

La vie après la réanimation

Anaïs Caillard^{1,2}, Etienne Gayat^{1,2}

¹ Département d'Anesthésie – Réanimation, Hôpitaux Universitaires Saint Louis – Lariboisière, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Université de Paris, 2 rue Ambroise Paré, 75010 Paris, France

² UMR-S 942 « MASCOT », Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), Paris, France

Auteur correspondant : Pr Etienne GAYAT
Email : etienne.gayat@aphp.fr

Conflits d'intérêts : Etienne Gayat est/a été consultant pour les compagnies Magnisense et Adrenomed, et a reçu des financements de recherche de la part de Deltex Medical, Retia Medical et Sphingotec.

Anaïs Caillard déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Points Essentiels

- Le syndrome post-réanimation ou post-intensive care syndrome (PICS) correspond à un ensemble de troubles somatiques mais aussi psychologiques qui sont courants chez les patients qui survivent à une maladie grave et aux soins intensifs. Certaines études estiment que 50 % à 70 % des survivants des unités de soins intensifs développent un PICS.
- Les troubles cognitifs rapportés dans le cadre du PICS sont particulièrement fréquents et persistent dans le temps, allant de plus de 64 % à la sortie de l'hôpital, de 32 % à 57 % à 6 mois et plus de 30 % à 1 an suivant les études.
- Les troubles psychologiques semblent être présents chez un patient survivant sur 3 en sortie de soins intensifs et peuvent persister dans le temps ; leurs principaux facteurs de risques sont les troubles psychologiques préexistants et les souvenirs difficiles de l'hospitalisation en soins intensifs.
- Les proches des patients hospitalisés en réanimation et éventuellement survivants sont aussi affectés. Des symptômes d'anxiété, de dépression ou de stress chez ces aidants ont ainsi été décrits. Un accompagnement de ces proches devrait être envisagé.
- Les conséquences ou effets secondaires des soins de réanimation peuvent être extrêmement variés dans le type de déficit (plan moteur ou cognitif) et dans la durée. Certaines de ces complications peuvent être réduites par une rééducation physique et cognitive multidisciplinaire précoce en réanimation mais aussi poursuivie à la sortie du séjour en unité de soins intensifs.
- L'altération des souvenirs et ou la présence de souvenirs difficiles lors d'un séjour en soins intensifs a été rapportées comme facteur de risque de troubles psychologiques comme l'anxiété ou le syndrome de stress post-traumatique après la sortie.
- Concernant la dépression, aucune proposition de technique de prévention des altérations psychologiques lors de l'hospitalisation en soins intensifs n'a montré à ce jour d'effet bénéfique.

Introduction

Les soins intensifs ou services de réanimation, prennent en charge les patients ayant des défaillances d'organe mettant en jeu le pronostic vital ou à risque élevé d'en développer. Il s'agit de soins lourds, répétés, 24h sur 24h, ayant un coût pour le patient en termes d'inconfort physique et psychologique, de soins invasifs et de séquelles secondaires à la pathologie elle-même ou et aux soins prodigués. Si la morbi-mortalité per hospitalisation est élevée, plusieurs études mettent en évidence une importante morbi-mortalité dans les années qui suivent la sortie de soins intensifs par rapport à la population générale [1 , 2 , 3 , 4 , 5]. La mortalité dans l'année suivant la sortie de soins intensifs peut fluctuer de 5.4 % à 32.5 % suivant les études avec un taux moyen autour de 20 %, reposant principalement sur des études rétrospectives [6]. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés, en particulier les scores de gravité à l'entrée type APACHE à l'admission, les comorbidités ou le motif d'hospitalisation [7].

Actuellement, de nombreuses études tentent de décrire et de mieux appréhender la mortalité mais aussi la morbidité secondaire aux soins de réanimation comprenant les conséquences physiques, cognitives, psychologiques et sociales de cette hospitalisation ainsi que celles impactant la qualité de vie des patients.

Les objectifs pédagogiques de cette conférence d'actualisation sont de :

1. Décrire le syndrome post-réanimation en termes d'incidence, de caractéristiques et de facteurs de risque ;
2. Présenter les modalités de prise en charge (dépistage, modalités thérapeutiques et résultats) ;
3. Décrire les modalités de prise en charge en réanimation permettant de limiter la survenue du syndrome.

1. Décrire le syndrome post-réanimation : incidence, caractéristiques, facteurs de risque

La littérature se développe progressivement sur « la vie après la réanimation » et l'émergence du syndrome post-réanimation. En effet, outre la mortalité des soins intensifs, la morbidité secondaire à la pathologie elle-même mais aussi aux soins, conduit à une dégradation des capacités physiques et cognitives associées ou non à celle de la qualité de la vie entre avant et après une admission en soins intensifs/réanimation. Ce syndrome, dont la description et la compréhension évoluent encore aujourd'hui, regroupe différents domaines : les déficiences cognitives, psychologiques et/ou physiques à long terme chez le patient sortant de soins lourds de réanimation. On parle de syndrome post-réanimation ou *post-intensive care syndrome* (PICS) (Figure 1) [1].

L'incidence du PICS est difficilement évaluable aujourd'hui encore, en raison du manque de définition quantifiable, de délai défini et de l'absence d'outils cliniques identifiés et validés pour évaluer rapidement les patients ayant des déficiences cognitives, psychologiques et physiques entrant dans le cadre du PICS [1].

1.1 Incidence et définition du PICS

Le syndrome post-réanimation ou PICS correspond à un ensemble de troubles somatiques mais aussi psychologiques qui sont courants chez les patients qui survivent à une maladie grave et aux soins intensifs. Certaines études estiment que 50 % à 70 % des survivants des unités de soins intensifs développent un PICS [8]. Le PICS regroupe les déficiences cognitives, psychologiques et physiques aboutissant à une possible altération de la qualité de vie.

Actuellement, différentes échelles ont été utilisées pour tenter de quantifier l'incidence du PICS. Une méta-analyse, datant de 2010, s'intéressant à la qualité de vie après les soins intensifs, a sélectionné 53 articles dont 10 multicentriques. Le score le plus utilisé pour identifier le PICS est le formulaire abrégé 36 (SF-36) dans 55 % des études [9]. Le SF-36 est un questionnaire d'autoévaluation comportant 36 items, datant des années 90 et couvrant différents aspects comme l'état fonctionnel, le bien-être émotionnel et social et l'évaluation globale de la santé [10]. La faisabilité, la validité et la fiabilité du formulaire ont été étudiées sur 166 patients adultes après leur sortie de soins intensifs en 1997 [10]. D'autres échelles ont été proposées, comme le World Health Organization's Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS) qui a été développé pour mesurer le handicap de manière interculturelle dans six domaines différents : cognition, mobilité, soins personnels, relations interpersonnelles,

conséquences professionnelles et domestiques ainsi que sociétales [11] (Figure 2). La mesure du handicap à l'aide du WHODAS sur une cohorte multicentrique prospective de 262 patients admis en soins intensifs avec plus de 24 heures de ventilation mécanique a mis en évidence 25 % d'incapacité modérée ou grave à 6 mois, associés à une limitation des activités comme la reprise du travail ou des études pour cause de santé, ainsi qu'à une réduction de la qualité de vie [12]. Plus récemment, des échelles issues de la neurologie et de la gériatrie ont été testées. Une étude sur 142 patients, parue en 2019 [13], a validé un questionnaire initialement utilisé pour évaluer les capacités cognitives, fonctionnelles et psychologiques des personnes âgées n'ayant pas d'atteinte cognitive ou des atteintes légères dans des stades précoces de démence ou tardifs de dépression : le Healthy Aging Brain Care Monitor (HABC-M SR).

