

Sédation en réanimation

Pr Gérald Chanques^{1,2}, Dr Zied Hajje³, Dr Audrey de Jong^{1,2}, Dr Fouad Belafia¹, Pr Boris Jung^{2,4},
Pr Samir Jaber^{1,2}

1. Département d'anesthésie et de réanimation, Hôpital Saint Eloi-CHU de Montpellier, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5, France
2. PhyMedExp, INSERM, CNRS, Université de Montpellier, Hôpital Arnaud de Villeneuve-CHU de Montpellier, 371 Av. du Doyen Gaston Giraud, 34090 MONTPELLIER Cedex 5, France
3. Department d'anesthésie et de réanimation, Hôpital militaire de Tunis, 1008 Montfleury, Tunis, Tunisie
4. Département de médecine intensive et réanimation, Hôpital Lapeyronie-CHU de Montpellier, 371 Av. du Doyen Gaston Giraud, 34090 Montpellier Cedex 5, France

Auteur correspondant : Pr Gérald Chanques

Email : gerald.chanques@umontpellier.fr

Conflits d'intérêts :

Gérald Chanques déclare avoir reçu des honoraires pour communication (Orion Pharma, Aspen medical) et pour participation au board d'experts (Orion pharma).

Les autres auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en rapport avec le sujet abordé.

Points Essentiels

- Les pratiques de la sédation en réanimation évoluent depuis plusieurs années vers une rationalisation de son administration au plus près des besoins du patient.
- La douleur doit être évaluée et traitée distinctement du niveau d'endormissement : il faudrait plutôt parler de « sédation-analgésie » (SA).
- Plusieurs concepts d'administration permettent d'éviter une SA excessive (qu'elle soit trop profonde ou trop prolongée) et le pronostic qui y est associé (durées de ventilation mécanique et de séjour prolongées, complications à type d'infections liées aux soins, confusion et neuromyopathies, et même probablement mortalité).
- L'intérêt d'un arrêt quotidien « systématique » de la SA est débattu ; il faut néanmoins dans tous les cas mener une réflexion quotidienne ou pluriquotidienne quant à la nécessité de poursuivre la sédation.
- La cible de sédation prescrite devrait être le niveau minimal de sédation compatible avec la ventilation mécanique et le confort.
- Le renforcement de la SA ne devrait intervenir qu'après avoir optimisé les réglages du ventilateur en privilégiant le concept de l'adaptation du ventilateur au patient et non l'inverse.
- Une stratégie formalisée d'équipe (infirmière et médicale) pour l'administration de la SA est recommandée afin d'adapter la posologie des médicaments en évitant les sous et les surdosages.
- L'administration de la SA est rationalisée autour de cibles cliniques définies par des scores validés, permettant d'éviter les différences d'interprétation subjective par de multiples intervenants.
- La SA profonde (absence de contact visuel avec le patient à la stimulation verbale) est réservée à des situations précises : SDRA sévère, HTIC.
- Il est probablement recommandé d'éviter les benzodiazépines en première intention, et de les réserver aux situations hémodynamiques les plus critiques.
- La SA doit être intriquée avec une prise en charge globale des troubles neurologiques et musculaires : prévention du delirium, réhabilitation précoce.

Introduction

L'essentiel des soins prodigués à un patient de réanimation vise à suppléer la ou les défaillances viscérales qui sont l'objet de son admission et/ou de son maintien en réanimation. Les thérapeutiques invasives mises en œuvre sont une source d'inconfort et de douleur nécessitant fréquemment que l'on sédate (sedatio = apaiser) les patients en utilisant des techniques, allant des thérapeutiques non médicamenteuses à l'utilisation de médicaments et de techniques proches de l'anesthésie générale. Cependant, la sédation est une arme thérapeutique à double tranchant qui comporte de nombreux effets secondaires. La SFAR, comme les autres sociétés savantes, communique depuis de nombreuses années sur l'intérêt d'une gestion plus rationalisée de la sédation [1]. La conférence de consensus commune SFAR-SRLF de 2007 sur la sédation analgésie en réanimation [2] définissait clairement deux composantes pour caractériser la sédation : 1) la narcose ou l'hypnose (endormissement), et 2) l'analgésie (douleur). Nous devrions ainsi parler plutôt de « sédation analgésie » (SA). L'analgésie est aujourd'hui reconnue comme étant prioritaire dans la gestion de la sédation. Une meilleure prise en charge de la douleur est associée à un meilleur pronostic en réanimation [3-7]. Les recommandations concernant la SA ont été récemment mises à jour par la société américaine de réanimation (Society of Critical Care Medicine) en faisant appel à un panel d'experts internationaux [8]. Ces recommandations à visée internationale sont endossées par de nombreuses sociétés savantes. La SFAR endossera à la rentrée 2019 ces nouvelles recommandations après traduction. Les recommandations concernant la SA ont un impact majeur sur la prise en charge des patients et leur devenir [9]. Pourtant, ce sont les recommandations les plus difficiles à mettre en place de manière routinière [10]. Il est fondamental de n'administrer la SA qu'en quantité et en durée minimales suffisantes pour en limiter les effets secondaires [9]. Plusieurs stratégies complémentaires existent à cette fin. Les objectifs de cet article sont 1) de rappeler la définition, les objectifs et les indications de la SA, 2) de décrire les outils pour son évaluation, 3) son interaction avec la ventilation mécanique, 4) de présenter les différentes stratégies pour son administration et leur impact sur le pronostic et enfin 5) de décrire les caractéristiques des principaux médicaments de la SA.

1. Définition, objectifs et indications de la sédation analgésie

La composante hypnotique et la composante analgésique de la sédation doivent être différenciées. Cette distinction a pour principal objectif une administration rationalisée des hypnotiques, basée sur une mesure du niveau de vigilance, et des analgésiques, basée sur une mesure de l'intensité de la douleur. Il faudrait également différencier la SA « de confort » et la SA « thérapeutique » [2]. Les objectifs de la SA de confort sont de soulager en priorité la douleur et d'améliorer la tolérance à l'environnement (dont le respirateur). Les niveaux recommandés actuellement sont un patient éveillé, voire légèrement mobile dans le lit, et dans

tous les cas éveillable à l'appel de son nom avec contact visuel [2,8]. La SA thérapeutique, plus profonde, est un élément à part entière du traitement dans certaines circonstances pathologiques : syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sévère, lésion cérébrale avec hypertension intracrânienne cérébrale (HTIC) sévère. Dans ces circonstances, d'autres objectifs (diminution de la pression de plateau des voies aériennes, diminution de la pression intra-crânienne...) s'intriquent aux objectifs fondamentaux de la SA (niveau de vigilance, intensité de la douleur). Au final, la question de la nécessité de séder un patient ou non demeure fondamentale. Beaucoup d'a priori conduisent encore à séder des patients qui n'en auraient pas besoin. Par exemple, les patients admis en réanimation après laparotomie en urgence pour péritonite dans un contexte de choc septique étaient sédatisés par plus de 80 % des réanimateurs en 2014 [11]. Une étude randomisée contrôlée multicentrique française a démontré depuis qu'arrêter la sédation dans ce contexte, dès que le patient était réchauffé et décurarisé (soit une heure environ après son admission) était définitif dans 70 % des cas [12]. Les patients ayant une interruption immédiate de la sédation étaient extubés plus vite (critère de jugement principal), sevrés plus rapidement des vasopresseurs, moins confus et retournaient significativement plus rapidement à domicile. En dehors du SDRA et de l'HTIC sévère, la SA ne devrait pas être systématique, et réévaluée dans tous les cas de manière pluriquotidienne pour éviter une iatrogénie probable. À noter que les pratiques de sédation profonde sont également hétérogènes concernant le SDRA [13] et même l'HTIC [14,15], certaines pratiques allant dans le sens d'un allègement de la sédation y compris à la phase précoce. Une étude récente vient même contredire l'intérêt à utiliser une curarisation et une sédation profonde chez les patients avec SDRA sévère (rapport PaO₂/FiO₂ < 150), comparativement à un groupe sans curarisation et sédatisés légèrement [13].

