

CO-ANALGÉSQUES EN RÉANIMATION

Gérald Chanques, Boris Jung, Samir Jaber

Unité de Réanimation et Transplantation, Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Saint Eloi - CHRU Montpellier - 80, avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5, France. E-mail : g-chanques@chu-montpellier.fr

INTRODUCTION

Les pathologies qui conduisent le patient en réanimation (polytraumatisme, intervention chirurgicale, pancréatite aiguë ...) et la réanimation elle-même (cathéters, ventilation mécanique...) constituent de nombreuses sources de douleur. Au moins la moitié des patients de réanimation développent un état douloureux d'intensité modérée à sévère, que le motif d'admission soit postopératoire, traumatique, ou une pathologie médicale [1, 2]. L'importance et la spécificité de la prise en charge de la douleur en réanimation ont été réaffirmées par des conférences de consensus récentes [3, 4]. Il a été montré que l'évaluation de la douleur et la prescription raisonnée des analgésiques était associée à un meilleur pronostic en réanimation [5, 6]. Compte tenu de la fragilité des patients de réanimation et des dysfonctions fréquentes de leurs organes épurateurs (foie et rein) qui les exposent à un risque accru d'accumulation de médicaments et d'effets secondaires, les analgésiques devraient être prescrits après une évaluation soigneuse de leur rapport bénéfices/risques pour chaque classe médicamenteuse et pour chaque situation clinique. La prescription de co-analgésiques en réanimation est ainsi pertinente dans l'objectif d'optimiser l'analgésie et de réduire l'exposition des patients aux morphiniques de palier III, qu'ils soient prescrits dans le cadre d'une analgésie spécifique ou de la sédation-analgésie.

1. EFFETS SECONDAIRES DES MORPHINIQUES DE PALIER III EN RÉANIMATION

1.1. MORPHINIQUES ET VENTILATION MÉCANIQUE

L'étude DOLOREA menée dans 44 réanimations francophones montrait que 90 % des 1 381 patients intubés et ventilés recevaient des morphiniques à J2, et 72 % des hypnotiques [2]. Hypnotiques et morphiniques sont utilisés le plus souvent conjointement et de manière continue en réanimation [7]. Si

on ne peut qualifier les hypnotiques de co-analgésiques en tant que tel, leurs effets sont cependant synergiques avec les morphiniques sur la dépression ventilatoire [8]. Cette synergie permettrait d'optimiser l'adaptation du patient au ventilateur, tout en diminuant la posologie de chacun et par conséquent de limiter leur accumulation ou l'accumulation de leurs métabolites, source de retard de réveil, de sevrage ventilatoire prolongé et de complications de réanimation.