Une des limites de ces questionnaires est liée à la capacité des patients à les remplir seuls ou avec une aide et au temps nécessaire souvent long pour le faire de manière constructive. Dans la méta-analyse de 2010, un taux de réponse de $> 80\%$ a été atteint dans 26 études (49 %) seulement [9]. De plus, l'hétérogénéité de la population en unité de soins intensifs en termes d'âge, de comorbidité, de diagnostic et de gravité complique toute comparaison. Chaque étude est confrontée aux difficiles questions de savoir si les sujets inclus sont représentatifs des survivants des unités de soins intensifs, compte tenu de l'absence de contrôle méthodologique et des patients perdus de vue. Certaines études utilisent la population générale comme comparatif, mais est-ce le plus adapté pour des patients de réanimation ayant souvent de lourdes comorbidités [14] ?

1.2 Délais d'apparition et durée du PICS

Dans la plupart des études, la recherche du PICS est réalisée dès la sortie d'hospitalisation et sur des durées variables. Les effets du PICS semblent pouvoir persister pendant 5 voire 15 ans après l'hospitalisation en réanimation [8]. Néanmoins, la plupart des études ont évalué et analysé les répercussions d'une prise en charge préventive entre 6 mois et 1 an [9, 14, 15], les données existantes après 2 ans de suivi étant rares [1].

Une étude monocentrique de 300 patients datant de 2010 s'est intéressée à la qualité de vie à l'aide du score SF-36, à 5 ans après des soins intensifs [14]. Trente-deux pour cent des patients sont décédés dans les 5 ans suivant la sortie de l'hospitalisation. Cette étude met en évidence une altération de la qualité de vie sur les critères physiques à 3 mois suivant la sortie des soins intensifs, puis d'une amélioration lente et régulière au cours de la première année. Les scores diminuent nettement secondairement à distance entre les 2,5 et 5 ans après la sortie

d'hospitalisation. Concernant la composante mentale, une augmentation des scores est observée jusqu'à 3 mois, puis une stabilité jusqu'à 5 ans. Cela peut refléter une sous-estimation de la qualité de vie psychologique, mais peut aussi représenter une forme de phénomène de « sentiment de survivant » où les patients obtiennent un score élevé en raison d'un sentiment d'avoir survécu à une maladie grave. Il est par ailleurs difficile de dire si les résultats obtenus à 5 ans sont directement liés à l'hospitalisation. Le lien de cause à effet semble soumis à beaucoup de biais potentiels.

1.3 Caractéristiques du PICS et facteurs de risques

Concernant les altérations cognitives

La fréquence des troubles cognitifs rapportés dans le cadre du PICS est variée, allant de plus de 64 % à la sortie de l'hôpital [16, 17], de 32 % [18] à 57 % [19] à 6 mois et plus de 30% à 1 an [16, 17, 19] suivant les études ([Tableau 1](#)). La difficulté pour évaluer ces troubles cognitifs repose sur la variété des outils d'évaluation proposés (échelles ou scores utilisés) ainsi que le choix du comparateur chez des patients dont l'état cognitif pré-hospitalier n'est pas toujours défini. Par exemple, l'étude multicentrique prospective, *The Bringing to Light the Risk Factors and Incidence of Neuropsychological Dysfunction in ICU Survivors (BRAIN-ICU)*, publiée en 2013, a suivi 821 patients sur 1 an avec un critère d'évaluation reposant sur le score : Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), qui permet l'évaluation globale des troubles cognitifs (mémoire immédiate et différée, l'attention, la construction visuo-spatiale et le langage). À 3 mois, 40 % des patients avaient une altération cognitive plus importante que des patients ayant un traumatisme crânien modéré et 26 % comparé à des patients ayant une maladie d'Alzheimer modérée, et réciproquement 34 % et 24 % à 1 an [20]. Le déficit de la mémoire est le déficit cognitif le plus fréquent, suivi de celui des fonctions exécutives, de la vitesse motrice des membres supérieurs, du langage, de l'attention et du ralentissement psychique [17, 21].

Les facteurs de risque de développer des troubles cognitifs ne sont pas encore bien établis. La présence d'un épisode de délirium durant l'hospitalisation et sa durée ressortent néanmoins comme un facteur de risque important, alors que la durée de sédation, de la ventilation mécanique et l'utilisation de haute dose de benzodiazépine ne sont pas des facteurs de risque [20]. Dans l'étude BRAIN-ICU, une longue durée de délirium (plus de 5 jours), était un facteur de risque indépendant de développer des troubles cognitifs à 3 et 12 mois [22]. Le délirium associé à une sédation, à l'hypoxie et au sepsis, semblent plus à risque de conduire à des troubles cognitifs à long terme contrairement aux origines métaboliques [19].

Enfin, les patients ayant plus de 65 ans non atteints de démence en pré-hospitalisation semblent présenter un risque plus élevé de déclin cognitif par rapport aux patients n'ayant pas été hospitalisés [23]. Néanmoins, des études en sortie de soins intensifs semblent nécessaires pour étudier la question, car l'âge n'est pas retrouvé comme facteur de risque dans d'autres études.

La physiopathologie de ces troubles n'est pas clairement établie ; des mécanismes inflammatoires [24] ou d'apoptose neuronale ont été évoqués [25].

Concernant les altérations physiques :

L'évaluation des capacités physiques en sortie de soins intensifs ne peut être totalement détachée du motif d'hospitalisation et du diagnostic réalisé lors de l'hospitalisation. Beaucoup d'études existent dans le cadre particulier de l'hospitalisation en soins intensifs après une détresse respiratoire aiguë associée ou non à un syndrome de détresse respiratoire aiguë [26 , 27 , 28]. L'essai EDEN a mis en évidence une fonction physique inférieure aux normes de la population générale (valeurs moyennes de 62 et 67 % des normes correspondantes pour le domaine de la fonction physique du SF-36 à 6 et 12 mois) [29].

Dans une autre étude incluant une population plus générale de réanimation, Herridge et al. [30] ont montré que l'âge et la durée de séjour en réanimation avaient une influence importante sur la récupération physique après réanimation. Le statut socio-économique des patients survivants à un séjour en réanimation semble également avoir un impact sur la récupération physique [31].

Concernant les altérations psychologiques :

Les études se sont principalement intéressées à la dépression, l'anxiété et le syndrome post-traumatique (Figure 3). Une méta-analyse de 38 études (incluant 760 à 1048 patients suivant les analyses) a retrouvé 29 % (22-36 %) de symptômes dépressifs à 2-3 mois, 34 % (24-43 %) à 6 mois et 29 % (23-34 %) à 12-14 mois. Des altérations psychologiques préexistantes ou se développant pendant l'hospitalisation constituaient un facteur de risque de troubles psychologiques chez les survivants après les soins intensifs [32].

