

GESTION DES SYNDROMES DE SEVRAGE EN RÉANIMATION

Jean Mantz, Stanislas Kandelman

Service d'Anesthésie Réanimation SMUR, Pôle Urgences Proximité Réanimations, Hôpital Beaujon, 100 Bd du Général Leclerc, 92110 Clichy, E-mail : jean.mantz@bjn.aphp.fr

POINTS ESSENTIELS

1. Les notions de tolérance, dépendance, et leurs relations avec la survenue d'un syndrome de sevrage doivent être connues.
2. Le syndrome de sevrage est un syndrome confusionnel avec agitation. Il a donc la signification pronostique péjorative des syndromes confusionnels en réanimation.
3. Le diagnostic de syndrome de sevrage en réanimation reste un diagnostic d'élimination une fois que toutes les causes organiques d'agitation/confusion ont été exclues. Il ne doit pas être retenu par excès, mais il faut l'évoquer devant tout échec d'un sevrage de la ventilation mécanique.
4. Le syndrome de sevrage alcoolique est une pathologie fréquente pourvoyeuse de morbi-mortalité en l'absence de traitement efficace.
5. Le syndrome de sevrage aux morphiniques ou aux benzodiazépines en réanimation est pourvoyeur de morbidité par le biais d'une prolongation de la durée de ventilation mécanique.
6. Le sevrage nicotinique chez les patients dépendants du tabac est un facteur de confusion/agitation bien établi chez les patients de réanimation.
7. Le traitement du delirium tremens fait appel aux benzodiazépines de longue durée d'action, à l'hydratation à l'apport de thiamine.
8. Le risque de sevrage aux agents de sédation et d'analgésie semble maximal chez les patients ayant subi une sédation intraveineuse continue d'au moins 7 jours avec des posologies élevées de benzodiazépines et d'opioïdes.
9. Le traitement d'un syndrome de sevrage aux agents de sédation ou d'analgésie consiste en la réintroduction de l'agent incriminé ou d'un agent de même classe pharmacologique de longue durée d'action suivie d'une diminution très progressive des posologies.
10. L'halopéridol et les alpha2-agonistes représentent des adjuvants particulièrement intéressants car ils permettent une extubation sans arrêt de leur administration.

INTRODUCTION

Lorsque l'on évoque le diagnostic de syndrome de sevrage chez un patient de réanimation intubé ventilé, c'est en général par élimination de toute autre cause organique d'agitation aiguë. Cette attitude est logique sur le plan de la démarche diagnostique. A contrario, elle ne justifie pas le fait de négliger, ou pire, de méconnaître, les causes et conséquences de ces syndromes, leur traitement et leur prévention. En effet, ces syndromes sont responsables d'une morbidité propre au minimum par l'intermédiaire d'une prolongation de la durée de séjour et de ventilation mécanique en réanimation [1, 2]. Gérer un syndrome de sevrage chez un patient de réanimation nécessite d'en connaître la physiopathologie et les facteurs de risque. Nous verrons également comment on peut traiter et prévenir un syndrome de sevrage.

1. DÉFINITIONS

L'emploi d'une terminologie appropriée a une certaine importance en matière de syndromes de sevrage. La tolérance est une notion pharmacodynamique qui signifie la diminution d'un effet pharmacologique en fonction du temps ou la nécessité d'augmenter les doses d'agents pharmacologiques pour obtenir le même effet. La tolérance relève de mécanismes impliquant des modifications au niveau du récepteur ou dans la signalisation cellulaire en aval du récepteur sur lequel agit l'agent pharmacologique. Lorsque la tolérance se développe sur une période courte, on parle de tolérance aiguë ou tachyphylaxie. Le syndrome de sevrage est caractérisé par un cortège de symptômes psychiques et/ou physiques qui se manifestent lors de l'interruption brutale de l'administration d'un agent pharmacologique chez un patient rendu tolérant à cet agent. Cependant, tolérance ne signifie pas nécessairement syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du médicament : ainsi, la tolérance au midazolam a été montrée sur une série de 50 patients consécutifs de réanimation, mais aucun syndrome de sevrage n'a été observé [3]. En revanche, la dépendance physique à un agent est la nécessité de continuer l'administration de cet agent pour prévenir la survenue d'un syndrome de sevrage. Pour mémoire, mentionnons que la dépendance psychologique à un agent est le besoin de cette substance à visée euphorisante. L'addiction est un syndrome complexe associant une dépendance psychologique et/ou physique à un agent associé à un comportement antisocial visant à se procurer cet agent. Dépendance psychologique et addiction sont des phénomènes exceptionnels s'agissant des agents de sédation et d'analgésie en réanimation.