2. Outils d'évaluation de la sédation-analgésie

Il est nécessaire d'utiliser des outils d'évaluation bien distincts pour apprécier séparément le niveau de sédation (réponse à un stimulus d'éveil) et le niveau d'analgésie (réponse à un stimulus douloureux). La figure 1 rappelle les principaux outils utilisés et la figure 2 montre un protocole simple de SA basés sur ces outils.

2.1. Evaluation de la vigilance (sédation)

L'échelle de sédation-agitation de Richmond (RASS) est l'échelle qui a été validée chez le plus grand nombre de patients (> 1000 patients) et l'échelle aujourd'hui la plus utilisée dans la littérature [16]. C'est la seule échelle à avoir été validée à la fois chez des patients sédatisés et non sédatisés, intubés et non intubés et la seule à avoir fait l'objet d'une traduction en langue française validée [17]. Il existe avec cette échelle un continuum entre sédation (hypovigilance) et agitation (hypervigilance), ce qui permet d'utiliser une échelle unique, à la fois pour l'administration de la sédation [18], pour l'évaluation de la confusion mentale [19] et pour l'élaboration de protocoles de prise en charge de l'agitation en dehors des périodes de

sédation continue [3]. Un mode d'emploi précis avec foire aux questions a été créé en français pour obtenir un consensus au sein des utilisateurs [17]. Les niveaux de sédation recommandés pour la majorité de patients sont RASS 0 à -2 [2], voire +1 à -2 [3,8] (Figure 1).

Les techniques électrophysiologiques de quantification de la profondeur de sédation ont été testées en réanimation : analyse quantitative de l'EEG, index bispectral (BIS), potentiels évoqués, variabilité du rythme cardiaque... Aucune de ces méthodes ne peut remplacer les échelles cliniques. Si les valeurs mesurées par ces outils sont souvent corrélées statistiquement avec le niveau clinique de sédation, elles sont très variables d'un patient à l'autre pour un même niveau clinique de vigilance et chez le même patient [20]. Il faut rappeler aussi que logiquement, l'objectif de sédation reste intrinsèquement un objectif clinique (patient confortable et apaisé, éveillé ou facilement éveillable). Chez les patients curarisés en continu, ces outils, associés à l'observation des paramètres hémodynamiques, seraient la seule solution pour évaluer au mieux la SA [2]. Néanmoins l'utilisation de ces outils ne peut pas être recommandée systématiquement chez les patients curarisés en réanimation [21]. Lorsqu'ils sont utilisés, il est nécessaire de rechercher toute augmentation de ces paramètres au repos comme au cours des soins. Ces paramètres reflètent l'activité corticale et peuvent témoigner d'un éveil potentiel lors d'une stimulation douloureuse. La diminution de la SA en fonction de ces outils n'est pas recommandée, exposant à un risque de réveil. En cas de curarisation, il est nécessaire de réaliser, si possible, des fenêtres quotidiennes de décurarisation pour s'assurer cliniquement du niveau de sédation [21].

2.2. Évaluation de la douleur

Un article de synthèse sur l'évaluation de la douleur en réanimation a été rédigé également pour la même édition de ce Congrès de la SFAR [22]. Pour évaluer l'intensité de la douleur, il faut choisir un outil de mesure adapté à l'état de vigilance du patient. Chez le patient coopérant et communicant, l'auto-évaluation de l'intensité de la douleur par le patient est recommandée car elle évite la sous-estimation de la douleur par les soignants, qui est démontrée ailleurs comme en réanimation. Parmi les échelles d'auto-évaluation, c'est l'échelle numérique 0-10 administrée à l'aide d'un support visuel en grand format (EVN pour « échelle visuelle numérique ») qui est la plus réalisable : tel est le cas chez 90 % des patients suffisamment vigiles (RASS > -2) et capables de serrer la main à la demande [22]. C'est l'EN (visuelle ou orale) qui est conseillée par les dernières recommandations [8] car étant la plus faisable en réanimation.

Dans les cas de troubles de la conscience induits par la prescription d'hypnotiques (sédation), il est nécessaire d'utiliser des échelles comportementales de la douleur (hétéro-évaluation).

Leur principe est d'évaluer le plus objectivement possible la douleur, de manière reproductible et consensuelle au sein de l'équipe. Ces échelles sont fondées sur l'observation de l'expression corporelle (mimique, tonus des membres, adaptation au ventilateur) à l'état de repos et en réponse à un stimulus douloureux (aspiration endotrachéale, mobilisation du patient). Les deux échelles les mieux validées au monde (> 1000 patients) [8] sont l'échelle comportementale de la douleur (BPS pour « Behavioral Pain Scale »), et la « Critical Care Pain Observation Tool (CPOT). Ces échelles sont très proches dans leur construction et dans leur performance psychométrique [22]. Elles peuvent être utilisées chez tout type de patient lorsque l'auto-évaluation n'est pas faisable, qu'il s'agisse de patients intubés ou non intubés, et même chez les patients cérébrolésés [22,23]. L'utilisation des méthodes électrophysiologiques (essentiellement la vidéo-pupillométrie et l'analyse de la variabilité du rythme cardiaque) pourraient trouver une place dans les cas où les échelles comportementales ne sont pas utilisables (patients paralysés), en cas de doute diagnostique (patient complètement aréactif) ou pour prédire quel patient pourrait avoir mal lors d'une procédure de soin [22]. Cette dernière indication n'a été montrée à ce jour que chez des patients profondément sédatisés, donc à réserver à certaines situations uniquement.

3. Interaction sédation-analgésie et ventilation mécanique

L'adaptation du patient au ventilateur n'est pas explorée par les échelles de sédation (ou quasiment pas, la notion d'adaptation au ventilateur figurant ponctuellement dans le versant agitation du RASS). Le BPS et le CPOT décrivent davantage la tolérance au ventilateur mais ne suffisent pas pour décrire parfaitement la synchronie patient/ventilateur, notion qui reste encore à définir consensuellement [24,25]. La SA a un impact sur la ventilation mécanique dès lors que les analgésiques morphiniques utilisés peuvent diminuer la commande ventilatoire de manière dose dépendante et synergique avec les hypnotiques, les deux types de drogues étant utilisés le plus souvent en association [26-28]. C'est ainsi que pour diminuer le risque de barotraumatisme, et pour améliorer les échanges gazeux, il est parfois nécessaire d'approfondir le niveau de sédation (concept de l'adaptation du patient au ventilateur). Néanmoins, pour diminuer les effets secondaires de la SA, il serait souhaitable d'adopter une stratégie opposée consistant prioritairement à adapter le ventilateur au patient, avant d'approfondir la SA. Il a été montré que bien régler le respirateur était plus efficace pour réduire l'asynchronie qu'augmenter la SA [29]. Cela permet aussi, dans le cadre de la prise en charge du patient, d'avancer davantage vers la sortie de la réanimation et de l'hôpital [12].