1.2. IMPACT EN RÉANIMATION DES EFFETS SECONDAIRES HABITUELS DES MORPHINIQUES

La connaissance de l'ensemble des effets secondaires associés aux morphiniques est pertinente en réanimation compte tenu de la fragilité des patients critiques. Ainsi, l'impact des morphiniques sur l'immunité, qui semble exister avec tous les morphiniques à l'exception du tramadol [9], pourrait justifier en théorie une co-analgésie dans l'objectif de diminuer la posologie des morphiniques de palier III chez les patients de réanimation exposés à un risque accru d'infections nosocomiales. Les effets secondaires cardiovasculaires, digestifs et neurologiques sont mieux connus en réanimation. Au plan cardiovasculaire, la morphine est à éviter chez les patients les plus critiques en raison du risque d'accumulation de ses métabolites actifs mais aussi en raison d'un risque majoré de collapsus imputé à ses propriétés histaminolibératrices [3]. Au plan digestif, les morphiniques constituent l'un des principaux facteurs de risque de constipation en réanimation qui est un événement sérieux associé à une durée de ventilation mécanique plus longue [10]. Une étude récente rapporte que le retard de transit est associé à une mortalité plus importante en réanimation [11]. Cependant, dans cette étude, les morphiniques ne constituaient pas un facteur de risque associé au retard de transit après ajustement statistique. L'impact du type de morphiniques, de leur posologie, de l'utilisation ou non de protocole d'ajustement de la sédation-analgésie ou de co-analgésiques pourrait expliquer ces différences de résultat mais n'était pas évalué. Contrairement à la constipation, les nausées et vomissements sont peu évalués en réanimation. La plupart des questionnaires de qualité de vie en réanimation ne les recherche pas. Selon 2 études, entre 1 patient sur 5 et 1 patient sur 2 rapporteraient des souvenirs nauséeux durant leur séjour en réanimation [12, 13]. L'impact des morphiniques n'est pas connu. Au plan neurologique, la morphine et le fentanyl sont des facteurs associés à la survenue de la confusion mentale, même si les morphiniques sont administrés par voie épidurale [14, 15]. Néanmoins, les médicaments de la sédation-analgésie les plus incriminés dans la survenue de la confusion mentale demeurent les benzodiazépines [16, 17]. L'impact sur le développement des troubles cognitifs d'une sédation basée sur l'analgésie n'est pas connu mais les études ayant comparé le remifentanyl utilisé seul en première intention (sédation basée sur l'analgésie) à un morphinique conventionnel associé systématiquement au midazolam ou au propofol (protocole de sédation basé sur l'hypnotique) ont montré que la sédation basée sur l'analgésie pouvait être associée à des durées de sevrage ventilatoire plus courtes [18-21]. Cependant, ces études n'utilisaient pas d'outil clinique fiable de mesure de la douleur et la plupart avait une méthodologie en ouvert. Enfin, lorsque la douleur était évaluée après l'arrêt du rémifentanyl, il était montré une incidence plus élevée de douleur d'intensité modérée à sévère suggérant un risque d'hyperalgésie induite par le morphinique [18]. En dehors de cette étude, l'impact des morphiniques sur l'hyperalgésie et le développement de douleurs chroniques après le séjour en

réanimation n'a pas été évalué. Les co-analgésiques pourraient trouver une indication dans la prévention de l'hyperalgésie, dans l'épargne morphinique et dans la diminution des effets secondaires neurologiques associés aux morphiniques (retard de réveil, troubles cognitifs). Une étude est en cours associant la kétamine et le rémifentanyl.

2. PRINCIPES DE PRESCRIPTION DES CO-ANALGÉSIFIQUES EN PÉRI-OPÉRATOIRE

L'analgésie postopératoire a fait l'objet de Recommandations Formalisées d'Experts récentes par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation et les principes de prescription des co-analgésiques sont rappelés ici [22].

Les objectifs de la co-analgésie sont 1) une optimisation de l'analgésie postopératoire permettant une diminution de la réponse de stress associée à l'acte chirurgical et une réhabilitation précoce ; 2) une épargne morphinique et une diminution des effets secondaires associés aux morphiniques de palier III. Les associations analgésiques additives prouvées par au moins une étude sont rappelées sur la Figure 1. Seuls les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont fait la preuve d'une efficacité analgésique synergique en association à la morphine, permettant une épargne morphinique associée à des effets secondaires moindres.

Il est recommandé d'utiliser au moins un analgésique non morphinique lorsque de la morphine est utilisée en postopératoire par voie systémique. Le paracétamol est largement recommandé compte tenu de l'incidence faible d'effets secondaires et de son faible coût. Néanmoins, il ne doit pas être utilisé seul en tant que co-analgésique dans les chirurgies à douleur modérée à sévère. Le nefopam est probablement recommandé en association avec la morphine après chirurgie à douleur modérée à sévère, mais avec prudence chez les patients coronariens en raison du risque de tachycardie. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont les seuls co-analgésiques ayant fait la preuve d'une épargne morphinique associée à une diminution des effets secondaires digestifs (nausées, vomissements et iléus) et neurologiques (diminution de la vigilance). Il est recommandé d'associer un AINS à la morphine en l'absence de contre-indications.

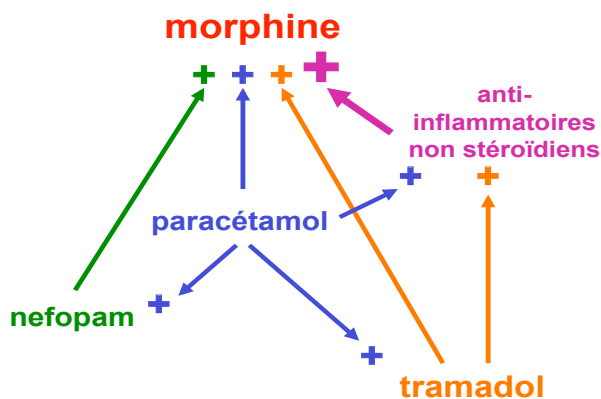


Figure 1 : associations analgésiques additives.