Une autre méta-analyse plus axée sur l'anxiété en sortie de soins intensifs portant sur 27 études (soit 2880 patients) a retrouvé des symptômes d'anxiété allant de 5 % à 73 % suivant les études. Cette variabilité importante semble refléter l'hétérogénéité de la population, des méthodes de mesure, du seuil utilisé pour les scores et du délai d'analyse par

rapport à la sortie de réanimation. Néanmoins, l'échelle d'anxiété et de dépression à l'hôpital (HADS-A) semble la plus utilisée [HADS-A \geq 8, pour 55 % des études de la méta-analyse]. La prévalence des symptômes d'anxiété allait de 32 % (27-38 %), 40 % (33-46 %) et 34 % (25-42 %) à 2-3, 6 et 12-14 mois respectivement. Les études qui ont suivi les patients sur une période plus prolongée n'ont pas retrouvé de changement significatif du score d'anxiété ou de sa prévalence au fil du temps. L'âge et le sexe, contrairement à ce qui est connu dans la population générale, ainsi que la gravité de la maladie, le diagnostic et la durée du séjour en réanimation ne sont pas retrouvés comme facteur de risque de développer des symptômes d'anxiété. Les symptômes psychiatriques préexistants lors de l'admission et les souvenirs d'expériences délirantes en soins intensifs ont en revanche été identifiés comme des facteurs de risques potentiels [16].

Enfin, une méta-analyse de 2015 sur 40 articles portant sur le stress post-traumatique en sortie de soins intensifs retrouvait entre 1 et 6 mois une prévalence de 25 % (18-34 %) et 44 % (36-52 %) et entre 7 et 12 mois une prévalence de 17 % (10-26 %) et 34 % (22-50 %), selon l'utilisation d'un seuil de 35 ou de 20 dans l'Impact of Event Scale Score respectivement [33]. Les facteurs de risque comprenaient l'administration de benzodiazépines et les souvenirs d'épisodes qualifiés d'effrayants en soins intensifs. Les symptômes du trouble de stress post-traumatique étaient associés à une dégradation de la qualité de vie.

Ainsi les troubles psychologiques semblent être présents chez un patient survivant sur 3 en sortie de soins intensifs et peuvent persister dans le temps ; leurs principaux facteurs de risques sont les troubles psychologiques préexistants et les souvenirs difficiles de l'hospitalisation en soins intensifs.

Concernant les altérations de la qualité de vie et l'impact sur la famille :

L'analyse de la qualité de vie repose sur des scores d'auto-évaluation fondés sur une évaluation subjective dépendante du contexte, des aides et de l'entourage du patient ainsi que du moment où le score est réalisé. Il semble difficile de les dissocier directement des troubles cognitifs, psychologiques [33] et physiques en tant que cause ou conséquence même s'ils englobent d'autres paramètres comme des facteurs socio-économiques. Certaines études se sont intéressées à une évaluation de la qualité de la vie pouvant aller jusqu'à 5 ans après la sortie de soins intensifs. Ainsi, l'utilisation du score SF-36 et de l'EuroQOL-5D quality of life assessment tool (EQ-5D) sur 300 patients de soins intensifs comparés à un échantillon de la population générale britannique a permis de montrer qu'au cours des cinq années après la sortie l'unité de soins intensifs, le nombre d'années de vie ajustées en fonction de la qualité de

vie était considérablement inférieur à celui attendu [34]. Les facteurs de risque d'invalidité incluent des antécédents d'anxiété et de dépression, le fait d'être séparé ou divorcé, la durée de la ventilation mécanique ainsi que le non-retour à domicile [12]. Les symptômes du trouble de stress post-traumatique semblent également associés à une dégradation de la qualité de vie [33].

Les proches des patients hospitalisés en réanimation et éventuellement survivants sont aussi affectés. Des symptômes d'anxiété, de dépression ou le stress chez ces aidants ont ainsi été décrits [35 , 36]. Un accompagnement de ces proches devrait être envisagé.

2. Présenter les modalités de prise en charge : dépistage, modalités thérapeutiques et résultats

La réalité du PICS étant établie, outre les difficultés à le quantifier et le définir, il s'agit de travailler en amont en le dépistant, mais surtout en identifiant les patients à risque de PICS, ou plus encore ceux ayant une probabilité plus élevée de décès dans l'année qui suit la sortie des soins intensifs.

2.1 Dépistage des patients à risque en sortie de soins intensifs :

Le taux de mortalité dans l'année qui suit la sortie de réanimation est élevé. Afin de la prévenir, il semble donc intéressant d'identifier les patients à risque et de voir si la mise en place d'un suivi particulier peut aboutir à une diminution de ce taux.

De nombreux facteurs de risque ont été identifiés comme les scores de gravité à l'admission, l'âge, les comorbidités ou la sévérité du motif d'hospitalisation [37, 38]. De plus en plus, les études s'intéressent aux paramètres de sortie des patients afin d'évaluer les séquelles pouvant être identifiées comme un facteur de risque de décès dans les années qui suivent l'hospitalisation. Ainsi, par exemple, concernant le SDRA, une étude observationnelle multicentrique prospective sur 5 ans en sortie de soins intensifs, portant sur 156 survivants, a révélé que 38 % des patients présentaient une faiblesse musculaire (évaluée au moyen d'un examen clinique reposant sur le testing musculaire (MRC)) à la sortie de l'hôpital et que cette diminution était associée à une augmentation du risque de décès [28].

Peu d'études se sont encore intéressées aux données biologiques. L'étude FROG-ICU est une étude de cohorte prospective, observationnelle, multicentrique européenne (28 centres dans 19 hôpitaux) qui s'est intéressée aux paramètres biologiques de patients le jour de leur sortie d'hospitalisation afin d'évaluer le risque de décès l'année suivant leur sortie (3, 6 et 12 mois) [5]. Dans cette étude, différents marqueurs cardiovasculaires ont été utilisés pour évaluer le risque d'évènement cardiovasculaire en sortie de soins intensifs. L'élévation des biomarqueurs d'insuffisance cardiaque (natriuretic peptide (NTproBNP) et ST2 soluble (sST2)) et vasculaire, la bioactive-adrenomedullin (bio-ADM) permet d'améliorer la prédiction du risque de décès post soins intensifs. De plus, des signes persistants d'inflammation (protidémie basse, thrombopénie et nombre de globules blancs élevé > 20 G/L) étaient des facteurs de risque de mauvais pronostic en sortie de soins intensifs, comme précédemment décrit chez des patients hospitalisés pour sepsis [39].

Ainsi, ces éléments doivent permettre d'identifier ces patients à risque, afin de pouvoir leur proposer une prise en charge et un suivi adapté. L'objectif à terme est de proposer des

recommandations pour la gestion à long terme de ces patients car, à l'heure actuelle, seules des recommandations d'expert sont établies [1].

2.2 Intérêt de la consultation post-réanimation

Une méta-analyse de 2018 ne comprenant que 5 études pour un total de 1707 participants s'est intéressée aux répercussions de la mise en place d'un service de suivi en sortie de soins intensifs, dirigé par des infirmières dans 4 études ou par une équipe multidisciplinaire [40]. Les suivis proposés comprenaient des consultations à domicile, en clinique, par téléphone ou les deux avec au moins une consultation (hebdomadaire, mensuelle ou semestrielle) et jusqu'à huit consultations. Si l'organisation et l'objectif des consultations variaient suivant les études, l'évaluation des besoins des patients et l'orientation vers un spécialiste étaient un point commun. L'efficacité retrouvée de ces suivis sur la mortalité toutes causes confondues jusqu'à 12 mois, la qualité de vie et le syndrome post-traumatique étaient très faibles. Il n'est pas certain que l'utilisation de ce type de suivi ne réduise la dépression et l'anxiété, ni n'améliore la fonction physique, la fonction cognitive ou n'augmente la capacité de retour au travail [40]. Néanmoins, l'hétérogénéité des données ne permet pas de conclure définitivement.

