrice
de céphalosporinase 1072
Entérocoque 916
Entérovirus 1110
Entretien avec les proches 976
Enzyme pancréatique 906 Épargne
sanguine 521
Éphédrine 178
Épidémie 1186
Épilepsie 985
Épuration
continue 831

des toxiques 1174

extrarénale 630, 817
Équilibre
de Gibbs-Donnan 852
thermique 1210
Équipement de salle de surveillance
postinterventionnelle 353
Érythraphérèse 1056
thérapeutique 1040
Érythropoïétine 482, 1057
Escherichia coli 914, 1072
Espace
mort 24, 31
péridural 535
Espèce radicalaire de l'oxygène 615
Esters 167
Établissement
de transfusion sanguine 1044
français du sang 1044
État de mal épileptique 989, 1129
larvé 990
« malins » ou « super » réfractaires 993
réfractaire 992
Étexilate 321
Éthique 1146
Évidement ganglionnaire 462
Excision greffe 1205
Expansion volémique 278
Expectoration 794
Extraction en oxygène 616
Extubation 522, 811
trachéale 355

F

Facteur VII activé recombinant 1270
Faisceau spinothalamique 96
Fibre musculaire 146
Fibrillation
auriculaire 652
ventriculaire 1213, 1220
Fibrinolyse 683
Fibrome nasopharyngé 460
Filtration 47
glomérulaire 50, 51
Flammazine® 1205
Flapping 918
Flore commensale de l'organisme 313
Foie 928
bio-artificiel 924
Fonction
cognitive 1005
diastolique 15
rénale 513
tubulaire 57
ventriculaire
– diastolique 688
– systolique 688
Fondaparinux (Arixtra®) 187
Formule
de Cockcroft et Gault 819
MDRD 819
Fosphénytoïne 992
Fraction
de filtration 831
télé-expiratoire en CO_2 517
Franck-Sterling, relation de 12
Fréquence cardiaque 516
Frisson 1212
Furosémide 862

G

Gabapentinoïdes 368
Garrot 484
Gastrectomie 450
Gaz
halogéné 250
médicaux 246
Gazométrie artérielle 400
Gène
CACNA1S 336
RYR1 335
Gestion
de crises en anesthésie 380
des risques 349
GH (*Growth Hormone*) 900
Gibbs-Donnan, *voir* Équilibre de Gibbs-Donnan
Glasgow, échelle de 1243
Glie 96
Globe oculaire 469
Glycémie 630
GnRH (*Gonadotrophin-Releasing Hormone*) 901
Grippe 1110
Grossesse gémellaire 545

H

Habileté non technique 383
Haemophilus influenzae 792
Halogéné 607
et effet de serre 138
Halothane 128, 335
Hématocrite 35
Hématologie 1027
Hémochromatose 1040
Hémoculture 793
Hémodiafiltration 832
Hémodialyse 1215
continue 832
Hémodynamique pulmonaire 23
Hémofiltration 834, 1215
veinoveineuse 831
Hémopathie maligne 826
Hémorragie 1235
ante-partum 1268
digestive 617, 930, 937
– aiguë 937
– basse 942
du post-partum 1268
intracérébrale 1011
sous-arachnoïdienne 980
Hémostase 203, 514, 537
Héparine 185, 713, 834
de bas poids moléculaire 186, 835
non fractionnée 185
Hépatectomie 450
Hépatite 918
auto-immune 918
Herpes
simplex 1065
virus
– HSV1 918
– HSV2 918
Histamine 642, 645
HMGB1 (*High-Mobility Group Box* 1) 821
Hormone
antidiurétique 849
lutéinisante 901
HTAP, *voir* Hypertension artérielle pulmonaire
HTIC, *voir* Hypertension intracrânienne
Humidification des gaz 804
Hyaluronidase 474
Hydratation
extracellulaire 852
intracellulaire 847
Hydrocéphalie 983
Hydrocortisone 903
Hypercholestérolémie familiale 1039
Hyperéosinophilie 1108
Hyperglycémie 589, 893
hyperosmolaire 893
Hyperhydratation intracellulaire 855
Hyperinflation dynamique 775
Hypernatrémie 863
Hyperoxie 1262
Hyperréactivité bronchique 769
Hypertension
artérielle 586
– pulmonaire 24, 397, 679, 722, 1064
intra-abdominale 824
intracrânienne 425, 739, 1245
portale 937
pulmonaire 722
Hyperthermie 1210
accidentelle 1216
maligne 330