3. HABITUDES D'UTILISATION DES CO-ANALGÉSIIQUES EN RÉANIMATION

Il existe peu ou pas de données spécifiques quant à la prescription de co-analgésiques associés aux morphiniques utilisés en réanimation. L'étude DOLOREA rapporte que les analgésiques non morphiniques étaient utilisés chez 35 % des patients [2]. Le paracétamol et le nefopam étaient les analgésiques non morphiniques utilisés respectivement dans 88 % et 39 % des cas. L'enquête nationale de pratiques de la sédation-analgésie menée auprès de 218 réanimations en 2007 rapporte que le paracétamol était utilisé chez plus de la moitié des patients dans 72 % des services interrogés [7]. Les AINS, le tramadol, la nalbuphine, la buprémorphine, la clonidine, et la kétamine étaient utilisés de manière occasionnelle.

Si l'intérêt des co-analgésiques est démontré pour le traitement de l'analgésie post-opératoire (Cf. paragraphe 2) [22], peu ou pas d'études ont évalué leur intérêt en réanimation malgré l'importance à prendre en considération les effets secondaires des morphiniques de palier III (Cf. paragraphe 1). Une étude contrôlée d'amélioration de la qualité (type avant-après) menée dans une réanimation médico-chirurgicale (33 % de patients médicaux) a montré qu'une amélioration de la prise en charge de la douleur, diagnostique et thérapeutique, était associée à une diminution de l'incidence et de l'intensité de la douleur et de l'agitation d'une part, mais également à une amélioration de la morbidité avec une diminution de la durée de sédation, de ventilation mécanique et du taux d'infections nosocomiales [5]. Dans cette étude, en plus d'une évaluation systématique de l'intensité de la douleur à l'aide d'outils adaptés au patient peu communiquant de réanimation [23-25], la prescription des analgésiques était réfléchiée en termes de bénéfices/risques, adaptée à chaque patient, en respectant les principes usuels de l'analgésie : paliers, co-analgésie, analgésie multimodale (Tableau I). Cette prescription était réévaluée (effets secondaires, intensité de la douleur) pour être adaptée ou stoppée en cas d'effets secondaires ou d'absence de douleur. La prise en charge diagnostique et thérapeutique de la douleur en réanimation devrait être la plus rigoureuse possible afin d'éviter une élévation de l'incidence des effets secondaires chez ces patients fragiles liée à la prescription systématique d'analgésiques dont les propriétés pharmacologiques sont modifiées chez ces patients particuliers.

Tableau I

Principes d'une prescription médicamenteuse analgésique en réanimation, modifié d'après [5]

<p>1) Diagnostiquer l'origine de la douleur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechercher un évènement grave: infarctus du myocarde, maladie thrombo-embolique veineuse, iléus, péritonite...
<p>2) Choisir l'analgésique approprié</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utiliser les paliers de l'OMS pour traiter une douleur nociceptive : Douleur d'intensité faible : analgésiques de palier I : paracétamol et/ou néfopam Douleur d'intensité modérée à sévère : néfopam et/ou morphinique de palier II : tramadol ou codéine. Douleur d'intensité sévère : morphinique de palier III : morphine ou dérivé du fentanyl ± paracétamol et/ou néfopam. • Utiliser un antispasmodique intestinal pour traiter un spasme intestinal (diarrhée, reprise du transit). • Utiliser un décontracturant musculaire pour traiter une contracture musculaire, une douleur dorsolombaire liée à l'immobilisation prolongée. • Utiliser un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) pour traiter une douleur postopératoire ou post-traumatique, avec précaution, les contre-indications étant nombreuses en réanimation (ulcère de stress, insuffisance rénale, infection).
<p>3) Evaluer le rapport bénéfice/risque dans le choix des médicaments</p> <ul style="list-style-type: none"> • Présence ou risque d'une insuffisance respiratoire ou d'une toux inefficace : paliers II et III, décontracturants musculaires. • Présence ou risque d'une insuffisance circulatoire : paliers II et III. • Présence ou risque d'une coronaropathie ou d'une instabilité hémodynamique : néfopam (tachycardie, hypotension). • Présence ou risque d'une insuffisance hépato-cellulaire : paracétamol, considérer l'accumulation des analgésiques. • Présence ou risque d'une insuffisance rénale : AINS, considérer l'accumulation des analgésiques. • Présence ou risque d'un ulcère gastro-duodéal : AINS. • Présence ou risque d'un iléus : paliers II et III, antispasmodiques intestinaux.
<p>4) Réévaluer les besoins en analgésiques et leurs effets secondaires.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminuer la posologie des analgésiques dans l'objectif de rechercher la posologie minimale efficace. • Arrêter les analgésiques en l'absence de douleur. • Diminuer ou arrêter les analgésiques en cas d'effets secondaires, selon la réévaluation du bénéfice/risque thérapeutique.