Concernant les troubles cognitifs, le dépistage en sortie de réanimation reste difficile. Des tests de dépistage de troubles cognitifs en sortie de réanimation comme le MMSE et le Mini-Cog, ne semblent pas permettre de prévoir les séquelles cognitives chez les survivants (évaluation à 6 mois) [17].

2.3 Modalités thérapeutiques du PICS et résultats

Rééducation physique précoce en post-réanimation

Des équipes ont proposé une rééducation rapide en sortie de soins intensifs avec la mise en place d'un programme de rééducation motrice et de suivi à domicile. Une étude prospective randomisée multicentrique consistant à la mise en place de rendez-vous à domicile et de contacts réguliers téléphoniques plusieurs fois par semaine n'a pas montré d'amélioration et a permis de soulever les principaux problèmes de ce type de démarche : l'organisation et la possibilité de mise en place de ce type de dispositif (sur 5980 patients inclus, 5655 ont été exclus en raison principalement d'un domicile à plus de 50 km des infrastructures, de la mise en place d'une démarche palliative et de lésions neurologiques centrales ne permettant pas de participer aux séances) [15]. Par ailleurs, la compliance des patients à la démarche est difficile à évaluer. Ainsi, les résultats restent dans l'ensemble mitigés, avec des études ne retrouvant

pas d'amélioration de la récupération post-hospitalisation sur des scores subjectifs à 8 et 26 semaines et 12 mois [14, 15], et d'autres études sur un manuel d'auto-rééducation retrouvant une amélioration de la récupération physique et une réduction de la dépression à 6 mois [41]. Une revue systématique de 2016 en arrive aux mêmes conclusions avec seulement 6 études incluses, soit 483 patients, et une difficulté à pouvoir comparer les résultats devant l'hétérogénéité secondaire au design des études, au type d'intervention et aux mesures d'évaluation utilisées [42]. Il est important de noter qu'il s'agissait le plus souvent d'études de petits effectifs.

Rééducation cognitive et psychologique précoce en post-réanimation

Dans les études menées en Europe sur le stress post-traumatique en sortie de soins intensifs :

- 1) un journal intime en réanimation était associé à une réduction significative des symptômes du trouble de stress post-traumatique ;
- 2) un manuel de rééducation par le soignant était associé à une réduction significative des symptômes du trouble de stress post-traumatique à 2 mois, mais pas à 6 mois ;
- et 3) une clinique de suivi en USI dirigée par une infirmière n'a pas réduit les symptômes du trouble de stress post-traumatique. [33]

3. Décrire les modalités de prise en charge en réanimation permettant de limiter la survenue du syndrome

Les conséquences ou effets secondaires des soins de réanimation peuvent être extrêmement variés dans le type de déficit (plan moteur ou cognitif) et dans la durée. Certaines de ces complications peuvent être réduites par une rééducation physique et cognitive multidisciplinaire précoce en réanimation, mais aussi poursuivie à la sortie du séjour en unité de soins intensifs.

3.1 Rééducation physique précoce en réanimation

Place de l'alimentation

Des études se sont intéressées aux effets des stratégies nutritionnelles en soins intensifs avec une évaluation sur les répercussions potentielles sur les capacités de récupération physique et cognitive à long terme. Dans le cas du SDRA, l'essai multicentrique EDEN évaluant 174 survivants (Évaluations en aveugle de l'anthropométrie du bras des patients, force motrice, fonction pulmonaire, test de marche de 6 minutes, et statut cognitif à 6 et 12 mois) en fonction du type d'alimentation donnée (400 versus 1300 kcal/jour débutant dans les 6 heures suivant la randomisation jusqu'à l'extubation ou le décès) n'a pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes [29]. Néanmoins, une thérapeutique reposant sur une stratégie nutritionnelle optimale semble intéressante, mais d'autres études semblent nécessaires.

Rééducation et mobilisation précoce :

Les patients sous ventilation mécanique développent souvent une faiblesse musculaire après leur admission dans un établissement de soins intensifs. Les recommandations internationales préconisent aux patients atteints de maladies graves respiratoires de recommencer leurs activités le plus tôt possible [43]. Les données actuelles en soins intensifs suggèrent qu'une mobilisation précoce des patients peut améliorer la mobilité et la force musculaire, mais ne semble pas avoir d'impact sur la mortalité à court et à long terme [44]. Une méta-analyse récente de 76 études met en évidence l'absence de définitions bien établies de ce qui constitue une mobilisation ou rééducation précoce chez les patients sous ventilation mécanique : le délai de mise en place, l'intensité et le type de stimulation ou rééducation sont souvent mal définis dans les études et surtout hétérogènes d'une équipe à l'autre [45]. Des techniques de rééducation précoces comme le pédalage au lit du malade sont encore en cours d'analyse avec des résultats mitigés. Peu d'études existent, certaines montrent des résultats positifs sur la

préservation des muscles avec entre autres, à la sortie de l'hôpital, une distance de marche de 6 minutes, une force isométrique du quadriceps et une sensation subjective de bien-être fonctionnel significativement plus élevées chez les patients ayant fait du pédalage [46]. Inversement, un essai clinique randomisé monocentrique récent portant sur 312 patients admis en unité de soins intensifs a montré que l'ajout précoce d'exercices de pédalage au lit et de stimulation électrique du quadriceps à un programme de réadaptation précoce standard n'a pas amélioré la force musculaire globale [47]. Des études sont actuellement en cours [48]. Ainsi, la rééducation physique en unités de soins intensifs, bien que prometteuse, mérite d'être précisée [49].

3.2 Rééducation cognitive précoce en réanimation

Lutter contre la survenue et la durée du délirium ?

Comme vu précédemment, les facteurs de risque de développer des troubles cognitifs ne sont pas encore bien établis. La survenue d'un épisode de délirium et sa durée ressortent néanmoins comme un facteur de risque important contrairement à la durée d'anesthésie générale, de la ventilation mécanique et à l'utilisation de haute dose de benzodiazépines [20, 22, 50]. Prévenir la survenue des déliriums semble donc être une thérapeutique adaptée.

Il existe des directives nord-américaines proposant des stratégies de prévention du délirium, reposant entre autres sur des approches non pharmacologiques incluant une rééducation précoce, un nombre limité de soignants en charge du patient ou la prévention des troubles du sommeil [51]. Ces approches non pharmacologiques reposant sur l'optimisation de l'environnement du patient, telles que l'amélioration de la qualité du sommeil en réanimation et la lutte contre le bruit, constituent indéniablement des pistes d'intérêt mais sont généralement insuffisantes, une approche pharmacologique étant souvent nécessaire, en particulier pour le délire agité [51]. Si les interventions pharmacologiques chez les patients chirurgicaux semblent associées à une réduction de la prévalence du délire, de la durée de séjour en USI et de la durée de la ventilation mécanique, il existe néanmoins une forte hétérogénéité parmi les études [52]. Peu d'études ont retrouvé des thérapeutiques préventives ou curatives efficaces sur la survenue du délirium en soins intensifs de manière plus générale [53]. Plusieurs molécules ont été proposées, mais des études complémentaires sont nécessaires pour mieux évaluer leur efficacité préventive et curative.

Lutter contre les troubles psychologiques avec le journal de soins intensifs ?