Le principe est d'optimiser les réglages du ventilateur pour diminuer les contraintes exercées sur le patient. Une méthode consiste à alléger l'assistance ventilatoire et à la réintroduire de manière graduée [30]. En cas d'agitation, une ventilation spontanée sur ballon ou sur tube en T devrait être réalisée et la possibilité d'une extubation envisagée. Si la possibilité de

l'extubation n'est pas envisageable, le compromis serait la ventilation en mode partiellement assisté (ventilation spontanée, aide inspiratoire, pression assistée). Si ce mode ne permet pas une ventilation satisfaisante, le retour à un mode contrôlé est nécessaire en s'assurant du réglage optimal du ventilateur (mode assisté contrôlé et non exclusivement contrôlé, réglage optimal du trigger et du débit d'insufflation). En cas de désadaptation persistante du ventilateur, et seulement après avoir recherché les causes associées (sepsis non contrôlé, acidose non compensée, douleur et anxiété...) il est alors nécessaire d'approfondir la SA dans l'objectif de déterminer le meilleur couplage possible compatible avec le niveau d'endormissement le plus faible ; la figure 3 résume cette prise en charge. Par ailleurs, il faudrait probablement privilégier la ventilation spontanée, pour maintenir une activité diaphragmatique, afin d'éviter la mise au repos complète du diaphragme, responsable en grande partie de la dysfonction diaphragmatique induite par le ventilateur [31-33].

4. Stratégies de sédation-analgésie

Les concepts abordés ici ne sont pas opposables mais complémentaires [34]. Une méta-analyse des études randomisées sur les stratégies de sédation a montré un intérêt sur le pronostic des patients : durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, mortalité globale [9].

4.1. Rationaliser les indications de SA : reformulation quotidienne de l'indication, arrêt quotidien, intrication avec le protocole de sédation

Selon la définition et les objectifs de la sédation, la rationalisation de la SA commence par la remise en question systématique de son indication. De manière similaire à l'épreuve d'arrêt de la ventilation mécanique (épreuve de tube en T) [35], Kress et al. ont montré il y a 20 ans qu'un arrêt quotidien de la sédation révélait qu'à un instant « t », 50 % des patients n'avaient pas besoin de sédation [36]. Dans un esprit proche, nous avons vu plus haut que 70 % des patients admis en réanimation pour choc septique sur péritonite n'avaient pas besoin non plus de sédation [12]. Ces deux études montrent que les indications de sédation peuvent être souvent empiriques et non indispensables. Une telle approche visant à déterminer précisément si l'on peut ou non se passer d'une sédation est associée à une réduction des durées de ventilation mécanique et de séjour en réanimation [12,36,37].

Bien qu'il n'existe pas de données, le consensus français de 2007 recommandait de diminuer progressivement la sédation plutôt que de l'interrompre brutalement, notamment lorsqu'elle a été prolongée (≥ 7 jours) à des doses élevées [2]. Il faut noter qu'une étude avait été interrompue prématurément pour surmortalité dans le groupe arrêt quotidien (brutal) mettant en exergue l'expertise nécessaire pour gérer précocement l'arrêt de la sédation [38]. Les études positives sur le sujet avaient toutes un savoir-faire pour gérer l'agitation, la douleur et l'asynchronie ventilatoire à l'arrêt de la sédation [3,12,36,37]. Une étude multicentrique n'avait pas montré d'intérêt à arrêter quotidiennement la sédation en plus de l'utilisation d'un

protocole de sédation [39]. Néanmoins, il existait entre 20 et 30 % de déviation du protocole, que ce soit dans le groupe arrêt quotidien (pas d'arrêt effectif) ou dans le groupe protocole uniquement (arrêt), témoignant d'une contamination probable intergroupe et de la pertinence à considérer l'ensemble [arrêt quotidien + protocole de sédation] comme complémentaire et non opposable : considérer le niveau de sédation à un instant « t » pour éviter tout surdosage ponctuel (protocole de sédation) + considérer la nécessité réelle à poursuivre la sédation une à plusieurs fois par jour pour éviter tout surdosage dans la durée (arrêt quotidien ou réflexion quotidienne à poursuivre ou non la sédation) [34].

4.2. Recherche du niveau de sédation le plus léger possible

L'observation d'une sédation profonde (RASS -3 à -5) à la phase initiale de la réanimation (48 h) a été rapportée comme étant associée à la mortalité à long terme par plusieurs études observationnelles, y compris après ajustement multiparamétrique (mais ne pouvant pas prendre en compte certains paramètres ventilatoires non mesurés comme l'asynchronie) [40-44]. Concernant les études randomisées contrôlées, le maintien d'un niveau de sédation léger est associé à un sevrage plus rapide du ventilateur (entre une demi-journée et 2 jours) et un recours deux fois moins fréquent à la trachéotomie comme le rapporte une méta-analyse de 8 études réalisée dans le cadre des dernières recommandations [8]. Celles-ci suggèrent ainsi de préférer une cible de sédation légère (RASS -2 à +1) plutôt qu'une cible profonde (RASS < -2). D'autre part, l'utilisation des hypnotiques est associée à un risque de dysfonction cognitive (confusion mentale ou delirium des anglo-saxons). Ce risque existe pendant la sédation [45] et à l'arrêt de la sédation [46]. La confusion observée pendant la sédation est la forme la plus commune de confusion en réanimation mais elle est aussi celle qui est associée de manière la plus forte au risque de dysfonctions cognitives persistant à long terme après la réanimation [47]. Il est donc probablement important non seulement de cibler un niveau léger de sédation mais aussi de respecter au mieux les fonctions cognitives des patients. En plus du risque cognitif, il existe un risque d'effets secondaires des médicaments de la SA qui est d'autant plus important que la posologie est élevée. La SA, et notamment les morphiniques, constituent l'un des facteurs de risque les plus importants d'iléus en réanimation [48]. Les hypnotiques sont associés à un risque de défaillance hémodynamique (hypotension, bradycardie, majoration des besoins en vasopresseurs), essentiellement avec le propofol [49] et les alpha-2 agonistes [50]. Enfin, la SA serait potentiellement associée à un risque accru d'immunosuppression [51], ce qui pourrait expliquer en partie la diminution de l'incidence des infections nosocomiales observée lorsque la SA est minimisée [3,52].