4. PARTICULARITÉS PHARMACOLOGIQUES DES CO-ANALGÉSIFIQUES CHEZ LES PATIENTS DE RÉANIMATION.

4.1. PARACÉTAMOL

Le foie est l'organe le plus lésé lors d'une intoxication par le paracétamol. Si le rein élimine 5 % du paracétamol sous forme inchangée, 90 % sont glucuroconjugés par le foie avant d'être éliminés par le rein. Une faible proportion du paracétamol est métabolisée par la sous-famille CYP2E1 du cytochrome P450 en un métabolite toxique pour la mitochondrie, le N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), entraînant la mort cellulaire des hépatocytes et des cellules possédant le cytochrome P450, comme les cellules tubulaires du rein [26]. Les patients traités par inducteur du cytochrome P450 (anti-épileptiques) et les patients ayant un stock diminué en glutathion qui permet de détoxifier le NAPQI formé (patients dénutris, alcoolisme) sont particulièrement sensibles au surdosage en paracétamol. Une étude a montré que la fonction du CYP450 était initialement altérée chez les patients traumatisés puis augmentée dans un

second temps [27] mais l'impact de la dysfonction hépatique en réanimation sur le métabolisme du paracétamol est peu connu. Des études menées chez des patients cirrhotiques [28] ou en péri-opératoire de résection hépatique [29] ont montré une diminution du métabolisme du paracétamol mais l'impact sur sa toxicité n'a pas été démontré, les paracétamolémies restant dans les normes. Une étude contrôlée en double aveugle contre placebo a montré cependant qu'un tiers des volontaires sains recevant 4 g de paracétamol par jour pendant 2 semaines avaient une élévation des transaminases de plus de 3 fois la normale [30]. Un volontaire sain sur 4 avait une élévation de plus de 8 fois la normale avec une décroissance des enzymes sur plusieurs jours après l'arrêt du paracétamol. Ces résultats suggèrent que la posologie quotidienne du paracétamol ne devrait pas dépasser 4 g chez le patient normorénal et 3 g chez le patient insuffisant rénal, et que le bilan hépatique devrait être surveillé en réanimation. Le paracétamol devrait être arrêté en cas d'élévation progressive des transaminases en l'absence d'une autre cause explicative. Enfin, le paracétamol posséderait un effet antiagrégant plaquettaire modeste [31], mais dose-dépendant et potentialisant l'effet antiagrégant des AINS. Il serait associé également à une diminution du temps de prothrombine et des facteurs vitamino-K dépendants chez les patients traités par antivitamines K [32]. Cependant, ces effets semblent négligeables en pratique. Le paracétamol n'est pas associé à un risque accru de saignement en postopératoire [26]. En réanimation, le paracétamol demeure un analgésique ayant peu d'effets secondaires. La prévalence de l'hypotension après injection de paracétamol serait de 1 % [33]. Elle ne serait pas liée à un mécanisme immuno-allergique et serait plus fréquente chez les patients cérébrlésés et les patients septiques [33].