Hypnotique
halogéné 514
intraveineux 515
Hypodipsie primaire 864
Hypoglycémie 896
Hyponatrémie 985, 1133
hypotonique 855
induite par les diurétiques 859
Hypotension 1244
artérielle 278
réfractaire 624
Hypothermie 42, 486, 608, 1210, 1235
accidentelle 1211
légère 1213
modérée 1213
postopératoire 358
sévère 1213
thérapeutique 1016, 1196
Hypovolémie 844
Hypoxémie 355
postopératoire 356
Hypoxia Induced Factor 1 1263
Hypoxie 35, 1244
Hystérectomie
abdominale 451
vaginale cœliopréparée 451

I

IgE spécifique 645
IL-1 953
Iléus postopératoire 442
Iloprost 726
Imagerie 994
par résonance magnétique 503, 530, 1012
– cardiaque 712
rénale 828
Immunoglobuline 967
Impédance thoracique 261
Incision de décharge 1205
incontinence urinaire féminine 451
Index de résistivité dans l'artère rénale 57
Indice
bispectral 999
de Buzby 954
de masse corporelle 954
dynamique 672
Infarctus
cérébral 1011
du myocarde 686, 707
Infection 1264
à streptocoque A 1280
des voies urinaires 432
du site opératoire 1072
du système nerveux central 1117
liée aux cathéters 1072
– veineux centraux 1085
nosocomiale 1071
obstétricale sévère 1278
respiratoire virale 1110
Infirmité motrice cérébrale 528
Inflammation 92
Inhalation 128, 520, 1191
de fumées 1206
Inhibiteur
calcique 182, 204
de la neuraminidase 1113
de la phosphodiestérase III 636
de la pompe à protons 940
de l'enzyme de conversion 182, 204
– de l'angiotensine 716
des récepteurs P2Y12 714
direct de la thrombine 188, 715
du facteur Xa 188
du récepteur de l'angiotensine II 182
du récepteur GPIIbIIIa 192
iNOS 821
Inotrope 174, 628
Inotropisme 13
Insolation 1217
Instrument de ventilation supraglottique 225
Insuffisance
aortique 567
cardiaque 822
glucocorticosurrénalienne 858
mitrale 567
rénale 326, 432, 1063
– aiguë 817, 839, 931
– fonctionnelle 931
– postopératoire 417
respiratoire aiguë 798, 965
surrénale 592
Insulinothérapie 587, 894
Interaction ligand-récepteur 107
Interface 804
Interleukine
-1 899
-6 899
Interruption de veine cave inférieure 683
intervention
non chirurgicale
– sédation 498
portant sur la trachée 409
Intoxication 1165, 1176, 1186
acide valproïque 1178
agent hypoglycémiant 1182
aiguë 1165
alcoolique 906
antidépresseur tricyclique 1177
aspirine 1179
barbiturique 1177
benzodiazépine 1176
bêtabloquant 1181
carbamazépine 1178
chloroquine 1182
cocaïne et ecstasy 1179
collective 1186
cyanure 1166
digitalique 1180
éthylène glycol 1182
femme enceinte 1188
grave 1165
inhibiteur
– calcique 1182
– de la recapture présynaptique de la sérotonine 1177
lithium 1177
méprobamate 1171, 1176
méthanol 1183
monoxyde de carbone 1184, 1186, 1264
– au cours des incendies 1188
– récidivante 1186
neuroleptique 1178
opioïde 1178
paracétamol 1180
paraquat 1183
Intubation 402, 519, 600
à séquence rapide 737
au fibroscope vigile 229, 454
difficile 735
par fibroscopie flexible 221
rétrograde 221
sous fibroscopie 735
trachéale 161, 215
IRM, *voir* Imagerie par résonance magnétique
Irradiation 529
Ischémie 1263
cérébrale 983
reperfusion 616
Isoflurane 128, 424
Isoprénaline 178