4.3 Nouvelles stratégies

Deux types de stratégies s'opposent dans leur principe mais pourraient s'intriquer de manière complémentaire, celles-ci s'adressant probablement à des patients différents et des situations différentes. Tout d'abord, l'allègement des niveaux de sédation vers des patients de plus en

plus éveillés et capables de communiquer interroge sur la nécessité de conserver le principe d'une sédation continue. Si la notion de sédation « intermittente » n'est pas récente [53], les progrès réalisés ces 20 dernières années dans l'évaluation et la prise en compte des symptômes d'inconfort ont conduit à considérer la prise en charge des patients de manière individualisée (« Patient Centered Care »). L'objectif est d'assurer un confort optimal chez un patient restant éveillé et communicant [54]. Les premiers types de protocoles incluaient uniquement le dépistage et le traitement de la douleur et de l'agitation [3]. Une meilleure connaissance des sources de souffrance chez les patients de réanimation [55] a permis la reconnaissance d'autres symptômes comme l'anxiété, la dyspnée, la soif et l'insomnie dont la prise en charge est spécifique [56]. On comprend que la SA ne peut prendre en compte seule l'ensemble de ces symptômes et qu'une approche individualisée est nécessaire, impliquant au premier plan l'équipe infirmière. L'approche non pharmacologique est à privilégier si l'on souhaite éviter au mieux les effets secondaires médicamenteux et favoriser la communication avec le patient, notamment devant une dyspnée ou une anxiété chez un patient ventilé mécaniquement (meilleur réglage du respirateur [29,57], musicothérapie [58]), une soif (bains de bouche d'eau froide et baume labial [59]), une insomnie [60] et bien entendu une douleur [22]. La réalité virtuelle et les serious games pourraient également rapidement entrer dans l'arsenal distractif [61]. Dans le même sens, l'allègement de la sédation est allé de pair avec le développement du dépistage et de la prévention de la confusion mentale, ainsi que la promotion d'une réhabilitation précoce [1,8]. La mise en place de l'ensemble de ces éléments de prise en charge au sein de paquets de bonne pratique (ou « bundles ») [62] a permis une amélioration du pronostic des patients [63].

À l'opposé des situations où l'allègement de la SA est à rechercher (cas le plus fréquent), il existe des situations où une sédation modérée à profonde paraît encore nécessaire (détresse respiratoire persistante malgré des réglages optimisés du respirateur, SDRA sévère). Dans ce dernier cas, des techniques électrophysiologiques complémentaires combinées à des algorithmes d'asservissement des médicaments de la SA pourraient être intéressantes pour aider l'équipe infirmière à diminuer les posologies et éviter un surdosage. La sédation intraveineuse à objectif de concentration (SIVOC) pourrait apporter une aide supplémentaire dans le management de la SA en réanimation, par le calcul du temps de décroissance, en fonction de la demi-vie contextuelle des médicaments [64]. La principale limite vient de la complexité des modèles pharmacocinétiques chez les patients de réanimation dont les conditions physiologiques sont souvent instables et de l'administration sur des durées prolongées. Néanmoins, la SIVOC pourrait constituer une aide complémentaire aux concepts précédemment énoncés, évitant elle aussi un surdosage médicamenteux. Une étude pilote a montré que la SIVOC, combinée à la mesure du BIS et intégrée dans une boucle d'asservissement avec les perfuseurs de propofol et de remifentanyl, permettait une diminution de moitié de la posologie du propofol et un sevrage plus rapide des vasopresseurs [64]. Les

changements de débit de perfusion étaient 20 à 40 fois plus nombreux dans le groupe « sédation automatisée » (40 par heure) que dans le groupe « sédation infirmière » (1 à 2 changements par heure).

Enfin, une solution intermédiaire entre une stratégie centrée sur les symptômes du patient et une stratégie de sédation plus « technologique » serait l'utilisation d'une pompe d'administration autocontrôlée par le patient (type PCA), que ce soit pour l'analgésie ou la sédation. Cette stratégie qui s'est développée pour la sédation lors des procédures invasives en dehors de la réanimation [65] est encore au stade du développement pour la sédation en réanimation [66].

5. Médicaments de la sédation-analgésie

Hypnotiques et analgésiques sont utilisés le plus souvent conjointement et de manière continue en réanimation [26-28]. Leurs effets sont synergiques sur la dépression ventilatoire aidant le patient à s'adapter au ventilateur, ce qui permettrait de diminuer la posologie de chacun et par conséquent d'en limiter leur accumulation ou l'accumulation de leur métabolites, source de retard de réveil [67]. Néanmoins, face à la crise des opioïdes qui est d'actualité aux États-Unis et qui suscite une réflexion internationale [68], il faut rappeler que l'utilisation d'un morphinique majeur n'est pas toujours indispensable, que ce soit en réanimation [3,12] ou en postopératoire [69]. Les dernières recommandations font ainsi la promotion de l'utilisation d'analgésiques non morphiniques dans l'objectif de réduire le recours ou la posologie des morphiniques majeurs [8].

Concernant les particularités pharmacocinétiques communes aux médicaments de la SA en réanimation, il faut retenir :

- 1) les modifications fréquentes des paramètres pharmacocinétiques (augmentation du volume de distribution, diminution du taux de protéines circulantes, dysfonction hépatique et rénale dont le degré peut même varier d'une heure à l'autre en fonction de l'état hémodynamique) ;
- 2) une interaction avec les troubles neurologiques fréquemment observés en réanimation (dysfonctions cognitives, encéphalopathies, certains patients pouvant être profondément sédatisés « naturellement ») ;
- 3) l'hétérogénéité inter mais aussi intra-individuelle des patients. L'ensemble de ces paramètres rend plus difficile l'appréciation prévisible des effets et de l'élimination de la plupart des hypnotiques et analgésiques utilisés en réanimation. Pour cette raison, le choix du médicament importerait moins que la façon de l'administrer (rationalisation de son indication, algorithme d'administration, fenêtres quotidiennes) [2,8]. L'utilisation de molécules à très courte demi-vie d'élimination n'est pas la solution la plus facile non plus. Ces molécules peuvent exposer à un risque de syndrome de sevrage sévère et brutal (remifentanyl) [70], et même en l'absence de syndrome de sevrage (halogénés), exposer le patient à une sédation et

donc une immobilisation trop prolongée vectrice de complications. Quelle que soit la molécule, la réflexion autour de l'indication de sédation et du niveau recherché est le prérequis indispensable.

5.1 Les hypnotiques

L'hypnotique le plus utilisé en réanimation en France est le midazolam, devant le propofol [27,28]. Les dernières enquêtes de pratique avaient été réalisées avant que la dexmédétomidine ne soit commercialisée en France. Le mode d'action des hypnotiques est soit pro-hypnotique via une stimulation du système nerveux GABAergique (la majorité des hypnotiques), soit anti-éveil via un effet anti-NMDA pour la kétamine ou un effet anti-adrénergique pour les agonistes alpha-2 présynaptiques centraux (clonidine et dexmédétomidine).