2. EPIDÉMIOLOGIE, CONSÉQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES, SYMPTOMATOLOGIE ET FACTEURS FAVORISANT DES SYNDROMES DE SEVRAGE

D'un point de vue épidémiologique, les syndromes de sevrage rencontrés chez le patient de réanimation concernent les agents de sédation et d'analgésie et l'alcool et beaucoup plus rarement d'autres substances.

2.1. AGENTS DE SÉDATION ET D'ANALGÉSIE

La survenue d'un syndrome de sevrage aux agents de sédation et d'analgésie est favorisée chez les patients tolérants aux benzodiazépines ou aux opiacés comme les patients traités de façon chronique par mes benzodiazépines et les consommateurs de substances illicites de type opiacés. Cependant, des phénomènes de tolérance acquise et de tachyphylaxie aux benzodiazépines

et aux opioïdes ont été démontrés chez les patients de réanimation. Certaines données suggèrent que ceci peut être le cas pour le propofol [4]. La plupart des agents de sédation et d'analgésie (benzodiazépines, propofol, morphiniques) ont été incriminés dans la survenue de syndromes de sevrage.

Pour les benzodiazépines, le début des signes survient entre deux et dix jours après un arrêt brutal. La symptomatologie présente les caractéristiques d'une agitation aiguë parfois complétée par un cortège de signes, notamment végétatifs, dont la valeur étiologique est inégale [2, 5, 6]. Le syndrome de sevrage aux benzodiazépines peut comprendre une confusion ou une dysphorie, des nausées, des convulsions, des crampes musculaires, des céphalées, une photophobie. Le sevrage au propofol n'est pas décrit avec précision, mais semble se rapprocher du syndrome de sevrage aux benzodiazépines [7].

Pour les opioïdes, le syndrome de sevrage se manifeste par une agitation aiguë sans confusion avec tachycardie, hypertension artérielle, nausées ou vomissements, polypnée ou désadaptation du ventilateur, myoclonies, sueurs. La présence d'une mydriase constitue un élément d'orientation intéressant dans ce contexte.

En fait, la description clinique du syndrome de sevrage aux agents de sédation et d'analgésie en réanimation repose sur des cas cliniques et des séries rétrospectives de petite taille [1, 6, 8, 9]. Un score a été proposé à cet égard en réanimation pédiatrique, mais de substantielles améliorations peuvent y être apportées [10]. Le meilleur argument diagnostique est certainement la disparition de la symptomatologie avec la réintroduction de l'agent suspecté [6, 9, 11]. Les mécanismes moléculaires et cellulaires du syndrome de sevrage aux benzodiazépines et aux opiacés sont complexes et font intervenir au minimum la transmission NMDA excitatrice et la production d'opioïdes endogènes.

Chez l'adulte, les données prospectives sur des facteurs de risque de développer un syndrome de sevrage aux agents de sédation et d'analgésie sont squelettiques. Dans une étude rétrospective portant sur 28 patients de réanimation chirurgicale et traumatologique intubés et ventilés, le diagnostic de syndrome de sevrage aux agents de sédation (benzodiazépines et/ou opioïdes) a été retenu chez 32 % des patients. Les patients présentant ce syndrome avaient reçu plus de curares et de propofol, une dose quotidienne plus élevée de morphiniques et de benzodiazépines, des doses moindres d'halopéridol, une durée de ventilation mécanique plus longue et présentaient plus fréquemment un SDRA que les patients n'ayant apparemment pas développé ce syndrome [1]. Les patients dont la durée de ventilation mécanique excède 7 jours, la dose quotidienne d'agents de sédation et d'analgésie est supérieure à 35 mg d'équivalent lorazepam et 5 mg d'équivalent fentanyl sont considérés comme les plus à risque [2]. La nature de l'agent de sédation et d'analgésie ne semble pas déterminer la symptomatologie : le même type de syndrome de sevrage a été rapporté pour le fentanyl et le remifentanyl [1, 6], pour le midazolam et le lorazepam administré en perfusion continue ou par bolus intermittents [12]. Par contre, le délai de survenue du syndrome de sevrage dépend de la nature du morphinique : il est très rapide (moins d'une heure) avec le remifentanyl, plus long avec les autres morphiniques [6, 13]. Le réveil des patients à l'arrêt de la sédation est plus rapide et plus prédictible avec le lorazepam qu'avec le midazolam [14]. Certains auteurs ont suggéré que les benzodiazépines à durée d'action longue, comme le lorazepam, exposaient moins au syndrome de sevrage que le midazolam [12]. Le lorazepam par voie orale a été proposé comme prévention du syndrome de sevrage au midazolam en pédiatrie [5]. Un avantage potentiel de la