J

Jonction neuromusculaire 152

K

Kétamine 120, 367, 424

L

Laminectomie 1251
Laryngectomie 463
Laryngoscopie
directe 211, 215
en suspension 458
Laryngospasme 520
Lavage broncho-alvéolaire 784
Leadership 382
Legionella pneumophila 1074
Lésion
cérébrale 241
chirurgicale courante 1247
cornéenne 238
médullaire 241
nerveuse traumatique 279
neurologique médullaire 432
Lévobupivacaïne 164
Lévosimendan 636, 726
Levure 916
LH, *voir* Hormone lutéinisante
LiDCO™ 263
Lidocaïne 164, 368, 1227
Lipasémie 907
Liquide céphalorachidien 1117, 1123, 1124
Listériose neuroméningée 1124
Lithiase
biliaire 906
rénale 434
Lithium 862
Lithotomie 235
Lithotripsie extracorporelle 434
Lithotritie extracorporelle 506
Lobectomie pulmonaire 400
Loi relative aux droits des malades et à la fin de vie 1154

M

Machine d'anesthésie 245
Maladie
de Becker 337
de Duchenne 337

de Paget 491
de Rendu-Osler 460
de système 1038
de Wilson 918
thrombo-embolique veineuse 433
Malformation artérioveineuse 430
Malpighi, corpuscule de 48
Manœuvre de recrutement 763
Masque
facial 213
laryngé 223
– d'intubation 221
Massage cardiaque
externe 1222
invasif 1223
Mastocyte 642
Matériels de transports adaptés 1259
Médiastinoscopie 409
Membrane
d'EER 832
glomérulocapillaire 48, 51
Membre
inférieur 240
supérieur 240
Méningite
à éosinophiles 1108
bactérienne 1117
infectieuse 1117
nosocomiale 1121
puriforme aseptique 1121
Méningo-encéphalite
à LCR clair 1122
herpétique 1123
Mépivacaïne 164
Méprobamate 1167
Métabolisme 102, 136
cérébral 34
de l'eau 847
du sodium 852
glucidique 954
lipidique 953
Metformine 895
Méthémoglobinémie 171, 1166
Méthode
de diagnostic rapide 1086
psychoprophylactique 545
Micro-angiopathie thrombotique 1038
Micro-électroneurographie 75
Midazolam 992
Migration de l'embol 484
Milrinone 179, 636
Minitrachéotomie 226
Mise en culture classique 1086
Mobitz 658
Mode
pression contrôlée 253
autodéclenché 254
Molécule antifongique 1082
Moniteur d'hémofiltration 832
Monitorage 255, 499, 608, 909
cardiovasculaire 260
de la curarisation 158
de la fonction cérébrale 412
de la pression artérielle 578
de la réanimation 1228
de la température 1211
de la volémie 262
du débit cardiaque 262
fœtal 537
péri-opératoire 259, 577
Monitoring de la curarisation 268
Monoxyde d'azote 638
Monoxyde de carbone 1186, 1201
Morphine 365, 526
Morphinique 424, 516
Morphinomimétique 389, 607
Mort
encéphalique 973, 974
– survenant en cours de grossesse 978
subite 707
Mortalité 352, 1029
Motilité intestinale 948
Mucoviscidose 1141
Myasthénie 1038
Myélinolyse centropontine 861
Myocardite 635
Myoglobine 840
Myoglobinurie 840
Myopathie 529
congénitale à cores 336
Myorelaxant 389

N

N-acétyl-cystéine 923
Nalbuphine 365, 525
Natrémie 847
Nausées-vomissements postopératoires 347, 355 357
NAVA (*Neurally Adjusted Ventilatory Assist*) 755, 810
Nécrose 819
Néfopam 366, 367
Néoplasie 826
Néostigmine 159
Néosynéphrine 178
Néphrectomie 434
Néphron distal 48
Néphropathie 824
Neurochirurgie 423
Neuroleptique 1001
Neuromyopathie acquise en réanimation 968
Neuropathie 587
postopératoire 239
ulnaire 239
Neuroradiologie interventionnelle 429
Neurosédation 1000, 1018
Neurotransmetteur 68
non adrénergique et non cholinergique 70
spinal 94
Névrite optique ischémique aiguë 238
NGAL (*Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin*) 827
Nicardipine 182
Nifédipine 182
NIHSS, *voir* Échelle de NIHSS
NIRS (*Near Infra-Red Spectroscopy*) 675
Nitriate 183
Nitroprussiate de sodium 183
Nocicepteur 91
non peptidergique 91
peptidergique 91
Noradrénaline 68, 174, 178, 636
Norme hémodynamique 1128
Noyade 1191
Noyau du tractus solitaire 615
Nutrition 443, 909
entérale 443, 947, 957
– précoce 1205
parentérale 959
NVPO, *voir* Nausées-vomissements postopératoires