5.1.1. Propofol versus benzodiazépines

La dernière méta-analyse réalisée dans le cadre des recommandations [8] montre une supériorité du propofol comparativement aux benzodiazépines (midazolam et lorazepam) concernant le réveil et l'extubation (plus courts, respectivement de 7 et 12 heures ; 7 études randomisées, n = 357 patients). Les recommandations de 2013 et 2018 suggèrent par conséquent de préférer le propofol aux benzodiazépines (recommandation faible) [8]. Une méta-analyse ancienne ne montrait pas de différence entre propofol et midazolam pour les durées de sédation prolongées, mais il existait une différence en faveur du propofol pour les sédations de moins de 36 heures [49]. Concernant la différence entre midazolam et lorazepam (non disponible sous forme injectable en France) mais communément utilisé en Amérique du Nord et dans la littérature sur le sujet, le midazolam a une demi-vie d'élimination plus courte (3-11 h) que le lorazepam (8-15 h) [16]. Toutefois, le midazolam est l'une des molécules les plus sujettes aux interactions du métabolisme hépatique, que ce soit au niveau interindividuel (pharmacogénétique [71]) ou au niveau intra-individuel (insuffisance hépatique et rénale [72] ; nombreuses interactions pharmacologiques sources de surdosage [71]: céphalosporines, macrolides, azolés, anticalciques, amiodarone et cimétidine, mais aussi le fentanyl qui occupe la même voie cytochromique que le midazolam !).

Concernant le propofol, ses effets secondaires sont essentiellement d'ordre hémodynamiques (hypotension et bradycardie en raison d'une suppression dose dépendante du baroréflexe et d'un effet vasodilatateur artériel et veineux). Le midazolam est associé à une meilleure stabilité hémodynamique [49]. Il faut tenir compte de l'apport de triglycérides avec le propofol, car l'excipient est une solution de lipides à 10 % (composition variable selon le fournisseur). La sédation à débit élevé peut être associée à une hypertriglycéridémie qu'il faut rechercher [49,73]. L'utilisation de solution de propofol à 2 % permet de diminuer par 2 le débit de perfusion.

5.1.2. Syndrome de perfusion au propofol (Propofol Related Infusion Syndrome, PRIS)

Tout médecin utilisant le propofol même ponctuellement doit être capable de reconnaître un PRIS au même titre qu'une hyperthermie maligne avec la célocurine ou les halogénés. Une alerte de l'ANSM en 2018 a rappelé que l'utilisation du propofol était interdite en réanimation en dessous de 16 ans [74]. Le PRIS est une cytopathie mitochondriale qui peut se manifester par les événements suivants, généralement d'apparition brutale [74,75]: acidose métabolique, rhabdomyolyse, hyperkaliémie, insuffisance rénale, cytolyse hépatique, hyperlipidémie, arythmie cardiaque, syndrome de Brugada (ECG de type sus-décalage du segment ST avec aspect en dôme), incompetence myocardique. Dans la littérature, des lésions encéphaliques sévères (noyaux gris centraux) ont également été rapportées de manière concomitante au syndrome métabolique chez une patiente après seulement 3 heures d'un acte chirurgical sous anesthésie intraveineuse au propofol [76]. Plusieurs facteurs de risque ont été à ce jour identifiés : jeune âge, diminution des apports glucosés (jeûne périopératoire), co-administration de metformine, diminution de l'apport tissulaire en oxygène, lésion neurologique grave, sepsis, fortes doses en vasoconstricteurs, stéroïdes, agents inotropes ou utilisation de propofol à des doses supérieures à 4 mg/kg/h durant plus de 48 h. Il faut conserver néanmoins à l'esprit que le PRIS peut survenir quelque soit la posologie et la durée [76,77]. Parfois, le PRIS peut être révélateur d'une maladie mitochondriale. À noter que les urines vertes sous propofol sont bénignes et non en rapport avec un PRIS [78]. Face à la suspicion d'un PRIS, il faut stopper le propofol immédiatement et le remplacer (si une sédation est indispensable) par un autre sédatif (usuellement le midazolam pour sa meilleure stabilité hémodynamique).

5.1.3 Agonistes alpha-2 adrénergiques (clonidine et dexmédétomidine)

La dernière méta-analyse réalisée dans le cadre des recommandations [8] ne montre pas de différence significative en termes de pronostic (durée de ventilation, delirium...) entre la dexmédétomidine (DEX), les benzodiazépines ou le propofol. Néanmoins, ces recommandations suggèrent d'utiliser la DEX plutôt que les benzodiazépines, en se basant sur l'étude randomisée ayant le moins de biais et ayant comparé DEX et midazolam [18]. Au total, il est probablement recommandé d'utiliser en première intention soit le propofol, soit la DEX [8], plutôt qu'une benzodiazépine. L'utilisation de la DEX est tentante dans l'objectif de respecter au mieux les fonctions cognitives des patients sédatisés, ce qui est le cas pour le delirium en comparaison avec le midazolam dans l'étude de meilleure puissance [18], et en termes du maintien des capacités des patients à communiquer en comparaison avec le propofol dans une autre étude [79]. Certains auteurs rapportent un effet positif concernant le delirium, en regroupant l'ensemble des études, et quelles que soient les méthodes de détection des dysfonctions cognitives [50]. Néanmoins, de nouvelles études négatives [80-82] viennent pondérer cet effet, ce qui est peut être également déterminé par un changement progressif des pratiques, allant vers des sédations de plus en plus légères quel que soit le sédatif utilisé. Une

étude multicentrique récente incluant 4000 patients, comparant DEX versus propofol (60% des patients), midazolam (12%) ou les deux (20%) dans une intention de sédation légère précoce (RASS -2 à +1), était négative sur le critère de jugement principal (mortalité à 90 jours) [82]. Il existait une différence significative de 1 jour en faveur de la DEX pour le nombre de jours sans ventilation et sans coma/delirium, mais sans différence significative sur le delirium isolé du coma. L'effet secondaire principal de la DEX est d'ordre hémodynamique (bradycardie, d'abord avec hypotension, puis possiblement avec hypertension en cas de surdosage plus conséquent, en raison d'un effet agoniste alpha-adrénergique non spécifique) [50,82]. Les effets hémodynamiques sont généralement jugés sans conséquence en l'absence de bolus [8], et rapportés moins fréquemment que pour la clonidine dans une étude comparative, mais qui n'était pas en double aveugle [83]. Comparativement à la DEX, la clonidine a une efficacité sur les récepteurs alpha-2 beaucoup moins importante (effet sédatif et hémodynamique théorique moins important), une demi-vie d'élimination plus longue et une élimination rénale (elle est hépatique pour la DEX). Il existerait un effet co-analgésique avec la DEX [80] et la clonidine [84], associé à une épargne morphinique, qui n'est cependant pas retrouvée de manière significative dans toutes les études [18].