sédation par les halogénés en réanimation pourrait être l'absence de syndrome de sevrage, mais les données restent préliminaires en la matière [15].

2.2. ALCOOL

Aux Etats-Unis, 15 % des patients hospitalisés présentent des problèmes en relation avec l'alcoolisme chronique alors que 5 % ont consommé des substances illicites [16]. Le delirium tremens est la forme la plus spectaculaire de syndrome de sevrage éthylique. Il survient chez 5 % des patients hospitalisés et induit une augmentation de mortalité, de la morbidité postopératoire et de la durée de séjour en réanimation [17-21]. Les mécanismes mis en jeu dans le syndrome de sevrage à l'alcool font appel un déséquilibre de la neurotransmission inhibitrice GABAergique en faveur de la transmission excitatrice glutamatergique [22]. La survenue de convulsions lors de syndrome de sevrage éthylique ou aux benzodiazépines témoigne probablement de ces mécanismes. Le syndrome de sevrage éthylique a été décrit dès l'Antiquité par Pline l'Ancien « ...hinc...tremulae manus...furiales somni et inquietas nocturna » [23]. Il survient en général dans les 6 à 24 h suivant la dernière ingestion d'alcool. L'hyperactivité du système nerveux autonome culmine à 24-48 h. Les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont les trémulations, les sueurs, l'anxiété, l'agitation, les nausées et vomissements. L'hyperexcitabilité neuronale apparaît dans les 12 à 48 h après la dernière consommation. Elle peut inclure des convulsions de type grand mal. Après ces prodromes, le delirium tremens survient. Il est caractérisé par une confusion, des troubles de la conscience et une hyperactivité majeure du système nerveux végétatif, parfois un crush syndrome [24]. S'il n'est pas traité en urgence, la mort peut survenir par arrêt respiratoire ou collapsus cardiovasculaire [17]. Il est recommandé de monitorer ces patients par un score (Tableau I) : un score inférieur à 8 signe un tableau clinique minime, un score entre 8 et 15 signifie la présence d'une dysautonomie marquée et un score supérieur à 15 est prédictif de la survenue de convulsions et de délire [25].

Tableau I

Score de sévérité des signes cliniques d'un syndrome de sevrage à l'alcool (CIWA-Ar, d'après [16, 17]).

Catégorie	Score	Exemple
Agitation	0-7	0 : normal 7 : contention permanente
Anxiété	0-7	0 : absente 7 : phases de panique
Troubles auditifs	0-7	0 : absents 7 : hallucinations permanentes
Troubles de l'orientation	0-4	0 : absents 4 : désorientation temporo-spatiale
Céphalées	0-7	0 : absentes 7 : intolérables
Nausées/vomissements	0-7	0 : absents 7 : itératifs
Sueurs paroxystiques	0-7	0 : absentes 7 : intenses
Tremblements	0-7	0 : absents 7 : permanents
Troubles sensitifs	0-7	0 : absents 7 : hallucinations permanentes
Troubles visuels	0-7	0 : absents 7 : hallucinations permanentes

2.3. AUTRES SUBSTANCES

La proportion de patients pris en charge en réanimation et consommateurs de substances stimulantes est probablement amenée à augmenter dans les prochaines années. Ces substances incluent la cocaïne et les amphétamines, qui inhibent la recapture des catécholamines, et les cannabinoïdes. Les conséquences du sevrage de ces agents en réanimation sont mal individualisées [16]. Le sevrage aigu en nicotine chez les fumeurs dépendants du tabac a maintenant une place bien établie dans des tableaux d'agitation en réanimation [26]. Des données récentes suggèrent une parenté des mécanismes d'action entre effets de la nicotine et opioïdes endogènes [27].

3. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES SYNDROMES DE SEVRAGE EN RÉANIMATION

Quelle que soit la cause du syndrome de sevrage, celui-ci se traduit par une augmentation de la durée de ventilation mécanique et son cortège de morbi-mortalité induite [28].

3.1. PRÉVENTION ET TRAITEMENT DU SYNDROME DE SEVRAGE AUX AGENTS DE SÉDATION ET D'ANALGÉSIE

Le principe qui guide la prophylaxie d'un syndrome de sevrage à un agent pharmacologique est la substitution de cet agent par un autre de la même catégorie mais de durée d'action longue, et la diminution progressive des posologies de cet agent [16]. En réanimation pédiatrique, la substitution de la perfusion intraveineuse continue par la voie sous-cutanée continue a été proposée pour le midazolam et le fentanyl [29]. La substitution du midazolam par du lorazepam par voie orale n'est pas testée en réanimation adulte. Elle paraît peu réaliste en réanimation en raison du risque résiduel de dépression ventilatoire qui compromet l'extubation. Aucune donnée prospective ne permet de formuler des recommandations de haut grade en matière de thérapeutique curative ou préventive des syndromes de sevrage aux agents de sédation. Il n'est pas établi que l'administration intermittente de la sédation et de l'analgésie permet de diminuer les manifestations du sevrage à ces agents. La vitesse à laquelle est réduite la posologie des agents de sédation semble être un élément déterminant dans la survenue de syndromes de sevrage en réanimation pédiatrique [5, 30, 31]. Seules des recommandations de grade B sont formulées du bout des lèvres à partir des données sur les opioïdes. Bien que cette hypothèse n'ait pas été validée par des études prospectives, il est recommandé de diminuer progressivement la posologie quotidienne de morphiniques, de benzodizépines ou de propofol chez les patients ayant eu au moins 7 jours de sédation continue [2]. Le rythme de décroissance reste à la discrétion des médecins en fonction de la réponse des patients et de façon à ne pas prolonger inutilement la durée de ventilation mécanique. Une fois le syndrome de sevrage déclaré, la stratégie thérapeutique est celle d'une agitation/confusion aiguë. Elle nécessite d'éliminer une cause organique avant d'avoir recours à une thérapeutique sédative. Lorsqu'une cause organique d'agitation a été éliminée, la réintroduction des agents de sédation est parfois nécessaire indépendamment de toute autre thérapeutique pour contrôler l'agitation, suivie d'une diminution progressive des posologies [6]. Les recommandations pour le traitement d'attaque d'une agitation en réanimation reposent sur les neuroleptiques, et particulièrement l'halopéridol, administré

de façon titrée, ou en perfusion continue sous surveillance de l'espace QT de l'ECG [2]. Comme alternative, les α_2 -agonistes, et particulièrement la dexmedetomidine, représentent une solution très intéressante car deux essais récents montrent que ces agents diminuent l'incidence des confusions en réanimation par rapport aux benzodiazépines [32, 33]. Les α_2 -agonistes sont des agents efficaces en matière d'atténuation des syndromes de sevrage aux opioïdes et à l'alcool chez le patient de réanimation. En outre, ces molécules sont dépourvues d'effets dépresseurs respiratoires cliniquement perceptibles, et peuvent donc être administrées en perfusion continue même après l'extubation. En revanche, leurs effets sympatholytiques hypotenseurs et bradycardisants nécessitent une surveillance attentive de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

3.2. PRÉVENTION ET TRAITEMENT DU SYNDROME DE SEVRAGE À L'ALCOOL EN RÉANIMATION (DELIRIUM TREMENS)

La prophylaxie du delirium tremens repose sur l'administration de benzodiazépines à longue durée d'action (ou de chlorméthiazole), avec au besoin l'adjonction d'halopéridol bolus de 1 à 2 mg IV suivis d'une perfusion continue ou de clonidine, de façon à maintenir le score CIWA-AR <10. L'éthanol (bolus de 2 à 4 g IV suivi d'une perfusion continue) a été proposé en prophylaxie, mais sans supériorité par rapport aux benzodiazépines [34].