O

Obésité 597
Obstétrique 323, 532
Occlusion
de la veine centrale de la rétine 1040
de l'artère centrale de la rétine 238
Octréotide 940
Œdème
aigu pulmonaire 634
cellulaire 41
cérébral 40, 920, 1197
– aigu 1139
osmotique 41
pulmonaire
– lésionnel 759
– neurogénique 985, 1196
vasogénique 41
Œsophagectomie 450
Oligo-élément 956
Onco-hématologie 529, 1027
Oncologie 1027
Onde J d'Osborn 1212
Ophtalmologie 469
Opiacé 39
Opioïde 96, 365
Orthomyxoviridae 1110
Orthopédie 480
Oscillation à haute fréquence 764
Oseltamivir 1113
Osmolarité plasmatique 847
Osmole idiogénique 851
Oxycodone 365
Oxyde nitrique 726
Oxygénation cérébrale 37
Oxygène 22
Oxygénothérapie
hyperbare 1189, 1196, 1262
– tables de compression 1262
normobare 1189

P

Paget, maladie de 491
Paludisme
à *P. falciparum* 1104
grave 1102
Pancréatite 906
aiguë 906, 962
– biliaire 911
Pansement 1207
Papo 723
Paracétamol 365, 366, 367, 525
Parainfluenza 1110
Paramyxoviridae 1110
Parasitose
égarée 1107
grave 1107
opportuniste 1108
Parvovirus B19 918
Patent foramen ovale 689
Patient
à haut risque de ré-intubation 813
coronarien 561
obèse 597, 962
polytraumatisé 962
PAVM, *voir* Pneumonie acquise sous ventilation mécanique
Pédiatrie 477, 510

Pendaison 1196
PEP, *voir* Pression expiratoire positive
Peptide
  atrial
    – natriurétique 56
  natriurétique 854
Péritonite
  à *Candida* 1079
  primitive 913
  secondaire 913
  tertiaire 913
Pesticide 1165
Pharmacocinétique 101, 155
  des antibiotiques 1095
Pharmacodynamique 101
  des antibiotiques 1095
Phénobarbital 992
Phénomène de réentrée 653
Phénytoïne 992
Phéochromocytome 593
Phosphodiestérase 177
Photopléthysmographie digitale 666
Physiologie de la pression intra-oculaire 471
Physiopathologie du pneumopéritoine 446
PIC, *voir* Pression intracrânienne
PiCCO™ 262, 391
Picornaviridae 1110
Piroximone 636
Placenta
  accreta 1271
  increta 1271
  percreta 1271
Plaque motrice 152
Plasmaphérèse 1035
PLEDs (*Periodic Lateralized Epileptiform Discharges*) 991
Pleth variability index 674
Plexus brachial 240
Pneumocystis jiroveci 1065
Pneumocystose pulmonaire 1065
Pneumonectomie 408
Pneumonie
  acquise sous ventilation mécanique 781, 1071
  d'inhalation 781
  précoce 782
  tardive 782
Pneumopathie communautaire 792
Polyarthrite rhumatoïde 490
Polyglobulie 1040
Polykystose rénale 981
Polype nasal 460
Polyradiculonévrite chronique 1038
Polytraumatisme 1233
  accueil 1234
  bilan lésionnel 1237
  comportement de l'équipe 1241
  concept de *damage control* 1240
  préparation de l'équipe 1234
  score de gravité 1234
  stratégie de prise en charge 1238
  traitement des détresses vitales 1235
  transport 1241
Pompe
  axiale 695
  de contrepulsion 695
Pontage
  axillofémoral 420
  fémoropoplité 420
Porphyries 171
Position 435
  assise 233, 426
  genupectorale 233
  proclive 233
Positivité des hémocultures 1087
Post-charge ventriculaire droite 8, 680
Posture maternelle 543
Potentiel évoqué 44
  somesthésique 412
Potomanie 856
Poumon 22, 929
Poussée hypertensive 397
PPC, *voir* Pression de perfusion cérébrale
PQRS (*Postoperative Quality Recovery Scale*) 354
Précharge 9
  -dépendance 672
Pré-éclampsie
  et atteinte
    – hépatique 1274
    – rénale 1274
  sévère 1271
Prélèvement
  à cœur arrêté 978
  cardiaque 977
  distal protégé 784
  hépatique 977
  d'organes 976
  rénal 977
  trachéal 784
Prémédication 606, 646
Pré-oxygénation 214, 511, 600, 734
Présence de complexes de fusion ou de capture 656
Pression
  artérielle 261, 517, 665
    – moyenne 36
    – systolique 1243
  capillaire pulmonaire 723
  de perfusion cérébrale 36, 1244
  d'artère pulmonaire occluse 674
  expiratoire positive 749, 775, 803
    – intrinsèque 775
  hydrostatique 852
    – glomérulaire 54
  intracrânienne 36, 39, 140, 973, 1244
  transmurale 9
  veineuse
    – centrale 674, 729
    – périphérique 616
Prévention thrombo-embolique 347
Prick- test 647
Prilocaïne 164
Principe de Fick 667
Prise en charge de la fin de vie 1149, 1153
Problème spécifique aux prélèvements pulmonaires 976
Procaïne 164
Produit sanguin labile homologue 1046
Profondeur des brûlures 1201
Prophylaxie 402
  antibiotique 1121
  de la maladie thrombo-embolique 319, 488
    – en réanimation 327
  de l'endocardite
    – bactérienne 570
    – infectieuse 316
Propofol 113, 118, 423, 607, 992
Prostatectomie totale 434
Protéine
  C activée recombinante 630
  plasmatique 102
  S100bêta 984
Protéolyse 953
Protoxyde d'azote 128, 368, 424, 515, 544
Pseudomonas aeruginosa 787, 793, 1072
Pseudo-obstruction colique aiguë 949
Pupillométrie 84
Purpura
  fulminans 1133
  thrombotique thrombocytopénique 1039