5.1.4. Autres sédatifs : halogénés, kétamine

Une alternative aux médicaments précédemment cités est l'utilisation possible des gaz halogénés (isoflurane, sévoflurane, desflurane) en réanimation grâce à l'utilisation de filtres échangeurs (système AnaConDa®, Pall-Mirus®) [85]. Il est nécessaire d'avoir un matériel dédié, avec notamment un analyseur de gaz compatible avec la sécurité anesthésique usuelle, et compte tenu de l'absence de circuit fermé sur les ventilateurs de réanimation, il faut connecter la branche expiratoire, voire la sortie de l'analyseur de gaz à une cartouche adsorbante afin de limiter la pollution environnementale, minimale avec ces systèmes mais possiblement variable d'une réanimation à l'autre, voire d'une chambre à l'autre à l'intérieur d'une même réanimation (différences de performance des centrales de traitement de l'air). L'intérêt est un effet de réveil on/off [86,87], même après une durée très prolongée d'administration [88], un effet co-analgésique probable [87] et un impact contrasté sur le système respiratoire [89] (effet bronchodilatateur modeste, augmentation de l'espace mort et des résistances liés au filtre, effet anti-inflammatoire sur le poumon en cas de SDRA dans une étude [90] dont la confirmation des résultats est attendue par la réalisation d'une étude multicentrique française de grande ampleur). Les effets secondaires des halogénés sont à surveiller, principalement l'hyperthermie maligne (rare mais à conserver en mémoire de principe) et la toxicité rénale par accumulation d'ions fluorures, qui reste acceptable avec les halogénés modernes [86].

Concernant la kétamine, son potentiel effet co-analgésique, anti-hyperalgésique, permettant une épargne morphinique, a été évalué en réanimation. Si la kétamine peut être utilisée à

faible posologie pour diminuer les doses de morphiniques en analgésie contrôlée par le patient en postopératoire [8], une étude récente a montré son incapacité à réduire les doses de remifentanil utilisé dans le cadre d'un protocole de SA continue [91]. Il était observé, par ailleurs, une incidence moindre de delirium dans cette étude, ce qui doit être vérifié par d'autres études. La kétamine pourrait par ailleurs avoir des effets antidépresseurs intéressants chez les patients de réanimation, notamment septiques [92]. Enfin, concernant le potentiel effet bronchodilatateur de la kétamine, celui-ci n'a pas été retrouvé dans les études ayant testé une sédation par kétamine pour un état de mal asthmatique [93].

5.2 Les analgésiques

Comme évoqué préalablement, il est probablement nécessaire de promouvoir une analgésie multimodale en réanimation afin de réduire les effets secondaires des morphiniques [8,22]. Mais il est tout autant important de privilégier l'analgésie, y compris morphinique si elle est nécessaire, afin de réduire l'exposition aux sédatifs [3,4,8]. L'utilisation des analgésiques non morphiniques ne sera pas traitée ici en détail [8,22]. Nous rappellerons que le paracétamol et le nefopam peuvent être utilisés dans une stratégie d'épargne morphinique chez tout type de patient de réanimation (en postopératoire ou en dehors du contexte postopératoire). Les gabapentinoïdes sont à recommander en cas de douleur neuropathique. L'utilisation de la lidocaïne et des anti-inflammatoires non stéroïdiens n'est pas recommandée de manière systématique en réanimation, en raison de leurs effets secondaires potentiels chez les patients critiques. Leur utilisation doit être réalisée au cas par cas. La place de l'analgésie locorégionale paraît incontournable en postopératoire et en traumatologie [94].

Concernant l'utilisation des morphiniques majeurs en réanimation, la morphine est à éviter en continu en raison d'un risque de surdosage, du fait d'une demi-vie plus longue qu'avec les morphiniques de synthèse (fentanyl), de métabolites très actifs, notamment en cas d'insuffisance rénale, où le surdosage peut survenir de manière retardée, à distance de l'arrêt de la morphine [95]. L'utilisation des fentanyls est donc à privilégier. Les morphiniques les plus utilisés en France sont le fentanyl et le sufentanil [27,28]. Ces deux morphiniques n'ont pas été comparés pour leur utilisation en réanimation. Leurs demi-vies d'élimination théoriques modélisées par plusieurs modèles pharmacocinétiques augmentent toutes les deux en cas d'administration prolongée [96], ce qui rend encore une fois nécessaire la mise en place de stratégies de réduction du surdosage (arrêt quotidien, protocole). L'alfentanil et le remifentanil sont des morphiniques ayant un délai d'action et une demi-vie d'élimination très courts. L'utilisation du rémifentanil est associée à des durées moindres de sevrage ventilatoire [97-99] mais expose à un risque de sevrage morphinique [70] qui nécessite un savoir-faire dans la décroissance du rémifentanil (progressif, avec relais analgésique de plus longue durée d'action). L'alfentanil est de très courte durée d'action en utilisation ponctuelle mais son administration continue expose à un risque d'accumulation, avec un métabolisme hépatique

prédominant et des variations brutales liées au débit cardiaque et hépatique. Son utilisation ponctuelle pour l'analgésie procédurale est tout à fait adaptée [100].

Conclusion

Les pratiques de la sédation en réanimation évoluent depuis plusieurs années vers une rationalisation de son administration au plus près des besoins du patient. La douleur est ainsi évaluée et traitée distinctement du niveau d'endormissement. Plusieurs concepts complémentaires permettent d'éviter une sédation excessive et ses conséquences en termes de morbi-mortalité associée : recherche (pluri) quotidienne du prérequis à l'arrêt de la sédation et du niveau de sédation minimal compatible avec la ventilation mécanique et le confort, couplage optimisé de la sédation et de la ventilation mécanique, stratégies formalisées d'équipe (protocoles) autour de cibles cliniques définies par des outils d'évaluation de la vigilance et de la douleur validés et reproductibles permettant d'adapter la posologie des médicaments en évitant les sous et les surdosages, sédation basée sur l'analgésie prioritaire, traitement à la carte de la douleur et des autres symptômes d'inconfort, prévention de la confusion mentale et réhabilitation précoce. L'utilisation de médicaments à délai d'action et d'élimination rapide (propofol, gaz halogénés, fentanyl), respectant probablement mieux les capacités cognitives et de communication des patients (propofol, alpha-2 agonistes), peut renforcer l'impact de ces concepts dont l'application demeure essentielle.

Références

- [1] Chanques G, Drouot X, Payen JF. 2008-2018: Ten years of gradual changes in the sedation guidelines for critically ill patients. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018;37:509-11.
- [2] Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G, et al. Sédation et analgésie en réanimation (nouveau-né exclu). *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:541-51.
- [3] Chanques G, Jaber S, Barbotte E, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:1691-9.
- [4] Payen JF, Bosson JL, Chanques G, Mantz J, et al. 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.
- [5] Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg* 2010;111:451-63.
- [6] Robinson BR, Mueller EW, Henson K, Branson RD, Barsoum S, Tsuei BJ. An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay. *J Trauma* 2008;65:517-26.
- [7] Faust AC, Rajan P, Sheperd LA, Alvarez CA, McCorstin P, Doebele RL. Impact of an Analgesia-Based Sedation Protocol on Mechanically Ventilated Patients in a Medical Intensive Care Unit. *Anesth Analg* 2016;123:903-9.
- [8] Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018;46:e825-e73.
- [9] Minhas MA, Velasquez AG, Kaul A, Salinas PD, Celi LA. Effect of Protocolized Sedation on Clinical Outcomes in Mechanically Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc* 2015;90:613-23.
- [10] Leone M, Ragonnet B, Alonso S, et al. Variable compliance with clinical practice guidelines identified in a 1-day audit at 66 French adult intensive care units. *Crit Care Med* 2012;40:3189-95.
- [11] Critical Care Challenge. Sedation and delirium in Intensive Care Unit. <http://www.nejm.org/doi/story/10.1056/feature.2014.01.14.21>. *NEJM* 2014.
- [12] Chanques G, Conseil M, Roger C, et al. Immediate interruption of sedation compared with usual sedation care in critically ill postoperative patients (SOS-Ventilation): a randomised, parallel-group clinical trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2017;5:795-805.
- [13] National Heart L, Blood Institute PCTN, Moss M, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2019;380:1997-2008.