4.2. NÉFOPAM

Une étude récente menée chez 59 patients de réanimation [34] a montré que le néfopam était un analgésique pertinent dans cette population car très efficace pour les douleurs d'intensité modérée et dépourvu des effets secondaires majeurs des morphiniques que sont la diminution de la vigilance et la dépression respiratoire. Les effets secondaires chez les patients critiques de réanimation sont essentiellement d'ordre hémodynamiques avec une élévation de la fréquence cardiaque et une diminution de la pression artérielle moyenne cliniquement significative chez plus d'un patient sur 4. Un effet direct du néfopam sur l'endothélium vasculaire et la production de NO a été évoqué, pouvant expliquer en partie la chute des résistances vasculaires systémiques observée chez les patients critiques de réanimation [34]. Dans cette étude ayant évalué une injection unique de néfopam, les effets secondaires mineurs attribués au néfopam comme les nausées, la sudation et la sécheresse de la bouche semblaient se confondre avec les multiples autres causes responsables de ces symptômes en réanimation [34]. Des cas de confusion mentale ont été rapportés chez des patients recevant du néfopam administré en continu [35, 36], peut-être en rapport avec des propriétés anticholinergiques qui sont probables mais non prouvées, imposant une contre-indication de principe chez les patients ayant un glaucome. Le néfopam peut également majorer le risque de convulsions mais pas le risque d'ulcère gastrique, ni le risque hémorragique, ou l'iléus.

Enfin, l'insuffisance hépatique et rénale devraient faire adapter la posologie du néfopam. Le néfopam est essentiellement métabolisé par le foie en

plusieurs métabolites dont un seul est actif, le desméthyl-néfopam. Moins de 5 % du néfopam est éliminé sous forme inchangée dans les urines. Une étude récente [37] a montré que les taux plasmatiques du néfopam et de son métabolite actif étaient augmentés après une seule injection chez des patients insuffisants rénaux terminaux. La modélisation pharmacocinétique fournie par cette étude suggère que la posologie du néfopam devrait être réduite de moitié chez les patients insuffisants rénaux terminaux. Cette étude montre que la pharmacocinétique des médicaments est difficile à prévoir chez les patients ayant une insuffisance rénale, y compris pour les médicaments ayant un métabolisme hépatique. Une diminution du métabolisme hépatique du néfopam pourrait être induite par le syndrome urémique, l'élévation des cytokines ou de l'hormone parathyroïdienne [37].

4.3. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS)

Compte tenu de la majoration du risque d'ulcère gastroduodéal, du risque hémorragique et infectieux, et surtout de la diminution de la perfusion rénale [22], ces médicaments paraissent très peu utilisables chez les patients critiques de réanimation. Leur utilisation, toujours très prudente, devrait être réservée aux patients les moins graves et les moins à risque d'effets secondaires, ayant des douleurs réfractaires aux autres analgésiques et/ou exposés aux effets secondaires des autres analgésiques.

4.4. TRAMADOL

Le tramadol est un analgésique morphinique de palier 2 d'utilisation courante, avec un risque de dépression respiratoire limité [22]. Néanmoins un surdosage morphinique typique avec dépression respiratoire majeure et coma est possible en cas d'insuffisance rénale [38]. Le tramadol est métabolisé par le foie (cytochrome CYP2D6) en un métabolite 200 fois plus actif, le O-desméthyltramadol qui peut s'accumuler en cas d'insuffisance rénale et passe lentement la barrière hémato-encéphalique expliquant, comme pour le 6-morphino-glucuronide, métabolite de la morphine, un syndrome neurologique et respiratoire souvent retardé par rapport à l'administration chez les insuffisants rénaux. Comme pour la codéine qui est métabolisée par le CYP2D6, il existe pour le tramadol une variabilité interindividuelle avec des métaboliseurs lents (10 % de la population caucasienne) qui seront exposés à une efficacité analgésique moindre, et des métaboliseurs rapides (1 à 10 % de la population caucasienne et jusqu'à 29 % pour la population arabo-saoudienne et éthiopienne) qui seront exposés à des taux de métabolites actifs plus importants et un risque accru de surdosage en cas d'insuffisance rénale [38].