Q

Qualité des soins 741
Quinine 1105

R

Rachianalgésie 368
Rachianesthésie 167, 273
  conventionnelle 550
  péridurale combinée 539, 553
Radiologie interventionnelle 501
Radioprotection 500
Rapport
  ventilation-perfusion 28, 29
RASS, *voir* Échelle de RASS
Réabsorption 47
Réaction
  d'hypersensibilité immédiate 642
  frissons-hyperthermie 1059
Réanimation
  cardiopulmonaire 1221
  post-arrêt cardiaque 1230
Récepteur
  adrénergique 175
  ASIC 92
  cholinergique 153
  dopaminergique 176
  glycoprotéique plaquettaire IIb-IIIa 708
  N-méthyl-D-aspartate 169, 989
  présynaptique 153
  purinergique 92
  vanilloïde 92
Réchauffement 1214
  actif
    – externe 1215
    – interne 1215
Recherche d'agglutinines irrégulières 1049
Récupération
  peropératoire 1056
  postopératoire 1057
Réflexe oculocardiaque 471
Régulation thermique 514
Réhabilitation
  postopératoire 371, 448
  précoce 779
Réhydratation 894, 1137
Rein 928
Rejet
  aigu 1063, 1065
  humoral de greffe 1038
Relation de Frank-Starling, *voir* Franck-Starling, relation de
Relaxation myocardique 5
Remplacement vésical 434
Remplissage 608
  électrolytique 909
  vasculaire 406, 444, 521, 618, 664
Rendu-Osler, maladie de 460
Ré-oxygénation 1187

Réponse
  immune 625
  inflammatoire systémique sévère 906
Resaignement 983
Résection endoscopique de la prostate 434
Résistance des voies aériennes 26
Rétention d'urine 344, 359
Retentissement
  cardiovasculaire 1211
  hématologique et immunitaire 1213
  hydro-électrolytique 1212
  sur la fonction respiratoire 1212
  sur l'appareil digestif 1213
  sur le système nerveux central 1212
Retour veineux 6
  pulmonaire 9
Retrait de la sonde d'intubation 231
Rétrécissement
  aortique 567
  mitral 567
Réveil 147
Rhabdomyolyse 242, 416, 839
  d'effort 841
  d'origine toxique 842
  liée aux infections 841
Ribavirine 1114
RIFFLE, score de 818
Rinçage périodique 835
Risque thrombo-embolique 319
  brûlure 319
  digestif, varices 319
  gynécologie 319
  ORL, neurochirurgie, CMF 319
  orthopédie-traumatologie 319
  thoracique, vasculaire, cardiaque 319
  urologie 319
Rivaroxaban 321
ROC, *voir* Réflexe oculocardiaque
Ropivacaïne 164, 541
RTS (*Revised Trauma Score*) 1233
Rupture traumatique de l'aorte 395
Ryanodine 331