- [14] Zeiler FA, AlSubaie F, Zeiler K, Bernard F, Skrobik Y. Analgesia in Neurocritical Care: An International Survey and Practice Audit. *Crit Care Med* 2016;44:973-80.
- [15] Oddo M, Crippa IA, Mehta S, et al. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Crit Care* 2016;20:128.
- [16] Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2013;41:278-80.
- [17] Chanques G, Jaber S, Barbotte E, et al. Validation de l'échelle de vigilance-agitation de Richmond traduite en langue française. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:696-701.
- [18] Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489-99.
- [19] Chanques G, Ely EW, Garnier O, et al. The 2014 updated version of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit compared to the 5th version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders and other current methods used by intensivists. *Annals of intensive care* 2018;8:33.
- [20] Trouiller P, Fangio P, Paugam-Burtz C, et al. Frequency and clinical impact of preserved bispectral index activity during deep sedation in mechanically ventilated ICU patients. *Intensive Care Med* 2009;35:2096-104.
- [21] Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 2002;30:142-56.
- [22] Gavazzi M, de Lattre S, Bernard C, et al. Comment évaluer et gérer la douleur en réanimation ? Congrès annuel de la Société Française d'Anesthésie Réanimation, Paris 2019.
- [23] Bernard C, Delmas V, Duflos C, et al. Assessing pain in critically ill brain-injured patients: a psychometric comparison of three pain scales and videopupillometry. *Pain* 2019.
- [24] Chanques G, Jaber S. Patient/ventilator asynchrony: does it matter for the patient or the ventilator? *Minerva Anesthesiol* 2019;85:583-4.
- [25] Bruni A, Garofalo E, Pelaia C, et al. Patient-ventilator asynchrony in adult critically ill patients. *Minerva Anesthesiol* 2019;85:676-88.
- [26] Payen JF, Chanques G, Mantz J, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 2007;106:687-95.
- [27] Constantin J, Chanques G, Dejonghe B, et al. La sédation-analgésie au quotidien: enquête de pratiques auprès de 218 services de réanimation en France. *An Fr Anesth Reanim* 2010;29:339-46.
- [28] Sedation in French intensive care units: a survey of clinical practice. *Annals of intensive care* 2013;3:24.

- [29] Chanques G, Kress JP, Pohlman A, et al. Impact of ventilator adjustment and sedation-analgesia practices on severe asynchrony in patients ventilated in assist-control mode. *Crit Care Med* 2013;41:2177-87.
- [30] Chanques G, Jung B, Cisse M, Rossel N, Verzilli D, Jaber S. Sédation et modalités du sevrage ventilatoire : un couple indissociable. In: Bonnet F, Lescot T, eds. *Analgésie et sédation en réanimation*. Paris: Springer; 2010:171-82.
- [31] Jung B, Constantin JM, Rossel N, et al. Adaptive support ventilation prevents ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in piglet: an in vivo and in vitro study. *Anesthesiology* 2010;112:1435-43.
- [32] Jaber S, Petrof BJ, Jung B, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:364-71.
- [33] Demoule A, Molinari N, Jung B, et al. Patterns of diaphragm function in critically ill patients receiving prolonged mechanical ventilation: a prospective longitudinal study. *Annals of intensive care* 2016;6:75.
- [34] Chanques G, Conseil M, Coisel Y, Carr J, Jung B, Jaber S. Sédation-analgésie en réanimation : Arrêt quotidien par les médecins vs. Gestion continue par les infirmières. *Réanimation* 2012;21:625-36.
- [35] Schweickert WD, Kress JP. Strategies to optimize analgesia and sedation. *Crit Care* 2008;12 Suppl 3:S6.
- [36] Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J of Med* 2000;342:1471-7.
- [37] Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-34.
- [38] de Wit M, Gennings C, Jenvey WI, Epstein SK. Randomized trial comparing daily interruption of sedation and nursing-implemented sedation algorithm in medical intensive care unit patients. *Crit Care* 2008;12:R70.
- [39] Mehta S, Burry D, Cook D, et al. SLEAP: A Multicenter Randomized Trial Of Daily Awakening In Critically Ill Patients Being Managed With A Sedation Protocol. *Am J Crit Care Med* 2012;185:A3882.
- [40] Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:724-31.
- [41] Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, et al. Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2013;39:910-8.

- [42] Tanaka LM, Azevedo LC, Park M, et al. Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care* 2014;18:R156.
- [43] Balzer F, Weiss B, Kumpf O, et al. Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care* 2015;19:197.
- [44] Stephens RJ, Dettmer MR, Roberts BW, et al. Practice Patterns and Outcomes Associated With Early Sedation Depth in Mechanically Ventilated Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2018;46:471-9.
- [45] Patel SB, Poston JT, Pohlman A, Hall JB, Kress JP. Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:658-65.
- [46] Jaber S, Chanques G, Altairac C, et al. A prospective study of agitation in a medical-surgical ICU: incidence, risk factors, and outcomes. *Chest* 2005;128:2749-57.
- [47] Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory medicine* 2018;6:213-22.
- [48] Nguyen T, Frenette AJ, Johanson C, et al. Impaired gastrointestinal transit and its associated morbidity in the intensive care unit. *J Crit Care* 2013;28:537 e11-7.
- [49] Walder B, Elia N, Henzi I, Romand JR, Tramèr MR. A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2001;92:975-83.
- [50] Constantin JM, Momon A, Mantz J, et al. Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016;35:7-15.
- [51] Molina PE. Opioids and opiates: analgesia with cardiovascular, haemodynamic and immune implications in critical illness. *J Intern Med* 2006;259:138-54.
- [52] Quenot JP, Ladoire S, Devoucoux F, et al. Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007;35:2031-6.
- [53] Kollef M, Levy N, Ahrens T, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541-8.
- [54] Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS, et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med* 2016;42:962-71.
- [55] Kalfon P, Mimoz O, Auquier P, et al. Development and validation of a questionnaire for quantitative assessment of perceived discomforts in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2010;36:1751-8.