L'altération des souvenirs et/ou la présence de souvenirs difficiles lors d'un séjour en soins intensifs a été rapporté comme facteur de risque de troubles psychologiques, comme l'anxiété [16] ou le syndrome de stress post-traumatique [33] après la sortie.

L'absence, la distorsion et/ou la fragmentation des souvenirs secondaires aux sédations et aux épisodes de confusion/délirium, lors du séjour en soins intensifs, produisent une rupture dans la continuité psychique du patient. La tenue d'un journal peut permettre d'aider les patients à prendre conscience du déroulement des événements dans le temps, de la fluctuation de leur état de santé en réanimation et de la nécessité d'une longue période de rétablissement [54]. Les premiers travaux publiés sur les « journaux intimes » de patients en soins intensifs viennent de Suède. L'utilisation de ce type de journal comme outil préventif de troubles psychologiques en sortie de soins intensifs a initialement été évaluée à court terme après la réanimation. Ainsi, à 1 et 3 mois après la sortie de soins intensifs, le taux de stress post-traumatique était diminué chez les patients ayant tenu un journal [55]. Une répercussion sur les scores de l'échelle de l'anxiété et de la dépression à 2 mois après la sortie de soins intensifs a aussi été rapportée [56]. Dans l'idée que le rétablissement psychologique nécessite du temps et implique des mécanismes complexes, des études ont réalisé leur évaluation à de plus longs termes avec des améliorations significatives des scores de qualité de vie comme le SF-36 après 6 mois [57] et de la fréquence du stress post-traumatique à 1 an [58] et 3 ans [57]. Enfin, certaines études retrouvent une diminution de la survenue de stress post-traumatique chez les membres de la famille à 12 mois après la sortie des soins intensifs [58]. Certaines questions restent en suspens, notamment l'identité des personnes écrivant dans le journal (membres du personnel désigné, tous les médecins et infirmières...) et quelles sont les informations à y colliger. L'efficacité de la tenue du journal intime mérite donc d'être examinée plus en détail [49].

Concernant la dépression, aucune proposition de technique de prévention des altérations psychologiques lors de l'hospitalisation en soins intensifs n'a montré à ce jour d'effet bénéfique [32].

Conclusion

Le syndrome post-réanimation ou post-intensive care syndrome (PICS) est une condition fréquente qui atteint plus d'un patient sur trois parmi les patients survivants à un séjour en réanimation. Ce syndrome reste une entité hétérogène dont la définition et la prise en charge restent encore insuffisamment codifiés.

Bien que nombreuses études épidémiologiques aient permis d'identifier les facteurs de risque des différents troubles rentrant dans le cadre du syndrome post-réanimation, encore trop peu d'études ont évalué l'impact d'interventions de prévention ou de prise en charge de cette condition.

Figures

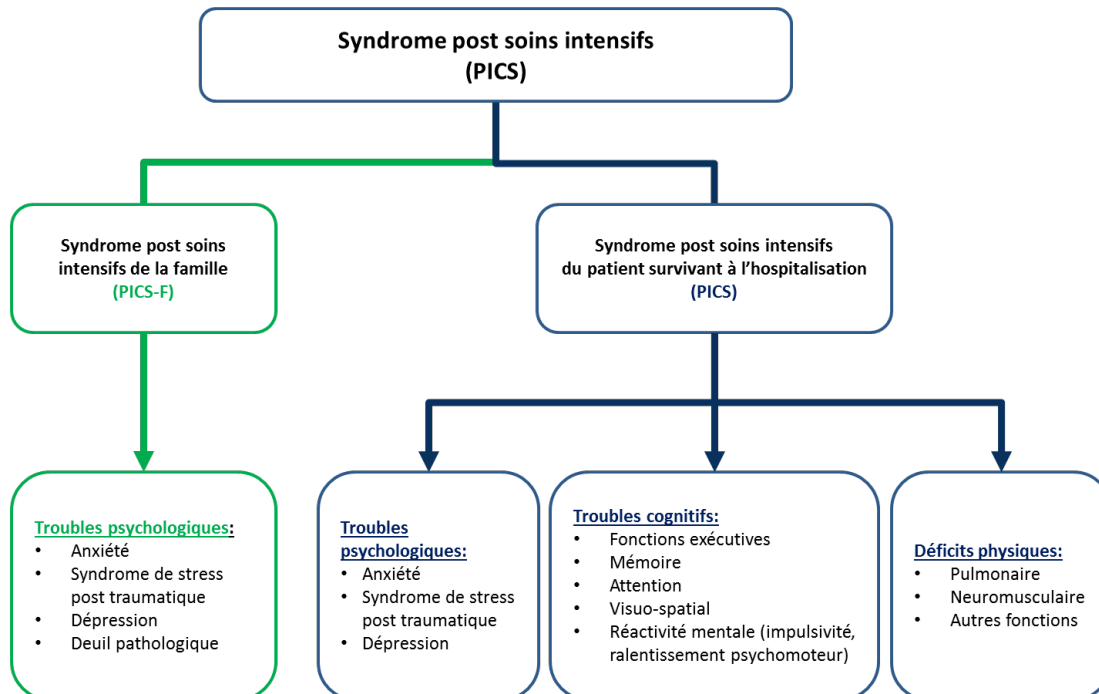


Figure 1. Proposition de définition du syndrome post-soins intensifs ou post-intensive care syndrome (PICS) (d'après [1]).

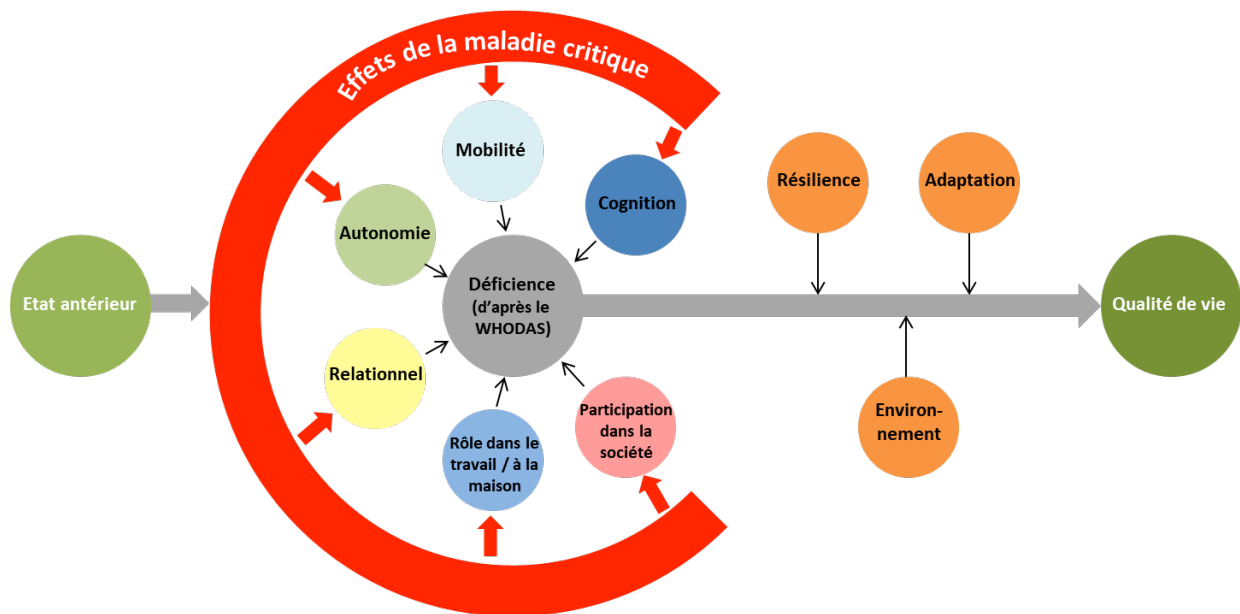


Figure 2. Modèle d'évaluation de la déficience post-réanimation de l'Organisation Mondiale de la Santé (d'après [11])