S

Salle
  de contrôle 379
  de debriefing 379
  de surveillance postinterventionnelle 352, 406
  d'immersion clinique simulée 379
Sartans 204
SAS, *voir* Échelle du SAS
Saturation
  cérébrale en oxygène 675
  tissulaire en oxygène 676
  veineuse
    – centrale en oxygène 626
    – en oxygène 675
Scanner
  coronaire 712
  corps entier 1237
  spiralé 681
SCA, *voir* Syndrome coronarien aigu
Schéma régional d'organisation sanitaire 510
Schistosomose 1107
Scintigraphie
  myocardique 712
  pulmonaire 682
Score
  AKIN 818
  d'Aldrete 354
  ASIA 1251
  ICH (*Intra Cranial Hemorrhage*) 1019
  d'Imrie 908
  MGAP 1234
  MRC 969
  de Ranson 908
  de RIFFLE 818
  de risque cardiaque de Lee 200
  de Rockall 937
  de Wood modifié 1131
SDRA, *voir* Syndrome de détresse respiratoire aiguë
Sécrétion 47
Sédation
  analgésie 997
  fenêtre de 1000
  intervention non chirurgicale 498
  interventionnelle 116
Segment ST 261
Sepsis 822, 932
  en contexte obstétrical 1279
  puerpéral 1279
SERCA2a 5
Sérum salé hypertonique 618, 1016
Seuil transfusionnel 482
Sévoflurane 128, 424
Sevrage 1001
  après échec de ventilation conventionnelle 812
  de la ventilation mécanique 778
    – échec 807
    – succès 807
  difficile 807
  prolongé ou « très difficile » 807
  simple 807
Shunt 681
  vrai 30
SIADH 857
Simulation des soins de la santé 374
SIRS, *voir* Réponse inflammatoire systémique sévère
Sismothérapie 505
Site de l'infection 1095
Soins, qualité des 741
Soluté de perfusion 1226
Somatostatine 940
Sonde
  de Swan-Ganz 262
  de tamponnement 941
  d'intubation 402, 456, 738
  gastrique 443
  nasogastrique 958
Soutènement uréthral 434
Sphincter artificiel 434
Sphinctérotomie endoscopique 911
Spondylarthrite ankylosante 490
SRAS 1110
SROS, *voir* Schéma régional d'organisation sanitaire
SSH, *voir* Sérum salé hypertonique
Staphylococcus aureus 792, 1072
Staphylocoque doré 782
Statine 204, 716
Stéréotaxie fonctionnelle 428
Stimulateur cardiaque 572
Stimulation
  cardiaque 660
  tétanique 158
Stratégie transfusionnelle 481
Streptococcus pneumoniae 792
Stress nociceptif 83
Stridor postextubation 740
Strong ion
  difference 867, 871
  gap 871
Stylet
  endoscopique rigide d'intubation 220
  lumineux 220
Succès
  sevrage de la VM 807
Succinylcholine 152
Sugammadex 160
Suicide 1196
Sujet âgé 604
Sulfate de magnésium 772
Suppuration intracrânienne 1125
Surface cutanée brûlée 1201
Surinfection de la nécrose 911
Surrénalectomie 434
Sus-décalage du segment ST 707
Suxaméthonium 152
Syncope hyperthermique 1217
Syndrome
  adrénergique 1169
  anticholinergique 1168
  de bronchiolite oblitérante 1063
  de Budd-Chiari 918
  carcinoïde 595
  cholinergique 1169
  coronarien aigu 707
    – sans sus-décalage du segment ST 707
    – ST+ 709
  de détresse respiratoire aiguë 689, 744, 758, 1196, 1206
  de Guillain-Barré 965, 1038
  hémolytique et urémique 1038
  hépatorénal 821
  d'hyperviscosité 1038
  inapproprié de sécrétion d'hormone antidiurétique 985
  d'ischémie-reperfusion 840
  de levée d'obstacle 440
  de loge 242, 491, 839
  malin des neuroleptiques 335, 1166, 1170
  de menace 770
  de myorelaxation 1168
  neurologique transitoire 279
  d'Ogilvie 949
  opioïde 1168
  de perfusion de propofol 661
  de perte de sel 859
  polymalformatif 429
  de polyurie-polydipsie 856
  de réponse inflammatoire systémique 624, 953
  de Reyes 918
  sérotoninergique 1169
  de sevrage 998
    – des psychotropes 1170
  de stress post-traumatique 998
  de Terson 981
  de Wolf-Parkinson-White 657
Système
  capacitif 275
  catécholaminergique 174
  expert Néoganesh 810
  kinine-kallicréine 854
  nerveux
    – autonome 65