- [56] Chanques G, Nelson J, Puntillo K. Five patient symptoms that you should evaluate every day. *Intensive Care Med* 2015;41:1347-50.
- [57] Schmidt M, Demoule A, Polito A, et al. Dyspnea in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care Med* 2011;39:2059-65.
- [58] Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheid A, et al. Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2335-44.
- [59] Puntillo K, Arai SR, Cooper BA, Stotts NA, Nelson JE. A randomized clinical trial of an intervention to relieve thirst and dry mouth in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2014;40:1295-302.
- [60] Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, Fromont V, Jorens PG. The effect of earplugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: a randomized controlled trial in intensive care patients. *Crit Care* 2012;16:R73.
- [61] Gerber SM, Jeitziner MM, Wyss P, et al. Visuo-acoustic stimulation that helps you to relax: A virtual reality setup for patients in the intensive care unit. *Scientific reports* 2017;7:13228.
- [62] Ely EW. The ABCDEF Bundle: Science and Philosophy of How ICU Liberation Serves Patients and Families. *Crit Care Med* 2017;45:321-30.
- [63] Barnes-Daly MA, Phillips G, Ely EW. Improving Hospital Survival and Reducing Brain Dysfunction at Seven California Community Hospitals: Implementing PAD Guidelines Via the ABCDEF Bundle in 6,064 Patients. *Crit Care Med* 2017;45:171-8.
- [64] Le Guen M, Liu N, Bourgeois E, et al. Automated sedation outperforms manual administration of propofol and remifentanyl in critically ill patients with deep sedation: a randomized phase II trial. *Intensive Care Med* 2013;39:454-62.
- [65] Kreienbuhl L, Elia N, Pfeil-Beun E, Walder B, Tramer MR. Patient-Controlled Versus Clinician-Controlled Sedation With Propofol: Systematic Review and Meta-analysis With Trial Sequential Analyses. *Anesth Analg* 2018;127:873-80.
- [66] Chlan LL, Weinert CR, Skaar DJ, Tracy MF. Patient-controlled Sedation: A Novel Approach to Management of Sedative Therapy with Mechanically Ventilated Patients. *Chest* 2010;in press.
- [67] Sztark F, Lagneau F. Médicaments de la sédation et de l'analgésie. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:560-6.
- [68] Jaffe S. Doctors arrested in US crackdown on illegal opioids. *Lancet* 2019;393:1684.
- [69] Neuman MD, Bateman BT, Wunsch H. Inappropriate opioid prescription after surgery. *Lancet* 2019;393:1547-57.
- [70] Delvaux B, Ryckwaert Y, Van Boven M, De Kock M, Capdevila X. Remifentanyl in the intensive care unit: tolerance and acute withdrawal syndrome after prolonged sedation. *Anesthesiology* 2005;102:1281-2.

- [71] Skrobik Y, Leger C, Cossette M, Michaud V, Turgeon J. Factors predisposing to coma and delirium: fentanyl and midazolam exposure; CYP3A5, ABCB1, and ABCG2 genetic polymorphisms; and inflammatory factors. *Crit Care Med* 2013;41:999-1008.
- [72] Kirwan CJ, Lee T, Holt DW, Grounds RM, MacPhee IA, Philips BJ. Using midazolam to monitor changes in hepatic drug metabolism in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009;35:1271-5.
- [73] Charriere M, Ridley E, Hastings J, Bianchet O, Scheinkestel C, Berger MM. Propofol sedation substantially increases the caloric and lipid intake in critically ill patients. *Nutrition* 2017;42:64-8.
- [74] Rappels sur le Syndrome de perfusion du propofol - Point d'Information. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappels-sur-le-Syndrome-de-perfusion-du-propofol-Point-d-Information>. ANSM 2018.
- [75] Laquay N, Prieur S, Greff B, Meyer P, Orliaguet G. Propofol infusion syndrome. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010;29:377-86.
- [76] Li X, Zhao Z, Liu X, Ma G, Zhu MJ. Encephalopathy associated with propofol infusion syndrome: A case report. *Medicine* 2018;97:e9521.
- [77] Krajcova A, Waldauf P, Andel M, Duska F. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Crit Care* 2015;19:398.
- [78] Leclercq P, Loly C, Delanaye P, Garweg C, Lambermont B. Green urine. *Lancet* 2009;373:1462.
- [79] Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012;307:1151-60.
- [80] Subramaniam B, Shankar P, Shaefi S, et al. Effect of Intravenous Acetaminophen vs Placebo Combined With Propofol or Dexmedetomidine on Postoperative Delirium Among Older Patients Following Cardiac Surgery: The DEXACET Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:686-96.
- [81] Kawazoe Y, Miyamoto K, Morimoto T, et al. Effect of Dexmedetomidine on Mortality and Ventilator-Free Days in Patients Requiring Mechanical Ventilation With Sepsis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:1321-8.
- [82] Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, et al. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2019.
- [83] Srivastava MES, Aditya Kumar, Amrita Gupta, Archana Agarwal, Tapas Kumar Singh VB, Yogita Dwivedi. Comparison of clonidine and dexmedetomidine for short-term sedation of intensive care unit patients.
- [84] Wang JG, Belley-Cote E, Burry L, et al. Clonidine for sedation in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2017;21:75.

- [85] Jerath A, Parotto M, Wasowicz M, Ferguson ND. Volatile Anesthetics. Is a New Player Emerging in Critical Care Sedation? *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:1202-12.
- [86] Perbet S, Bourdeaux D, Sautou V, et al. A pharmacokinetic study of 48-hour sevoflurane inhalation using a disposable delivery system (AnaConDa(R)) in ICU patients. *Minerva Anesthesiol* 2014;80:655-65.
- [87] Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, et al. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* 2011;37:933-41.
- [88] L'Her E, Dy L, Pili R, et al. Feasibility and potential cost/benefit of routine isoflurane sedation using an anesthetic-conserving device: a prospective observational study. *Respir Care* 2008;53:1295-303.
- [89] Chabanne R, Perbet S, Futier E, et al. Impact of the anesthetic conserving device on respiratory parameters and work of breathing in critically ill patients under light sedation with sevoflurane. *Anesthesiology* 2014;121:808-16.
- [90] Jabaudon M, Boucher P, Imhoff E, et al. Sevoflurane for Sedation in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Randomized Controlled Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:792-800.
- [91] Perbet S, Verdonk F, Godet T, et al. Low doses of ketamine reduce delirium but not opiate consumption in mechanically ventilated and sedated ICU patients: A randomised double-blind control trial. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018;37:589-95.
- [92] Romeo B, Choucha W, Fossati P, Rotge JY. Clinical and biological predictors of ketamine response in treatment-resistant major depression: Review. *Encephale* 2017;43:354-62.
- [93] Miller AC, Jamin CT, Elamin EM. Continuous intravenous infusion of ketamine for maintenance sedation. *Minerva Anesthesiol* 2011;77:812-20.
- [94] Capdevila M, Ramin S, Capdevila X. Regional anesthesia and analgesia after surgery in ICU. *Curr Opin Crit Care* 2017;23:430-9.
- [95] Angst MS, Buhner M, Lotsch J. Insidious intoxication after morphine treatment in renal failure: delayed onset of morphine-6-glucuronide action. *Anesthesiology* 2000;92:1473-6.
- [96] Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991;74:53-63.
- [97] Constantin JM, Schneider E, Cayot-Constantin S, et al. Remifentanyl-based sedation to treat noninvasive ventilation failure: a preliminary study. *Intensive Care Med* 2007;33:82-7.
- [98] Muller L, Chanques G, Bourgaux C, et al. Impact of the use of propofol remifentanyl goal-directed sedation adapted by nurses on the time to extubation in mechanically ventilated ICU patients: the experience of a French ICU. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:481-8.

- [99] Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF, et al. 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.
- [100] de Jong A, Molinari N, de Lattre S, et al. Decreasing severe pain and serious adverse events while moving intensive care unit patients: a prospective interventional study (the NURSE-DO project). *Crit Care* 2013;17:R74.