WHODAS: World Health Organization's Disability Assessment Schedule 2.0

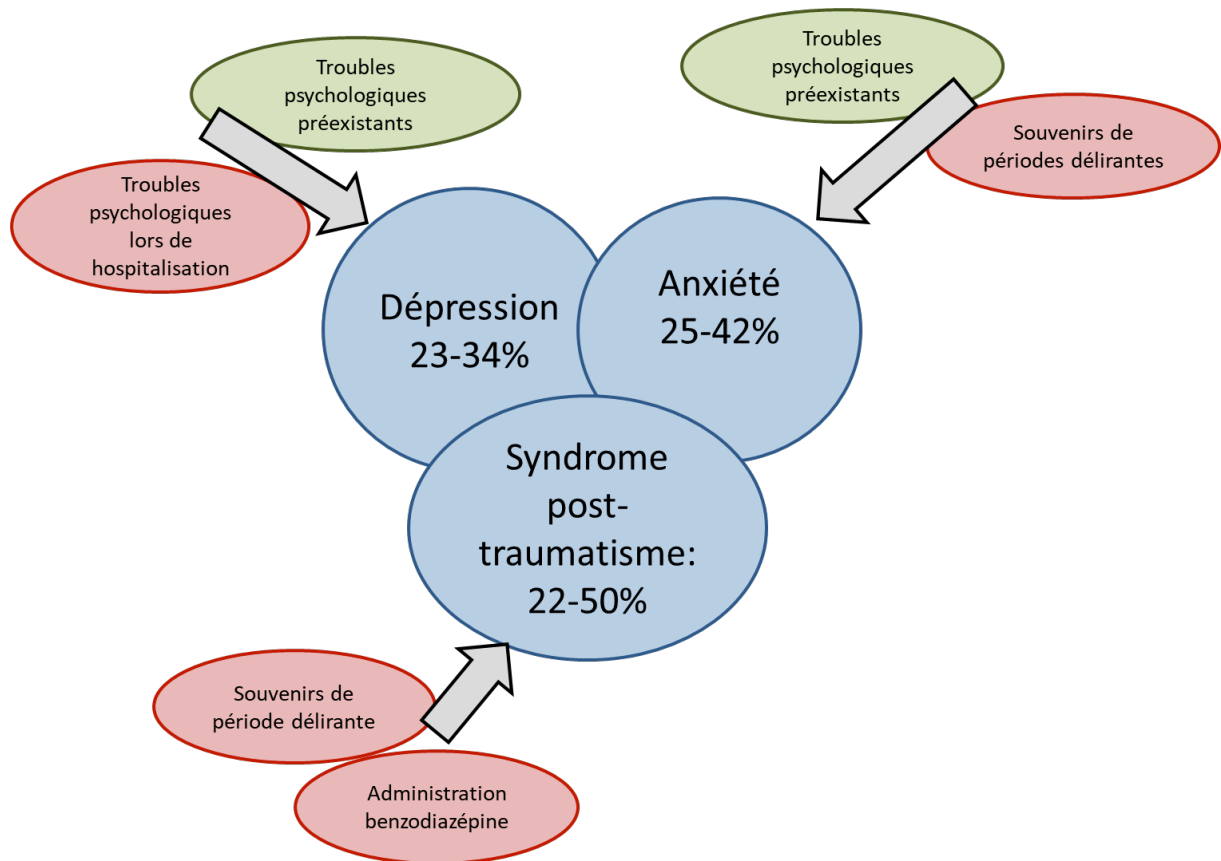


Figure 3. Facteurs de risque et altérations psychologiques entrant dans le cadre du PICS : la dépression, l'anxiété et le syndrome post-traumatique.

Les pourcentages correspondent aux prévalences à 1 an. Les facteurs de risque modifiables apparaissent en rouge et les facteurs de risque non modifiables en vert.

Tableau 1. Etudes prospectives portant sur les troubles cognitifs en sortie de soins intensifs.
SB : substance blanche

1 ^{er} auteur, année	Nb. de patients	Durée du suivi	% de décès	Principaux résultats
Jackson, 2003 [18]	275	6 mois	39 % à 6 mois	À la sortie de l'hôpital : 27 % de dépressions À 6 mois : 32 % d'altérations neuropsychologiques et 36 % de dépressions Pas de modification de la qualité de vie
Woon, 2012 [17]	70	6 mois	14 %	À la sortie de l'hôpital : 64 % de diminution du MMSE À 6 mois : 57 % de troubles cognitifs prédominant sur la mémoire (38 %) et l'exécution (36 %)
Pandharipande, 2013 [20]	821	3 mois 1 an	31 % à 3 mois 7 % à 1 an	À 3 mois: 40 % de troubles cognitifs comparé aux traumatisés crâniens modérés et 26 % comparé à une maladie d'Alzheimer modérée À 1 an : 34 % et 24 %
Morandi, 2012 [25]	47	3 mois et 1 an	NR	À la sortie de l'hôpital et à 3 mois : association de la durée du délirium avec des anomalies de la SB Association de ces anomalies de la SB avec des scores cognitifs plus mauvais jusqu'à 12 mois
Girard, 2010 [22]	126 (sous VM)	3 mois et 1 an	21 % à 3 mois 10 % entre 3 et 12 mois	Déficit modéré : 17 % à 3 mois et 35 % à 12 mois Déficit sévère : 62 % à 3 mois et 36 % à 12 mois
Hopkins, 2005 [16]	SDRA	1 an et 2 ans	NR	À la sortie de l'hôpital : 73 % de troubles cognitifs À 1 an : 46 % de troubles cognitifs et 16 % de dépressions, 24 % d'anxiétés À 2 ans : 47 % de troubles cognitifs et 23 % de dépressions, 23 % d'anxiétés Diminution de la qualité de vie à 1 et 2 ans
Sukantarat, 2005 [59]	51	3 mois, 6 mois et 9 mois	NR	À 3 mois : 35 % de troubles cognitifs (5% plus bas que la population normale) À 9 mois : 4 % de troubles cognitifs
Pereira, 2018 [60]	267	6 mois et 5 ans	NR	À 6 mois: 48 % de troubles cognitifs 24 % d'anxiétés, 16 % de dépressions, 16 % de stress post-traumatique À 5 ans: 18 % de troubles cognitifs, 12 % d'anxiétés
Girard, 2010 [22]	126	3 mois et 1 an	21 % à 3 mois et 16 % de 3 mois à 1 an	À 3 mois : 79 % de troubles cognitifs (62 % dit graves) À 12 mois : 71 % de troubles cognitifs (36 % dit graves) La durée du délirium était un facteur prédictif indépendant de troubles cognitifs

Références :

1. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, Zawistowski C, Bemis-Dougherty A, Berney SC, Bienvenu OJ, Brady SL, Brodsky MB, Denehy L, Elliott D, Flatley C, Harabin AL, Jones C, Louis D, Meltzer W, Muldoon SR, Palmer JB, Perme C, Robinson M, Schmidt DM, Scruth E, Spill GR, Storey CP, Render M, Votto J, Harvey MA. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med.* 2012;40(2):502-9.
2. Wright JC, Plenderleith L, Ridley SA. Long-term survival following intensive care: subgroup analysis and comparison with the general population. *Anaesthesia.* 2003;58(7):637-42.
3. Flaatten H, Kvale R. Survival and quality of life 12 years after ICU. A comparison with the general Norwegian population. *Intensive Care Med.* 2001;27(6):1005-11.
4. Niskanen M, Kari A, Halonen P. Five-year survival after intensive care--comparison of 12,180 patients with the general population. Finnish ICU Study Group. *Crit Care Med.* 1996;24(12):1962-7.
5. Gayat E, Cariou A, Deye N, Vieillard-Baron A, Jaber S, Damoiseil C, Lu Q, Monnet X, Rennuit I, Azoulay E, Leone M, Oueslati H, Guidet B, Friedman D, Tesniere A, Sonneviller R, Montravers P, Pili-Floury S, Lefrant JY, Duranteau J, Laterre PF, Brechot N, Chevreur K, Michel M, Cholley B, Legrand M, Launay JM, Vicaut E, Singer M, Resche-Rigon M, Mebazaa A. Determinants of long-term outcome in ICU survivors: results from the FROG-ICU study. *Crit Care.* 2018;22(1):8.
6. Mebazaa A, Casadio MC, Azoulay E, Guidet B, Jaber S, Levy B, Payen D, Vicaut E, Resche-Rigon M, Gayat E. Post-ICU discharge and outcome: rationale and methods of the The French and euRopean Outcome reGistry in Intensive Care Units (FROG-ICU) observational study. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:143.
7. Williams TA, Dobb GJ, Finn JC, Knuiman MW, Geelhoed E, Lee KY, Webb SA. Determinants of long-term survival after intensive care. *Crit Care Med.* 2008;36(5):1523-30.
8. Desai SV, Law TJ, Needham DM. Long-term complications of critical care. *Crit Care Med.* 2011;39(2):371-9.
9. Oeyen SG, Vandijck DM, Benoit DD, Annemans L, Decruyenaere JM. Quality of life after intensive care: a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2010;38(12):2386-400.
10. Chrispin PS, Scotton H, Rogers J, Lloyd D, Ridley SA. Short Form 36 in the intensive care unit: assessment of acceptability, reliability and validity of the questionnaire. *Anaesthesia.* 1997;52(1):15-23.
11. Ustun TB, Chatterji S, Kostanjsek N, Rehm J, Kennedy C, Epping-Jordan J, Saxena S, von Korf M, Pull C, Project WNI. Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Bull World Health Organ.* 2010;88(11):815-23.
12. Hodgson CL, Udy AA, Bailey M, Barrett J, Bellomo R, Bucknall T, Gabbe BJ, Higgins AM, Iwashyna TJ, Hunt-Smith J, Murray LJ, Myles PS, Ponsford J, Pilcher D, Walker C, Young M,

Cooper DJ. The impact of disability in survivors of critical illness. *Intensive Care Med.* 2017;43(7):992-1001.

13. Wang S, Allen D, Perkins A, Monahan P, Khan S, Lasiter S, Boustani M, Khan B. Validation of a New Clinical Tool for Post-Intensive Care Syndrome. *Am J Crit Care.* 2019;28(1):10-8.

14. Cuthbertson BH, Rattray J, Campbell MK, Gager M, Roughton S, Smith A, Hull A, Breeman S, Norrie J, Jenkinson D, Hernandez R, Johnston M, Wilson E, Waldmann C, group PRs. The PRaCTICaL study of nurse led, intensive care follow-up programmes for improving long term outcomes from critical illness: a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ.* 2009;339:b3723.

15. Elliott D, McKinley S, Alison J, Aitken LM, King M, Leslie GD, Kenny P, Taylor P, Foley R, Burmeister E. Health-related quality of life and physical recovery after a critical illness: a multi-centre randomised controlled trial of a home-based physical rehabilitation program. *Crit Care.* 2011;15(3):R142.

16. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF, Jr. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):340-7.

17. Woon FL, Dunn CB, Hopkins RO. Predicting cognitive sequelae in survivors of critical illness with cognitive screening tests. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(4):333-40.

18. Jackson JC, Hart RP, Gordon SM, Shintani A, Truman B, May L, Ely EW. Six-month neuropsychological outcome of medical intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1226-34.

19. Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, Brummel NE, Jackson JC, Patel MB, Hughes CG, Chandrasekhar R, Pun BT, Boehm LM, Elstad MR, Goodman RB, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(3):213-22.

20. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK, Moons KG, Geevarghese SK, Canonico A, Hopkins RO, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW, Investigators B-IS. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1306-16.

21. Hopkins RO, Jackson JC. Short- and long-term cognitive outcomes in intensive care unit survivors. *Clin Chest Med.* 2009;30(1):143-53, ix.

22. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Gordon SM, Canonico AE, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med.* 2010;38(7):1513-20.

23. Ehlenbach WJ, Hough CL, Crane PK, Haneuse SJ, Carson SS, Curtis JR, Larson EB. Association between acute care and critical illness hospitalization and cognitive function in older adults. *JAMA.* 2010;303(8):763-70.

24. Maciel M, Benedet SR, Lunardelli EB, Delzियो H, Domingues RL, Vuolo F, Tomasi CD, Walz R, Ritter C, Dal-Pizzol F. Predicting Long-term Cognitive Dysfunction in Survivors of Critical Illness with Plasma Inflammatory Markers: a Retrospective Cohort Study. *Mol Neurobiol.* 2019;56(1):763-7.
25. Morandi A, Rogers BP, Gunther ML, Merkle K, Pandharipande P, Girard TD, Jackson JC, Thompson J, Shintani AK, Geevarghese S, Miller RR, 3rd, Canonico A, Cannistraci CJ, Gore JC, Ely EW, Hopkins RO, Visions Investigation VISNS. The relationship between delirium duration, white matter integrity, and cognitive impairment in intensive care unit survivors as determined by diffusion tensor imaging: the VISIONS prospective cohort magnetic resonance imaging study*. *Crit Care Med.* 2012;40(7):2182-9.
26. Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Matte A, Barr A, Mehta S, Mazer CD, Guest CB, Stewart TE, Al-Saidi F, Cooper AB, Cook D, Slutsky AS, Herridge MS. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(5):538-44.
27. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, Cooper AB, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Barr A, Cook D, Slutsky AS, Canadian Critical Care Trials G. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(8):683-93.
28. Dinglas VD, Aronson Friedman L, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Shanholtz CB, Ciesla ND, Pronovost PJ, Needham DM. Muscle Weakness and 5-Year Survival in Acute Respiratory Distress Syndrome Survivors. *Crit Care Med.* 2017;45(3):446-53.
29. Needham DM, Dinglas VD, Morris PE, Jackson JC, Hough CL, Mendez-Tellez PA, Wozniak AW, Colantuoni E, Ely EW, Rice TW, Hopkins RO, Network NNA. Physical and cognitive performance of patients with acute lung injury 1 year after initial trophic versus full enteral feeding. EDEN trial follow-up. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(5):567-76.
30. Herridge MS, Chu LM, Matte A, Tomlinson G, Chan L, Thomas C, Friedrich JO, Mehta S, Lamontagne F, Levasseur M, Ferguson ND, Adhikari NK, Rudkowski JC, Meggison H, Skrobik Y, Flannery J, Bayley M, Batt J, Santos CD, Abbey SE, Tan A, Lo V, Mathur S, Parotto M, Morris D, Flockhart L, Fan E, Lee CM, Wilcox ME, Ayas N, Choong K, Fowler R, Scales DC, Sinuff T, Cuthbertson BH, Rose L, Robles P, Burns S, Cypel M, Singer L, Chaparro C, Chow CW, Keshavjee S, Brochard L, Hebert P, Slutsky AS, Marshall JC, Cook D, Cameron JI, Investigators RP, Canadian Critical Care Trials G. The RECOVER Program: Disability Risk Groups and 1-Year Outcome after 7 or More Days of Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(7):831-44.
31. Bastian K, Hollinger A, Mebazaa A, Azoulay E, Feliot E, Chevreur K, Fournier MC, Guidet B, Michel M, Montravers P, Pili-Floury S, Sonnevile R, Siegemund M, Gayat E, Investigators F-IS.