– central 117
– parasympathique 65
– périphérique 965
– sympathique 65, 66
neurovégétatif 18
rénine-angiotensine 17, 177
– aldostérone 854
résistif 275
tampon 867

T

Tabagisme 202
Tachycardie
atriale 655
jonctionnelle 655
ventriculaire 653
Tachyphylaxie 169
Tamponnade 1063
TAP, *voir* Transfusion autologue programmée
Tapentadol 365
Technique
calcium-citrate 836
de refroidissement 1218
de repérage et de guidage 290
directe 1086
indirecte 1086
quantitative 1086
semi-quantitative 1086
Télangiectasie hémorragique 460
Température cérébrale 35
Terlipressine 179, 822, 940
Test standard au Synacthène® 902
Tétracaïne 164
Thermodilution 667
Thiénopyridine 191
Thiopental 111, 423, 606, 992
Thrombolyse
intra-artérielle 430
intraveineuse 713
par voie intraveineuse 1015
Thromboprophylaxie 318, 488
Thrombose 488
sur cathéter 733
veineuse cérébrale 1023
Thyroxine (T4) 901
Ticagrelor (Brilique®) 192, 715
TNF-α 821, 899
Toilette péritonéale 916
Tolérance à l'apnée 511
Tomodensitométrie 1245
interventionnelle 502
Tonométrie d'aplanation 667
Toxicité 136
cardiaque 170
hépatique 136
musculaire des AL 171
neurologique 137
de l'oxygène 512
rénale 136
sur la fibre nerveuse 170
sur le système nerveux central 170
Toxidrome 1167
Toxocarose 1108
Toxoplasmose 1108
Trachéotomie 740, 813
Train-de-quatre 158
Traitement
anticoagulant 1019
antiviral 1113
des aspergilloses 1082
endovasculaire 982
hémostatique 1020
pour les candidémies 1082
préventif des candidémies 1083
TRALI (*Transfusion Related Acute Lung Injury*) 1059
Tramadol 365, 367, 525
Transfusion 521, 608
autologue programmée 482, 1056
homologue 1053
massive 1053
Trans-illumination 220
Transplantation
cardiaque 395, 1062
d'organes 1062
hépatique 923, 1066
pulmonaire 408, 1063
rénale 440, 1067
Transport
de l'oxygène 27, 512
des malades 1255
du dioxyde de carbone 28
inter-hospitalier 1257
Trauma team 1233
Traumatisme
crânien 1243
– grave 1132, 1243
hépatosplénique 1240
médullaire 1250
oculaire 477
vertébromédullaire 738
TRH (*Thyroid-Releasing Hormone*) 901
Triage 1233
Triazolé 1081
Trichinellose 1107
Trigger 746
inspiratoire 803
Tri-iodothyronine 901
Tropomyosine 4
Troponine 710
C 4
I 4
Trou anionique plasmatique 870
Trouble
cognitif postopératoire 1006
de la conduction 572, 657
hydro-électrolytique 847
– hyperglycémie 847
– hypernatrémie 847
– hyponatrémie 847
de la motricité digestive 948
neurologique transitoire 170
du rythme 572
– supraventriculaire 397
Trypanosomose 1107
Trypsinogène de type 2 907
Tryptase 645
TSH (*Thyroid-Stimulating Hormone*) 901
Tube
contourné proximal 48
digestif 514
laryngé 224
Tuberculose neuroméningée 1124
Tubule 48
contourné distal 48
Tumeur
cardiaque 396
médiastinale 409
TURP syndrome 438
Twitch 154

U

Ulcère gastroduodénal 937
Ultrafiltrat 830
Urapidil 182
Urée 862
Uréthroplastie 434
uréthrotomie 434
Urologie 432
Utérus cicatriciel 546
Utilisation raisonnée des antibiotiques 1097