Les mêmes réserves méthodologiques s'appliquent aux recommandations élaborées sur la prévention et le traitement du syndrome de sevrage alcoolique en réanimation : recommandations pour des médicaments jamais testés dans des essais cliniques, absence de monitoring des patients, manque de puissance des études [17]. Les recommandations établies recommandent les benzodiazépines de longue durée d'action comme pierre angulaire du traitement curatif [16, 20, 21]. Toutes les benzodiazépines semblent avoir le même potentiel, avec quelques nuances toutefois : les benzodiazépines de longue durée d'action comme le lorazepam, le diazepam ou le flunitrazepam semblent avoir une action anticonvulsivante supérieure et elles assurent une meilleure protection contre les effets rebond à l'arrêt du traitement. Les benzodiazépines non métabolisées par le cytochrome P450 sont recommandées pour éviter l'accumulation de métabolites actifs et une dépression respiratoire prolongée chez les patients aux fonctions hépatiques altérées [35]. Ces recommandations ont une applicabilité limitée en réanimation pour plusieurs raisons : sévérité accrue du delirium tremens, déséquilibre hormonal adrénérgique et morphinique endogène du fait de traumatismes, d'une douleur accrue, de stress, nécessité de recours à la ventilation mécanique du fait de hautes posologies de ces agents dépresseurs respiratoires (jusqu'à 100 fois plus que chez des patients admis en psychiatrie pour désintoxication éthylique). Dès lors, l'association à un deuxième agent, l'halopéridol ou la clonidine, est le plus souvent nécessaire. Les combinaisons thérapeutiques les plus fréquentes sont l'association benzodiazépine/halopéridol, benzodiazépine/clonidine et chlorméthiazole/halopéridol. L'utilisation de chlorméthiazole expose à l'hypersécrétion bronchique et la dépression respiratoire, donc à une nécessité accrue de ventilation mécanique. La clonidine a été utilisée avec succès dans plusieurs études, mais ses effets vasoconstricteurs cérébraux peuvent compromettre l'oxygénation cérébrale chez les patients avec hypertension intracrânienne. Comme l'halopéridol, la clonidine est susceptible d'allonger l'espace QT. La kétamine n'a pas sa place du fait d'une diminution des

seuils convulsivants. La carbamazépine et l'acide valproïque ont une efficacité anticonvulsivante lors du sevrage alcoolique, mais ces molécules n'ont pas été évaluées dans le traitement d'attaque du delirium tremens [16]. Le recours au propofol pourrait avoir un certain intérêt : certains delirium tremens réfractaires ont été contrôlés avec succès par du propofol et la ventilation mécanique [20]. Par ailleurs, l'utilisation séquentielle de midazolam suivi de propofol diminue l'incidence de l'agitation en réanimation [36]. Quels que soient les agents choisis, l'objectif est de les titrer afin de maintenir le score CIWA-Ar (Tableau I) inférieur à 10 pendant au moins 4 h avant de diminuer progressivement les posologies. L'hydratation massive, le contrôle des électrolytes (potassium) et l'administration de thiamine doivent être systématiques.

CONCLUSION

Les syndromes de sevrage représentent une cause d'agitation dont la fréquence est probablement sous-estimée. Ils véhiculent une morbidité et une mortalité propre et nécessitent un diagnostic précoce, une thérapeutique active et surtout, des mesures de prévention.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S et al. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1998; 26: 676-84
- [2] Jacobi J, Fraser G, Coursin D et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30: 119-41
- [3] Shelly MP, Sultan MA, Bodenham A et al. Midazolam infusion in critically ill patients. *Eur J Anaesthesiol* 1991; 8: 21-7
- [4] Buckley PM. Propofol in patients needing long-term sedation in intensive care: an assessment of the development of tolerance. A pilot study. *Intensive Care Med* 1997; 23: 969-74
- [5] Tobias JD. Tolerance, withdrawal and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 2122-32
- [6] Delvaux B, Ryckewaert Y, Van Boven M et al. Remifentanyl in the intensive care unit: tolerance and acute withdrawal syndrome after prolonged sedation. *Anesthesiology* 2005; 102: 1281-2
- [7] Au J, Walker W, Scott D. Withdrawal syndrome after propofol infusion. *Anaesthesia* 1990; 45: 741-2
- [8] Hantson P, Clemessy JL, Baud F. Withdrawal syndrome following midazolam sedation. *Intensive Care Med* 1995; 21: 190-4
- [9] Littler C, Scubie SD, Shelly MP. Withdrawal of sedation after long-term ventilation on the ICU. *Clin Intensive Care* 1995; 6: 83-5.
- [10] Franck L, Naughton I, Winter I. Opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in paediatric intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs* 2004; 20: 344-51
- [11] Mets B, Horsell A, Linton M. Midazolam-induced benzodiazepine withdrawal syndrome. *Anaesthesia* 1991; 46: 28-9
- [12] Shafer A. Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and comparison with other sedative regimens. *Crit Care Med* 1998; 26: 947-56
- [13] Mitra S, Sinatra RS. Perioperative management of acute pain in the opioid-dependent patient. *Anesthesiology* 2004; 101: 212-27
- [14] Pohlman AS, Simpson KP, Hall JB. Continuous intravenous infusions of lorazepam versus midazolam for sedation during mechanical ventilatory support: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1994; 22: 1241-7