Association of social deprivation with 1-year outcome of ICU survivors: results from the FROG-ICU study. *Intensive Care Med.* 2018;44(12):2025-37.

32. Rabiee A, Nikayin S, Hashem MD, Huang M, Dinglas VD, Bienvenu OJ, Turnbull AE, Needham DM. Depressive Symptoms After Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2016;44(9):1744-53.

33. Parker AM, Sricharoenchai T, Raparla S, Schneck KW, Bienvenu OJ, Needham DM. Posttraumatic stress disorder in critical illness survivors: a metaanalysis. *Crit Care Med.* 2015;43(5):1121-9.

34. Cuthbertson BH, Roughton S, Jenkinson D, MacLennan G, Vale L. Quality of life in the five years after intensive care: a cohort study. *Crit Care.* 2010;14(1):R6.

35. Kentish-Barnes N, Lemiale V, Chaize M, Pochard F, Azoulay E. Assessing burden in families of critical care patients. *Crit Care Med.* 2009;37(10 Suppl):S448-56.

36. Davidson JE, Jones C, Bienvenu OJ. Family response to critical illness: postintensive care syndrome-family. *Crit Care Med.* 2012;40(2):618-24.

37. Hill AD, Fowler RA, Pinto R, Herridge MS, Cuthbertson BH, Scales DC. Long-term outcomes and healthcare utilization following critical illness--a population-based study. *Crit Care.* 2016;20:76.

38. Garland A, Olafson K, Ramsey CD, Yogendran M, Fransoo R. Distinct determinants of long-term and short-term survival in critical illness. *Intensive Care Med.* 2014;40(8):1097-105.

39. Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, Weissfeld L, Fine J, Welch RD, Kong L, Carter M, Angus DC, Gen IMSI. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(11):1242-7.

40. Schofield-Robinson OJ, Lewis SR, Smith AF, McPeake J, Alderson P. Follow-up services for improving long-term outcomes in intensive care unit (ICU) survivors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11:CD012701.

41. Jones C, Skirrow P, Griffiths RD, Humphris GH, Ingleby S, Eddleston J, Waldmann C, Gager M. Rehabilitation after critical illness: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2003;31(10):2456-61.

42. Connolly B, Salisbury L, O'Neill B, Geneen L, Douiri A, Grocott MP, Hart N, Walsh TS, Blackwood B. Exercise rehabilitation following intensive care unit discharge for recovery from critical illness: executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(5):520-6.

43. Gosselink R, Bott J, Johnson M, Dean E, Nava S, Norrenberg M, Schonhofer B, Stiller K, van de Leur H, Vincent JL. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Med.* 2008;34(7):1188-99.

44. Tipping CJ, Harrold M, Holland A, Romero L, Nisbet T, Hodgson CL. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2017;43(2):171-83.
45. Clarissa C, Salisbury L, Rodgers S, Kean S. Early mobilisation in mechanically ventilated patients: a systematic integrative review of definitions and activities. *J Intensive Care.* 2019;7:3.
46. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, Hermans G, Decramer M, Gosselink R. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med.* 2009;37(9):2499-505.
47. Fossat G, Baudin F, Courtes L, Bobet S, Dupont A, Bretagnol A, Benzekri-Lefevre D, Kamel T, Muller G, Bercault N, Barbier F, Runge I, Nay MA, Skarzynski M, Mathonnet A, Boulain T. Effect of In-Bed Leg Cycling and Electrical Stimulation of the Quadriceps on Global Muscle Strength in Critically Ill Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(4):368-78.
48. Nickels MR, Aitken LM, Walsham J, Barnett AG, McPhail SM. Critical Care Cycling Study (CYCLIST) trial protocol: a randomised controlled trial of usual care plus additional in-bed cycling sessions versus usual care in the critically ill. *BMJ Open.* 2017;7(10):e017393.
49. Nikayin S, Rabiee A, Hashem MD, Huang M, Bienvenu OJ, Turnbull AE, Needham DM. Anxiety symptoms in survivors of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2016;43:23-9.
50. Wolters AE, van Dijk D, Pasma W, Cremer OL, Looije MF, de Lange DW, Veldhuijzen DS, Slooter AJ. Long-term outcome of delirium during intensive care unit stay in survivors of critical illness: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2014;18(3):R125.
51. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R, American College of Critical Care M. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013;41(1):263-306.
52. Serafim RB, Bozza FA, Soares M, do Brasil PE, Tura BR, Ely EW, Salluh JI. Pharmacologic prevention and treatment of delirium in intensive care patients: A systematic review. *J Crit Care.* 2015;30(4):799-807.
53. Herling SF, Greve IE, Vasilevskis EE, Egerod I, Bekker Mortensen C, Moller AM, Svenningsen H, Thomsen T. Interventions for preventing intensive care unit delirium in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11:CD009783.
54. Bergbom I, Svensson C, Berggren E, Kamsula M. Patients' and relatives' opinions and feelings about diaries kept by nurses in an intensive care unit: pilot study. *Intensive Crit Care Nurs.* 1999;15(4):185-91.

55. Jones C, Backman C, Capuzzo M, Egerod I, Flaatten H, Granja C, Rylander C, Griffiths RD, group R. Intensive care diaries reduce new onset post traumatic stress disorder following critical illness: a randomised, controlled trial. *Crit Care*. 2010;14(5):R168.
56. Knowles RE, Tarrier N. Evaluation of the effect of prospective patient diaries on emotional well-being in intensive care unit survivors: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2009;37(1):184-91.
57. Backman CG, Orwelius L, Sjoberg F, Fredrikson M, Walther SM. Long-term effect of the ICU-diary concept on quality of life after critical illness. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54(6):736-43.
58. Garrouste-Orgeas M, Coquet I, Perier A, Timsit JF, Pochard F, Lancrin F, Philippart F, Vesin A, Bruel C, Blel Y, Angeli S, Cousin N, Carlet J, Misset B. Impact of an intensive care unit diary on psychological distress in patients and relatives*. *Crit Care Med*. 2012;40(7):2033-40.
59. Sukantarat KT, Burgess PW, Williamson RC, Brett SJ. Prolonged cognitive dysfunction in survivors of critical illness. *Anaesthesia*. 2005;60(9):847-53.
60. Pereira S, Cavaco S, Fernandes J, Moreira I, Almeida E, Seabra-Pereira F, Castro H, Malheiro MJ, Cardoso AF, Aragao I, Cardoso T. Long-term psychological outcome after discharge from intensive care. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(1):28-34.