V

Vaccination antigrippale 1114
Valproatede sodium 992
Valves 250
Valvulopathie 565
Variabilité de la pression
artérielle et de la fréquence cardiaque 76
pulsée 674
Varice
gastrique 941
œsophagienne 941
Vasa recta 49
Vascularisation et perfusion rénale 49
Vascularite 1038
Vasoconstricteur 38, 278
Vasoconstriction pulmonaire hypoxique 142, 724
Vasopresseur 174, 628, 1226
Vasopressine 177, 1226
Vasospasme 983
Veine sous-clavière 730
Ventilateur
à circuit double 251
de type
– « enceinte à membrane » 252
– « soufflet dans l'enceinte » 251
Ventilation 264, 1132, 1223, 1225
adaptative 809
assistée contrôlée 744, 746
– intermittente 748
contrôlée
– à régulation de pression : mode mixte 748
– par asservissement 808
difficile 213
invasive 778
au masque 454
mécanique 253, 445, 744
non invasive 775, 777, 807, 812, 1141
peropératoire 601
à pression contrôlée 747
spontanée
– avec aide inspiratoire 808
– en pression expiratoire positive 798
transtrachéale 225
unipulmonaire 404
à volume contrôlé 744
Ventricule
implantable 638
pneumatique 638
Vérapamil 182
VES, *voir* Volume d'éjection systolique
Victime d'avalanche 1214
Vidéolaryngoscope 735
Vidéothoracoscopie 408
Vigileo™ 263
VILI (*Ventilatory Induced Lung Injury*) 760
Virus respiratoire 1110

Vitamine 956
Vitesse de réchauffement 1216
Vittel, critères de 1234
Voie
  aérienne 22, 211
  transcutanée 366
  transmuqueuse 366
Volémie 517
Volorécepteur 853
Volotraumatisme 760
Volume
  contraint (*stressed volume*) 616
  courant 24, 744
  de réserve
    – expiratoire 24
    – inspiratoire 24
  d'éjection systolique 664, 688
  expiratoire maximal en 1 seconde 770
  non contraint (*unstressed volume*) 616
  pulmonaire 24
  résiduel 24
Vomissement postopératoire 522
VSAI, *voir* Ventilation spontanée avec aide inspiratoire
VS-PEP, *voir* Ventilation spontanée en pression expiratoire positive

W

Wheezing 770
Wilson, maladie de 918

X

Xénon 129

Z

Zones de West 29

Imprimé en Italie sur les presses de L.E.G.O SpA, Lavis
Dépôt légal : janvier 2014

Les trois premières éditions de ce *Traité* portaient sur l'anesthésie et la réanimation chirurgicale. Cette 4e édition fait une synthèse plus large des connaissances scientifiques actuelles dans les domaines de l'anesthésie, de la réanimation et de la médecine péri-opératoire. Elle a pour originalité d'englober toutes les pathologies liées à l'anesthésie et la réanimation, en tenant compte de la diversité des équipes amenées à travailler dans ces domaines.

Le *Traité d'Anesthésie et de Réanimation*, à la fois précis et exhaustif, aborde en 4 grandes parties et 109 chapitres les notions suivantes :

– les questions générales de physiologie et de pharmacologie appliquée ;
– les domaines de l'anesthésie, de l'anesthésie locorégionale à l'anesthésie générale, détaillées selon l'acte chirurgical et les pathologies associées ;
– les domaines de la réanimation, du péri-opératoire à la réanimation polyvalente ou spécialisée comme la réanimation neurochirurgicale ou cardiothoracique ;
– la prise en charge des urgences lourdes, des intoxications aux traumatismes en passant par les arrêts cardiorespiratoires.

Outil de référence francophone, enrichi de nombreux tableaux, figures et photos ainsi que de vidéos, le *Traité* permettra l'acquisition et la consolidation des connaissances médicales et accompagnera le médecin tout au long de sa pratique.

Olivier Fourcade (Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, CHU de Toulouse), **Thomas Geeraerts** (Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, CHU de Toulouse), **Vincent Minville** (Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, CHU de Toulouse) et **Kamran Samii** (Professeur honoraire, Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, Toulouse) se sont entourés d'environ 250 collaborateurs, experts dans leur domaine, pour rédiger cet ouvrage.

Ce livre s'adresse aux anesthésistes et réanimateurs ainsi qu'aux étudiants ayant choisi ces spécialités. Il pourra également intéresser les spécialistes amenés à travailler dans les services d'anesthésie et de réanimation.

www.editions.lavoisier.fr
978-2-257-20560-5