Enfin, les 2 énantiomères du tramadol possèdent une action analgésique neuropathique par inhibition de la recapture de la noradrénaline pour l'un et de la sérotonine pour l'autre. L'utilisation du tramadol explique ainsi le risque de développer un syndrome neurologique sérotoninergique pouvant aller d'un syndrome confusionnel avec agitation jusqu'à des convulsions après une administration isolée de tramadol [39]. Ce risque est majoré en cas d'association aux antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine [40].

CONCLUSION

L'utilisation des co-analgésiques en réanimation est pertinente dans la démarche de limiter au mieux les effets secondaires des morphiniques majeurs dans la population fragile des patients critiques. Néanmoins, des études sont nécessaires pour supporter ce concept notamment en ce qui concerne la sédation-analgésie des patients intubés-ventilés. Tous les co-analgésiques sont susceptibles d'exposer les patients critiques de réanimation à des effets médicamenteux secondaires et à un risque de surdosage fonction des dysfonctions rénales et hépatiques. La posologie des co-analgésiques devrait donc être adaptée au cas par cas et leurs effets secondaires dépistés de près. L'analgésie locorégionale et l'analgésie non médicamenteuse pourraient constituer des alternatives intéressantes dans ce contexte.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Chanques G, Sebbane M, Barbotte E, Viel E, Eledjam JJ, Jaber S. A prospective study of pain at rest: incidence and characteristics of an unrecognized symptom in surgical and trauma versus medical intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2007;107:858-60
- [2] Payen JF, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou JL, Binhas M, Genty C, Rolland C, Bosson JL, Investigators ftD. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 2007;106:687-95
- [3] Sauder P, Androletti M, Cambonie G, Capellier G, Feissel M, Gall O, Goldran-Toledano D, Kierzek G, Mateo J, Mentec H, Mion G, Rigaud JP, Seguin P. Sedation et analgésie en réanimation (nouveau-né exclu). *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:541-51
- [4] 6ème Conférence de Consensus SFAR-SRLF. Mieux vivre la Réanimation. <http://www.sfar.org/article/180/mieux-vivre-la-reanimation-cc-2009> 2009;
- [5] Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault P, Mann C, Lefrant J, Eledjam J. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:1691-99
- [6] Payen JF, Bosson JL, Chanques G, Mantz J, Labarere J, Investigators D. Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a post Hoc analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology* 2009;111:1308-16
- [7] Constantin J, Chanques G, Dejonghe B, Sanchez P, Mantz J, Payen J, Sztark F, Richebe P, Lagneau P, Capdevila X, Bazin J, Lefrant J. La sédation-analgésie au quotidien: enquête de pratiques auprès de 218 services de réanimation en France. *An Fr Anesth Reanim* 2010;29:339-46
- [8] Ma D, Sapsed-Byrne SM, Chakrabarti MK, Whitwam JG. Synergistic interaction between the effects of propofol and midazolam with fentanyl on phrenic nerve activity in rabbits. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:670-7
- [9] Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, Ammatuna M, Panerai A. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg* 2000;90:1411-4
- [10] van der Spoel JI, Schultz MJ, van der Voort PH, de Jonge E. Influence of severity of illness, medication and selective decontamination on defecation. *Intensive Care Med* 2006;32:875-80