- [15] Sackey PV, Martling CM, Granath F, Radell PJ. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med* 2004; 32: 2241-6.
- [16] Kosten TR, O'Connor PF. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 2003; 348: 1786-95.
- [17] Spies CD, Rommelspacher H. Alcohol withdrawal in the surgical patient: prevention and treatment. *Anesth Analg* 1999; 88: 946-54
- [18] Spies CD, Nordmann A, Brummer G. Intensive care unit stay is prolonged in alcoholic men following tumor resection of the upper digestive tract. *Acta Anesthesiol Scand* 1996; 40: 649-56
- [19] Ely EW, Shintani A, Truman B. et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753-62
- [20] Sarff M: Alcohol withdrawal syndromes in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010; 38 (suppl): S494-S501
- [21] Eastes LE: Alcohol withdrawal syndrome in trauma patients: a review. *J Emerg Nurs* 2010; 36: 507-10
- [22] Davis KM, WU JY. Role of glutaminergic and GABAergic systems in alcoholism. *J Biomed Sci* 2000; 8: 7-19.
- [23] Plinius Secundus C. *Naturalis historia*. Livre XIV, chapitre 22 (28)
- [24] Oda Y, Shindoh M, Yukioka H. et al. A case of crush syndrome occurring during alcohol withdrawal: extended disturbance of consciousness with development of persistent Korsakoff's psychosis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1231-4
- [25] Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J et al. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 1989; 84: 1353-7
- [26] Lucidarme O, Seguin A, Daubin C, Ramakers M, Terzi N, Beck P, Charbonneau P, Du Cheyron D: Nicotine withdrawal and agitation in ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2010; 14: R58
- [27] Hadjiconstantinou M, Neff NH: Nicotine and endogenous opioids: neurobiochemical and pharmacological evidence. *Neuropharmacology*, in press
- [28] De Wit M, Gennings C, Zilberberg M, Burnham EL, Moss M, Balster RL: Drug withdrawal, cocaine, and sedative use disorders increase the need for mechanical ventilation in medical patients. *Addiction* 2008; 103: 1500-8
- [29] Tobias JD. Subcutaneous administration of fentanyl and midazolam to prevent withdrawal after prolonged sedation in children. *Crit Care Med* 1999; 27: 2262-5
- [30] Katz R, Kelly HW, His A. prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who received fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med* 1994; 22: 763-77
- [31] Carr DB, Todres ID. Fentanyl infusion and weaning in the pediatric intensive care unit: toward science-based practice. *Crit Care Med* 1994; 22: 725-7
- [32] Honey BL, Benefield RJ, Miller JL, Johnson PN: α_2 -receptor agonists for treatment and prevention of iatrogenic opioid abstinence syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1506-11
- [33] Gupta A, Lee D, Su M: Comparing dexmedetomidine with midazolam for sedation of patients in the ICU. *JAMA* 2009; 301: 2440-1
- [34] Weinberg JA, Magnotti LJ, Fischer PE, Edwards NM, Schroepfel T, Fabian TC, Croce MA: Comparison of intravenous ethanol versus diazepam for alcohol withdrawal prophylaxis in the trauma ICU: Results of a randomized trial. *J Trauma* 2008; 64: 99-104
- [35] Guglielminotti J, Maury E, Alzieu M. et al. Prolonged sedation requiring mechanical ventilation and continuous flumazenil infusion after routine doses of lorazepam for alcohol withdrawal syndrome. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1435-6
- [36] Saito M, Terao Y, Fukusaki M. Sequential use of midazolam and propofol for long-term sedation in postoperative mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 2003; 96: 834-8.