- [11] Gacouin A, Camus C, Gros A, Isslame S, Marque S, Lavoué S, Chimot L, Donnio PY, Le Tulzo Y. Constipation in long-term ventilated patients: associated factors and impact on intensive care unit outcomes. *Crit Care Med* 2010;38:1933-8
- [12] Nelson JE, Meier DE, Litke A, Natale DA, Siegel RE, Morrison RS. The symptom burden of chronic critical illness. *Crit Care Med* 2004;32:1527-34
- [13] Magarey JM, McCutcheon HH. 'Fishing with the dead'—recall of memories from the ICU. *Intensive Crit Care Nurs* 2005;21:344-54
- [14] Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001;27:1297-304
- [15] Ouimet S, Kavanagh B, Gottfried S, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007;33:66-73
- [16] Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun B, Wilkinson G, Dittus R, Bernard G, Ely E. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006;104:21-6
- [17] Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2009;13:R77
- [18] Muellejans B, López A, Cross MH, Bonome C, Morrison L, Kirkham AJ. Remifentanyl versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double-blind controlled trial. *Crit Care* 2004;8:R1-R11
- [19] Muellejans B, Matthey T, Scholpp J, Schill M. Sedation in the intensive care unit with remifentanyl/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. *Crit Care* 2006;10:R91
- [20] Park G, Lane M, Rogers S, Bassett P. A comparison of hypnotic and analgesic based sedation in a general intensive care unit. *Br J Anaesth* 2007;98:76-82
- [21] Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF, Schoen A, van Zanten AR, Foudraïne NA, Mulder PG, Bakker J, Ulti Si. Remifentanyl-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: a centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands. *Intensive Care Med* 2009;35:291-8
- [22] Marret E, Beloeil H, Lejus C. Quels bénéfices et risques liés à l'utilisation des analgésiques non morphiniques en association aux morphiniques ? *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:e135-51
- [23] Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, Lavagne P, Jacquot C. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med* 2001;29:2258-63
- [24] Chanques G, Payen JF, Mercier G, de Lattre S, Viel E, Jung B, Cissé M, Lefrant JY, Jaber S. Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale. *Intensive Care Med* 2009;35:2060-67
- [25] Chanques G, Viel E, Constantin JM, Jung B, de Lattre S, Carr J, Cissé M, Lefrant JY, Jaber S. The measurement of pain in intensive care unit: comparison of 5 self-report intensity scales. *Pain* 2010;151:711-21
- [26] Mattia A, Coluzzi F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anestesiol* 2009;75:644-53
- [27] Harbrecht BG, Frye RF, Zenati MS, Branch RA, Peitzman AB. Cytochrome P-450 activity is differentially altered in severely injured patients. *Crit Care Med* 2005;33:541-6
- [28] Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc* 2010;85:451-8
- [29] Galinski M, Delhotal-Landes B, Lockey DJ, Rouaud J, Bah S, Bossard AE, Lapostolle F, Chauvin M, Adnet F. Reduction of paracetamol metabolism after hepatic resection. *Pharmacology* 2006;77:161-5

- [30] Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, Harris SC. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:87-93
- [31] Munsterhjelm E, Munsterhjelm NM, Niemi TT, Ylikorkala O, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Dose-dependent inhibition of platelet function by acetaminophen in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2005;103:712-7
- [32] Mahé I, Bertrand N, Drouet L, Bal Dit Sollier C, Simoneau G, Mazoyer E, Caulin C, Bergmann JF. Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Haematologica* 2006;91:1621-7
- [33] Mrozek S, Constantin JM, Futier E, Zenut M, Ghardes G, Cayot-Constantin S, Bonnard M, Ait-Bensaid N, Eschalié A, Bazin JE. Étude prospective de l'incidence des hypotensions artérielles induites par l'injection intraveineuse de paracétamol en réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:448-53
- [34] Chanques G, M S, Constantin JM, Ramillon N, Jung B, Cissé M, Lefrant JY, Jaber S. Analgesic efficacy and haemodynamic effects of nefopam in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2011;in press:
- [35] Godier A, Babinet A, el Metaoua S, Fulgencio J, Bonnet F. Une nouvelle cause de syndrome confusionnel postopératoire : la prise de néfopam. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21:538-39
- [36] Ould-Ahmed M, Drouillard I, El-Kartouti A, Wey PF, Lions C, Martinez JY. Néfopam en perfusion continue et effets secondaires indésirables : quelle imputabilité ? *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:74-6
- [37] Mimoz O, Chauvet S, Grégoire N, Marchand S, Le Guern ME, Saleh A, Couet W, Debaene B, Levy RH. Nefopam pharmacokinetics in patients with end-stage renal disease. *Anesth Analg* 2010;111:1146-53
- [38] Stamer UM, Lehnen K, Höthker F, Bayerer B, Wolf S, Hoeft A, Stuber F. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 2003;105:231-8
- [39] Vizcaychipi MP, Walker S, Palazzo M. Serotonin syndrome triggered by tramadol. *Br J Anaesth* 2007;99:919
- [40] Sansone RA, Sansone LA. Tramadol: seizures, serotonin syndrome, and coadministered antidepressants. *Psychiatry (Edgemont)* 2009;6:17-2